

## ВПЛИВ 4-ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛУ ТА 1,3-ТІАЗОЛУ НА ПЕРВИННІ РЕАКЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЗДОРОВИХ ТВАРИН

Л.О.Метелиця, К.М.Кондратюк, О.В.Головченко, С.В.Попільниченко,  
В.В.Прокопенко, В.С.Броварець

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

*Ключові слова: фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу; імунна система; імунотропна активність; гостра токсичність*

**Вивчені імунотропні властивості нових 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу при внутрішньоочеревинному введенні здоровим мишам.**

**THE ACTION OF 4-PHOSPHORYLATED DERIVATIVES OF 1,3-OXAZOLE AND 1,3-THIAZOLE ON THE IMMUNE SYSTEM INITIAL REACTIONS OF INTACT ANIMALS**

*L.O.Metelitsa, K.M.Kondratyuk, O.V.Golovchenko, S.V.Popilnichenko, V.V.Prokopenko, V.S.Brovarets*  
*Immune-associated properties of new 4-phosphorylated derivatives of 1,3-oxazole and 1,3-thiazole have been studied by means of intraperitoneal introduction into intact mice.*

**ВЛИЯНИЕ 4-ФОСФОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ОКСАЗОЛА И 1,3-ТИАЗОЛА НА ПЕРВИЧНЫЕ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЗДОРОВЫХ ЖИВОТНЫХ**

*Л.А.Метелица, К.М.Кондратюк, А.В.Головченко, С.В.Попильниченко, В.В.Прокопенко, В.С.Броварец*

*Изучены иммунотропные свойства новых 4-фосфорилированных производных 1,3-оксазола и 1,3-тиазола при внутрибрюшинном введении здоровым мышам.*

Проблема виникнення, розвитку та корекції станів, що супроводжуються порушеннями функціонування імунної системи організму, є однією з найважливіших проблем сучасної медицини. Інтенсивні дослідження в області теоретичної та клінічної імунології сприяли виявленню широкого кола захворювань, обумовлених дисфункцією різних ланок імунітету, що потребують імунокорегуючої терапії [1]. Наявність порушень імунної системи може бути причиною вторинного імунодефіциту та приводити до появи важких ускладнень хронічних бактеріальних та вірусних захворювань. Важливу роль у цьому сенсі мають препарати хімічної або біологічної природи, що виявляють імунотропну активність і у терапевтичних дозах поновлюють функції імунної системи [2]. Тому вивчення впливу нових хімічних сполук як потенційних імуномодуляторів на організм здорових тварин важливе для виявлення їх специфічної активності, а також негативних первинних ефектів на здоровий організм.

Метою роботи є дослідження імунотропних властивостей синтезованих нами нових 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу при введенні здоровим тваринам.

Синтез досліджених сполук здійснено за наступними схемами (схема 1, 2). Так, при взаємодії 1,2,2,2-тетрахлоретиламідів (I) з амідифосфі-

тами внаслідок перегрупування Арбузова утворюються продукти (II), котрі при дії надлишку піперидину чи морфоліну циклізуються в N-заміщені аміди етилових естерів 2-R-5-піперидино (морфоліно)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (III). Участь ациламінного залишку сполук (II) в утворенні оксазольного фрагменту доведено за допомогою ІЧ-спектрів, які не мають смуг поглинання в області 1640-1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), а також в області 3050-3500  $\text{cm}^{-1}$  (N-H) (для сполук IIIa,b).

Моноетиловий естер 5-піперидино-2-феніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (VI) був отриманий в результаті ланцюга перетворень (I)  $\rightarrow$  (IV)  $\rightarrow$  (V)  $\rightarrow$  (VI). Сполука (V) одержана за відомою методикою [3], а остання стадія (V)  $\rightarrow$  (VI) здійснена нами вперше внаслідок лужного гідролізу з наступним підкисленням розбавленою соляною кислотою. В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  оксазолів (III, V, VI) спостерігаються синглетні сигнали в області 9,6-17,4 м.ч., а для сполуки (IIIb) – дублетний сигнал при  $\delta$  20,1 м.ч. ( $^2J_{\text{HP}}=12,7$  Гц).

