

UDC 796.015.6:577.1:612.01

O. Drachuk, S. Semenov\*, S. Oliynyk\*\*

## SYNTHESIS, STRUCTURE ANALYSIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY SPECTRUM PREDICTION OF ANTILACTATE

Vinnitsa National Medical University (Vinnitsa)

\*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry  
of National Academy of Science of Ukraine (Kyiv)

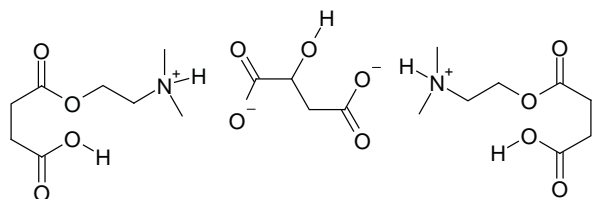
\*\*Sungshin Women's University (Seoul, South Korea)

**Introduction.** Sport pharmacology is, first of all, pharmacology of healthy people, its aim is to enhance the body adaptability to the large physical activity [5]. Rational use of drugs (the notion «drugs» in sport pharmacology should be understood as drugs or dietary supplements) during extreme training and competitive loads promotes achievement of individual record-breaking result. Therefore, sport pharmacology studies the impact of drugs in enhanced physical performance, mental stability and ability to quickly restore the athlete body's resources. Competitive athletes are targets for many hardships — strenuous work, injuries, cold and heat, thirst and fatigue, emotional stress. These stresses can lead to immunosuppression and illness. Sports pharmacology has proven useful in helping athletes cope with the physical and emotional stresses of training and competition [8]. Historically sport pharmacology was not acknowledged in the western countries. Instead, the concept of ergogenic aids and sports supplements have been prompted [10]. All in all pharmacological substances, used in sport, include adaptogens, actoprotectors, antioxidants, anabolic substances, substrates of plastic metabolism, bioregulators and energotronics. Succinic acid - one of the strongest antioxidants / antihypoxant of mitochondrial action. It is the intracellular metabolite with low toxicity, has no mutagenic and teratogenic effects. In experimental studies a wide spectrum of pharmacological activity of succinic acid and its derivatives has been shown, in particular cardioprotective, antiischemic, actoprotective, radioprotective, antistress, antydepressant, antioxidant, anticonvulsant activity. Succinic acid preparations are used in sport medicine and treatment of complex diseases such as coronary heart disease, arterial hypertension and bronchial asthma [7]. Antihypoxic activity of succinic acid derivatives is very low and side effect of these substances is increasing of gastric acidity [1, 6].

That is why the **aim of this work** was to develop, synthesize, describe and predict pharmacological activity of new derivative of malic acid and mono-[(2-dimethyl amino)ethyl ether] of succinic acid. New substance was called antilactate, it must have significant antihypoxic and actoprotective properties and mustn't influence gastric secretion.

### Materials & methods.

**I. Synthesis of antilactate.** The set task is solved by production of malate mono[(2-dimethylamino)ethyl ether] of succinic acid having the composition which is produced using the following procedure:



18.9g (0.1mole) malate mono[(2-dimethylamino)ethyl ether] of succinic acid were dissolved at heating in 100ml of ethanol. To that solution there were added 6,7g (0.05mole) of malic acid in 50ml of ethanol. The reaction mixture was left

for 12 hours at 20°C, the laid-down white fine-crystalline precipitate was filtered and recrystallized with 100ml of ethanol. As a result, 22.1g (86.3%) of malate mono[(2-dimethylamino)ethyl ether] of succinic acid were recovered with a fusion temperature 92-94°C;  $R_f$  0.55 (system i- propyl alcohol: water 5:1). Molecular structure was substantiated through elemental analysis:

Exposed, %: C 46.67; H 7.12; N 5.54; C20 H36; N2 O13.

Calculated, %: C46.88; H 7.03; N 5.47.

And by spectrum PMR-spectrum.

II. Prediction of antilactate biological activity spectrum. Computer program PASS Inet (Prediction of Activity Spectra for Substances) which predicts 2486 pharmacological effects, mechanisms of action, mutagenicity, carcinogenicity, teratogenicity and embryotoxicity [9]. Accuracy of prediction is about 85% on the basis of the compound's structural formula that is satisfactorily for the prediction of the biological activity spectrum for original compounds. The result of prediction is presented as the list of activities with appropriate Pa and Pi, sorted in descending order of the difference (Pa-Pi)>0. Pa and Pi are the estimates of probability for the compound to be active and inactive respectively for each type of activity from the biological activity spectrum, their values vary from 0.000 to 1.000 [11].

III. Quantum-chemical analysis of antilactate structure. Semi-empirical quantum-chemical calculations were performed to predict geometrical parameters of antilactate using the program FireFly [3], from which estimates of interatomic distances, torsion angles and atomic charges could be obtained. Geometry optimization was performed using standard gradient techniques at the PM3 method [4]. Atomic charges were calculated by HF 6-31 G (d, p) method. Program Chem-Craft 1.5 has been used for molecular visualization.

**Results & discussion.** PMR-spectrum of antilactate: (triplet 4.17-4.2m.h.-OCH2(4protons); doublet of doublets 3.99-4.02m.h.(1proton) – enantiomer CH-proton of malic acid; triplet 2.74-2.8m.h.-NCH2(4 protons); two doublets of doublets 2.31-2.57m.h.(2protons) – diastereotropic CH2-protons of malic acid, which were partially overlapped by the signals from the other proton groups; within 2.32-2.55m.h. the signals of protons(triplets) of methylene groups of succinic acidresiduals occurred, and also N-CH3 protons, see **fig. 1**.

Biological activity is an expression describing the effects of a drug on living matter and the result of a chemical compound's interaction with a biological entity [2]. Every biologically active compound has a wide spectrum of different effects: some useful in the treatment of diseases, but the others - side and toxic effects. Biological activity spectrum (BAS) of a compound represents the complex of pharmacological effects, physiological and biochemical mechanisms of action and specific toxicity. BAS can be characterized on the basis of computer-aided prognosis. The technique used for compound's BAS prediction by its chemical structure is called QSAR (quantitative structure-activity relationship). It is the process by which chemical structure is quantitatively correlated with a biological activity. Molecular descriptors are numerical values that