4-Фосфорильовані похідні 5-меркаптотіазолу (IX)-(XII) синтезовані внаслідок перетворень (VII)  $\rightarrow$  (IX) та (VII)  $\rightarrow$  (VIII)  $\rightarrow$  (X)  $\rightarrow$  (XI)  $\rightarrow$  (XII) (схема 2).

Як видно зі схеми, реагент Лоусона проявляє комплексну дію на сполуки (VII) та (VIII), так як відбувається не лише тіонування фосфорильної

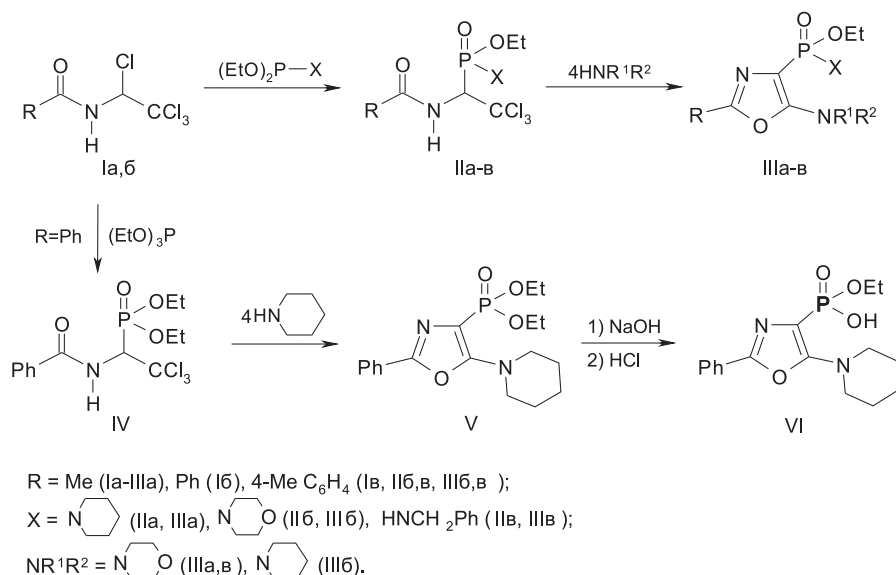


Схема 1

групи, але й циклоконденсація за участю дихлорівнільного або хлорівнільного фрагментів та ациламінічних залишків.

Будова сполук (IX)-(XII) узгоджується з даними ІЧ- і ЯМР <sup>1</sup>H-спектрів, що вказують на те, яка взаємодія субстратів (VII) та (VIII) дійсно відбувається за участю ациламінічних залишків (табл. 2). На присутність тіофосфорильної групи вказують сигнали в спектрах ЯМР <sup>31</sup>P, що проявляються в області 50,7-73,2 м.ч., яка характерна для зв'язку P=S [4].

### Експериментальна хімічна частина

Сpektри ЯМР <sup>1</sup>H отримані на приладі Varian VXR-300 (300 МГц) в розчині DMSO-d<sub>6</sub> або CDCl<sub>3</sub>,

хімічні зсуви наведені відносно ТМС (внутрішній стандарт). Сpektри ЯМР <sup>31</sup>P записані на спектрометрі Varian Gemini 200 (80,95 МГц) відносно зовнішнього стандарту – 85% фосфорної кислоти. ІЧ-спектри сполук отримані на спектрометрі Vertex 70 в KBr. Температури плавлення визначали на приладі Fisher Johns. Контроль за перебігом реакцій здійснювали за допомогою ТШХ.

**N-заміщені аміди етилових естерів [2-метил(4-метилфеніл)-5-морфоліно(піперидино)-1,3-оксазол-4-іл]фосфонової кислоти (IIIa-в).** До розчину 0,05 Моль однієї із сполук (Ia,б) [5] в 50 мл безводного бензолу при перемішуванні додавали 0,0575 Моль відповідного діетиламідо-

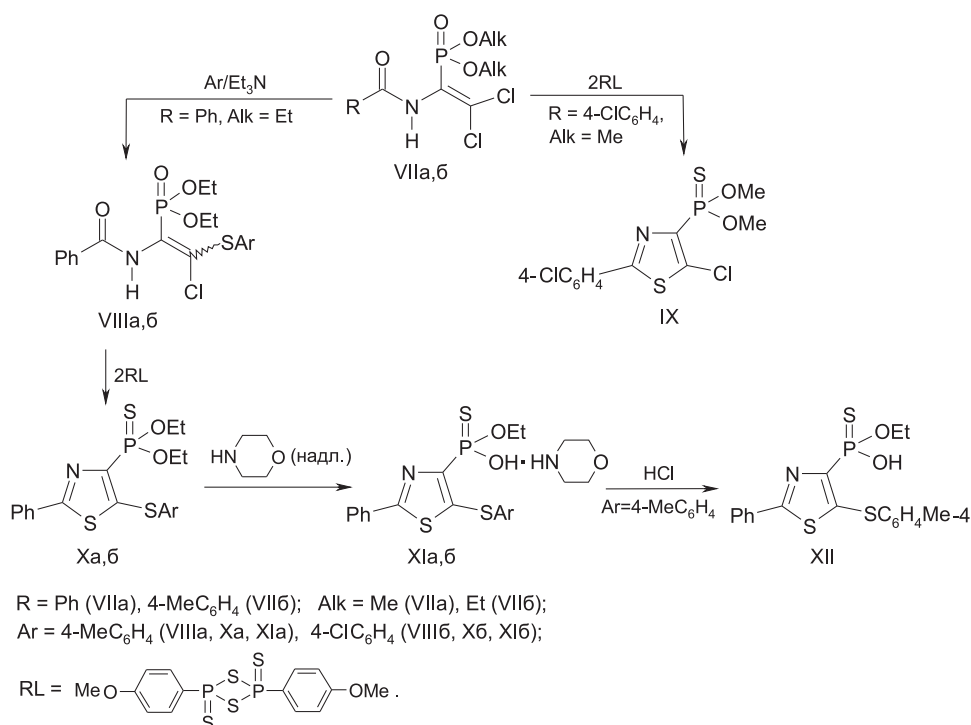


Схема 2

Таблиця 1

## Характеристики сполук (III, VI, IX, XI, XII)

Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т.пл., °С (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %		Розраховано, %	
				N	P	N	P
IIIa	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P	61	масло (гексан)	11,96	9,11	12,24	9,02
IIIб	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P	53	85-86 (петрол. ефір)	9,87	7,48	10,02	7,38
IIIв	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P	64	141-142 (2-пропанол)	9,31	7,14	9,52	7,02
V	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	70	71-72 (гексан)	7,51	8,61	7,69	8,50
VI	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	71	121-122 (ацетон-вода, 2:1)	7,78	8,79	8,00	8,84
IX	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PS <sub>2</sub> *	73	91-93 (EtOH)	4,11	8,56	3,95	8,74
XIб	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> PS <sub>3</sub> **	65	158-160 (EtOH)	5,78	6,14	5,43	6,00
XII	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> PS <sub>3</sub> ***	67	173-175 (EtOH-діоксан, 3:1)	3,62	7,24	3,44	7,60

\* Знайдено, %: Cl 19,88; S 18,22. Розраховано, %: Cl 20,02; S 18,10. \*\* Знайдено, %: Cl 7,01; S 18,92. Розраховано, %: Cl 6,87; S 18,64. \*\*\* Знайдено, %: S 23,22. Розраховано, %: S 23,60.

фосфіту невеликими порціями при 20-30°C, суміш витримували впродовж 4 год при 80-85°C. Фільтрат видаляли у вакуумі наполовину об'єму, додавали 20 мл гексану, через 0,5 год осад відфільтровували, промивали гексаном, висушували на повітрі і сполуки (IIIa-в) без додаткової очистки розчиняли в 20 мл безводного метанолу, додавали 0,22 Моль морфоліну або піперидину, суміш перемішували впродовж 12-14 год при 20-25°C. Розчинник видаляли у вакуумі, маслоподібний залишок обробляли гексаном, у випадку

сполук (IIIб,в) масло затвердіває, його відфільтровували і очищали перекристалізацією.

Сполуку (IIIa) переосаджували із гексану у вигляді масла.

**Діетиловий естер 5-піперидино-2-феніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (V)** отримували із 0,05 Моль сполуки (IV) та 0,2 Моль піперидину згідно з методикою [3].

**Моноетиловий естер 5-піперидино-2-феніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти (VI)**. До розчину 0,01 Моль сполуки (V) [3] в 10 мл етанолу

Таблиця 2

Дані ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H-, <sup>31</sup>P-спектрів синтезованих сполук

Сполука	ІЧ-спектр, ν, см <sup>-1</sup> (KBr)	Спектр ЯМР <sup>31</sup> P, δ, м.ч (DMCO-d <sub>6</sub> )	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.ч (DMCO-d <sub>6</sub> )
IIIa*	—	16,0	1,35 т (3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 1,53 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 2,32 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,13 м [4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,49 м [4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,79 м [4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 4,10 м (2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)
IIIб	1226 (P=O)	17,4	1,27 т (3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 1,60 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 2,35 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,10 м [4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,55 м [8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 4,00 м (2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 7,21-7,74 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
IIIв	1261 (P=O), 3202 (N-H)	20,1 д (J <sub>HP</sub> =12,7 Гц)	1,34 т (3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 2,40 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,41 м (1H, NH, <sup>2</sup> J <sub>HP</sub> =12,7 Гц), 3,65-3,71 м [4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,84 м [4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 4,11, 4,28 м (2H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O, 2H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,22-7,76 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
V	1291 (P=O)	13,6	1,27 т (6H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 1,61 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,59 м [4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 4,05 м (4H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 7,47-7,84 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
VI	1280 (P=O) 3421 (O-H)	9,6	1,23 т (3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 1,61 м [6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,58 м [4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,96 м (2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 7,48-7,84 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
IX	—	73,2	3,84 с, 3,89 с (6H, 2CH <sub>3</sub> O), 7,63 д, 7,92 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XIб	2485-3100 (OH, NH)**	50,7	1,22 т (3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 3,10 с [4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 3,8 с [4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N], 4,07 кв (2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 7,47-7,83 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9,58 ш.с (2H, OH, NH)
XII	2500-2980 (O-H)**	64,6	1,31 т (3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 2,34 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4,18 кв (2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 7,25-7,83 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )***

\* Спектр ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>31</sup>P записаний в CDCl<sub>3</sub>. \*\* Широка смуга. \*\*\* OH в обмінні.

при 20-25°C додавали розчин 0,06 Моль NaOH в 20 мл етанолу, суміш залишали на 5 год. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в 10 мл води, обережно підкислювали розбавленою (1:5) соляною кислотою при 5-10°C, осад відфільтровували і сполуку (VI) очищали перекристалізацією.

**Диметилловий естер 5-хлор-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]тіофосфонової кислоти (IX).** До розчину 0,01 Моль сполуки (VIIa) в 50 мл безводного діоксану додавали 0,02 Моль реагента Лоусона, суміш кип'ятили на протязі 6 год, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли 20% водним розчином NaOH, осад відфільтровували і сполуку (IX) очищали перекристалізацією.

**Моноетилові естери 5-арилтіо-2-феніл-1,3-тіазол-4-ілтіофосфонової кислот (XIa,б)** (солі з морфоліном). До розчину 0,01 Моль сполуки (VIIб) в 30 мл ацетонітрилу додавали 0,01 Моль 4-метилтіофенолу або 4-хлортіофенолу і еквімолярну кількість триетиламіну, суміш залишали на добу при 20-25°C, відфільтровували хлоргідрат триетиламіну, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою, осад відфільтровували, висушували у вакуум-ексикаторі над пентаоксидом фосфору, розчиняли в 50 мл безводного діоксану, додавали 0,02 Моль реагента Лоусона, суміш кип'ятили впродовж 6 год, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли 20% водним розчином NaOH, осад відфільтровували, висушували, додавали 20 мл морфоліну, кип'ятили протягом 4 год, надлишок морфоліну видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою, осад відфільтровували і сіль сполуки (XIб) з морфоліном очищали перекристалізацією. Сполуку (XIa) без додаткової очистки використовували для подальшого перетворення.

**Моноетиловий естер [5-(4-метилфеніл)тіо-2-феніл-1,3-тіазол-4-іл]тіофосфонової кислоти (XII).** До суміші 0,02 Моль сполуки (XIa) в 40 мл води додавали 5 мл конц. соляної кислоти, суміш перемішували впродовж 4 год при 20-25°C, осад відфільтровували і сполуку (XII) очищали перекристалізацією.

### **Матеріали та методи біологічного дослідження**

Вивчення впливу синтезованих 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу на первинну реакційність імунної системи було досліджено на моделях *in vivo*, що характеризують первинні реакції основних ланок імунітету, функціонування яких забезпечує подальший розвиток імунної реакційності організму тварин.

В експерименті використовували нелінійних мишей-самок масою 18-21 г. Еквімолярні кількості досліджуваних сполук спочатку розчиняли

у диметилсульфоксиді (ДМСО), а потім ресуспендували у фізіологічному розчині. Тваринам вводили внутрішньоочеревинно суспензію із розрахунку  $2 \cdot 10^{-4}$  Моль відповідної сполуки на 1 кг маси тіла в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси. За контроль брали показники активності, зареєстровані у мишей, яким внутрішньоочеревинно вводили аліквоту ДМСО у фізіологічному розчині.

Оцінювали імунотропну активність через 1 та 7 діб після введення сполук тваринам. У зазначені терміни мишей декапітували, видаляли тимус та селезінку, зважували з точністю до 0,001 г. Для отримання клітинної суспензії шматочки органа поміщали у поживне середовище Ігла та подрібнювали у скляному гомогенізаторі. Суспензію фільтрували через капроновий фільтр, відмивали та ресуспендували у поживному середовищі Ігла. Клітини підраховували під мікроскопом (при збільшенні  $15 \times 10$ ) у камері Горяєва [5]. Результати надавали у перерахунку на 1 г органа. Фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) крові мишей вивчали відомим методом [6] із використанням культури *Staphylococcus aureus* (штам 209). Результати надавали у вигляді кількості фагоцитів на 100 ПМЯЛ. Кількість антитіл (АТ) у сироватці крові мишей визначали у реакції гемаглютинації [7] на 7 добу після одночасного введення тваринам тимусзалежного антигену – еритроцитів барана (ЕБ) та відповідної сполуки. Результати надавали у вигляді від'ємного логарифму за основою 2 від останнього титру (Т) сироватки, де спостерігалася аглютинація ЕБ ( $-\log_2 T$ ).

Попередньо зафіксовані показники зазначених вище досліджень для груп інтактних мишей не відрізнялися від контролю.

Всі отримані результати досліджень обчислювали статистично [8].

### **Експериментальна біологічна частина**

У табл. 3 та 4 наведені результати вивчення імунотропної активності сполук, отримані відповідно через 1 та 7 діб після їх введення тваринам.

Представлені у таблицях результати свідчать, що у всі терміни дослідження жодна зі сполук не спричинила пригнічуючого ефекту.

Навпаки, через 1 добу після введення тваринам сполук (IIIa-в, IX, XII) достовірно підвищувались вага та клітинність тимусу – головної лімфоїдної залози організму. Відомо, що тимус як один із центральних органів імуногенезу є чутливою мішенню, а його структурно-функціональний стан адекватно відображає як наявність імунологічної недостатності, так і ефективність її корекції [9]. На реактивності саме клітин тимусу, що надзвичайно швидко проліферують та диференціюються у потенціальні ефекторні Т-хелпери та

Таблиця 3

Імунотропна активність 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу через 1 добу після введення тваринам [ $M \pm m$ ,  $n=6$ , значення, що достовірно відрізняються від контрольних ( $p \leq 0,05$ ), позначені \*]

Сполука	Тимус		Селезінка		Кількість фагоцитів на 100 ПМЯЛ
	вага, мг	кількість клітин на 1 г органа	вага, мг	кількість клітин на 1 г органа	
Контроль	40,5±3,0	27,1±1,5	153,5±9,7	18,2±1,4	59,3±3,3
IIIa	60,0±4,2*	42,9±1,9*	174,3±11,3	21,4±1,8	54,8±2,5
IIIб	53,7±3,0*	36,3±1,6*	155,0±7,9	19,4±1,2	57,7±2,0
IIIв	51,7±2,0*	34,6±0,7*	170,6±10,2	20,3±1,3	56,0±3,1
VI	44,0±2,7	27,9±0,6	162,7±10,3	19,6±1,6	60,3±3,5
IX	57,2±3,5*	38,7±2,0*	146,3±7,8	17,9±1,5	57,7±4,0
XIб	49,0±3,8	33,4±2,6	167,5±9,4	18,9±1,1	56,9±3,3
XII	55,3±3,3*	34,6±1,9*	172,7±11,1	21,3±1,6	55,8±3,2

T-кліери, базується реактивність всього клітинного, протівірусного імунітету організму. Збільшення маси залози відображає високу інтенсивність утворення у ньому T-лімфоцитів [10]. Тимус бере участь у двох формах імунної відповіді: у реакціях гуморального типу – синтезі антитіл та у реакціях клітинного типу – у відторгненні пересаженої чужорідної тканини, що відбуваються при участі різних класів лімфоцитів [11]. Зареєстроване короточасне, на першу добу після одноразового внутрішньоочеревинного введення сполук, помірне збільшення маси тимусу у межах 50% вірогідно пов'язане із підвищенням проліферації лімфоцитів переважно у корі тимусу.

У зазначений термін дослідження не виявлено достовірних коливань показників маси та клітинності селезінки.

На 7 добу після введення досліджуваних сполук показники маси та клітинності тимусу мишей нормалізувалися, а вага та клітинність се-

лезінки достовірно збільшилися. За винятком сполук (IIIa,б), введення всіх інших сполук (IIIв, VI, IX, XIб, XII) приводило до підвищення показників стану селезінки та процесу антитілогенезу у сироватці крові тварин. Причому зареєстроване в експерименті збільшення кількості клітин селезінки корегувало із процесами диференціації цих клітин у антитілосинтезуючі ефекторні B-клітини – синтез специфічних до ЕБ антитіл зріс у порівнянні із контролем майже у 8 разів. Навіть сполуки (IIIa,б), які достовірно не впливали на клітинність та масу селезінки, ефективно стимулювали антитілосинтезуючу функцію клітин селезінки.

Зазначимо, що селезінка – частина імунної системи і її найбільш важливою функцією є імунна. У селезінці руйнуються ендотоксини, нерозчинні компоненти клітинного детриту при опіках, травмах та інших тканинних ушкодженнях, її клітини розпізнають чужорідні антигени та синте-

Таблиця 4

Імунотропна активність 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу через 7 діб після введення тваринам [ $M \pm m$ ,  $n=6$ , значення, що достовірно відрізняються від контрольних ( $p \leq 0,05$ ), позначені \*]

Сполука	Тимус		Селезінка		Кількість фагоцитів на 100 ПМЯЛ	Титри АТ, $-\log_2 T$
	вага, мг	кількість клітин на 1 г органа	вага, мг	кількість клітин на 1 г органа		
Контроль	40,1±2,2	28,7±2,0	166,1±8,3	18,2±0,6	61,6±4,0	3,5±0,1
IIIa	36,3±2,1	23,0±1,4	179,3±9,0	20,3±1,4	62,0±2,9	6,0±0,4*
IIIб	35,7±2,6	22,9±1,6	157,7±9,6	18,3±1,0	59,9±3,3	6,0±0,2*
IIIв	40,5±2,5	29,2±1,7	214,3±11,2	22,9±1,1*	63,5±4,8	5,3±0,1*
VI	35,2±2,9	23,1±1,2	206,7±8,6*	23,0±1,3*	60,4±4,1	6,3±0,4*
IX	46,4±3,3	29,9±1,8	217,8±13,1*	22,5±0,9*	62,6±5,0	6,7±0,4*
XIб	42,2±2,8	29,2±2,0	215,2±12,9*	22,2±1,0*	63,2±4,4	5,4±0,2*
XII	37,3±2,6	26,0±1,5	223,6±15,0*	24,1±1,5*	66,1±4,4	6,0±0,5*

зують специфічні антитіла. Реакційність лімфоцитів селезінки обумовлена, головним чином, В-клітинами та частково Т-клітинозалежними структурами її лімфоцитарної пульпи. Із приналежністю цієї залози до органів імуногенезу пов'язане різноманіття її структурних та функціональних змін при багатьох фізіологічних, у тому числі і патологічних процесах, викликаних екзогенними та ендогенними факторами різної природи [12].

У зазначені терміни дослідження не виявлено достовірних змін фагоцитарної активності ПМЯЛ крові тварин.

Вивчалася також гостра токсичність ( $LD_{50}$ ) сполук (IIIв) та (VI) за експрес-методом визначення середньої ефективної дози та її похибки [13]. При максимальній ефективній дозі сполук 1260 мг/кг маси тіла миші при внутрішньоочеревинному введенні не було зафіксовано загибелі тварин. За класифікацією Л.І.Медведя [14] вказані сполуки можна віднести до 4 групи – групи малотоксичних речовин, для яких  $LD_{50}$  складає понад 1000 мг/кг.

Таким чином, виявлені і досліджувані короткострокові ефекти зазначених сполук – збільшен-

ня ваги і клітинності лімфоїдних органів та антитілосинтезуючої активності лімфоцитів крові у здорових мишей за відсутності негативного, пригнічуючого впливу та їх приналежності до малотоксичних речовин представляються перспективними для подальшого вивчення 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу.

### Висновки

1. Показано, що 4-фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу у дозі  $2 \cdot 10^{-4}$  М на 1 кг маси тварини при внутрішньоочеревинному введенні здоровим тваринам виявляють імунотропні властивості.

2. Жодна із досліджених сполук не спричинила негативного, супресивного впливу на первинну відповідь імунної системи здорових мишей у зазначені терміни дослідження.

3. Виявлена короткотермінова імунотропна активність потребує подальшого вивчення ефектів 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу на моделях імунокомпрометованих тварин з метою корекції вторинних, штучно викликаних імунодефіцитних станів.

### Література

1. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. // *Иммунол.* – 2002. – Т. 23, №3. – С. 132-137.
2. Нестерова И.В., Сениашивили Р.И. // *Аллергол. и иммунол.* – 2000. – Т. 1, №3. – С. 18-28.
3. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Шатурский Я.П. // *ЖОХ.* – 1974. – Т. 44, вып. 8. – С. 1712-1715.
4. Piettre S., Raboisson P. // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, №13. – P. 2229-2232.
5. Weygand F., Steglich W., Lengyel J. et al. // *Chem. Ber.* – 1966. – Bd. 99. – S. 1944-1956.
6. *Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А.Коста.* – М.: Медицина, 1968. – С. 38-40, 78-80.
7. Фримель Х. *Иммунологические методы.* – М.: Мир, 1979. – С. 108-112.
8. Сепетлиев Д., *Статистические методы в научных медицинских исследованиях.* – М.: Медицина, 1968. – 420 с.
9. Ковешников В.Г., Фролов В.М., Кащенко С.А. // *Укр. мед. альманах.* – 2005. – Т. 3, №2. – С. 36-40.
10. Куклина Е.М. // *Онтогенез.* – 2003. – Т. 34, №5. – С. 342-357.
11. Клаус Дж. *Лимфоциты. Методы.* – М.: Мир, 1990. – 395 с.
12. Петров Р.В. *Иммунология.* – М.: Медицина, 1987. – С. 98-108.
13. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. // *Фармакол. и токсикол.* – 1978. – №4. – С. 497-502.
14. Медведь Л.И., Каган Ю.С., Спыну Е.И. // *Журн. Всесоюзного хим. общества им. Д.И.Менделеева.* – 1968. – Т. 13, №3. – С. 263-271.

Надійшла до редакції 23.03.2010 р.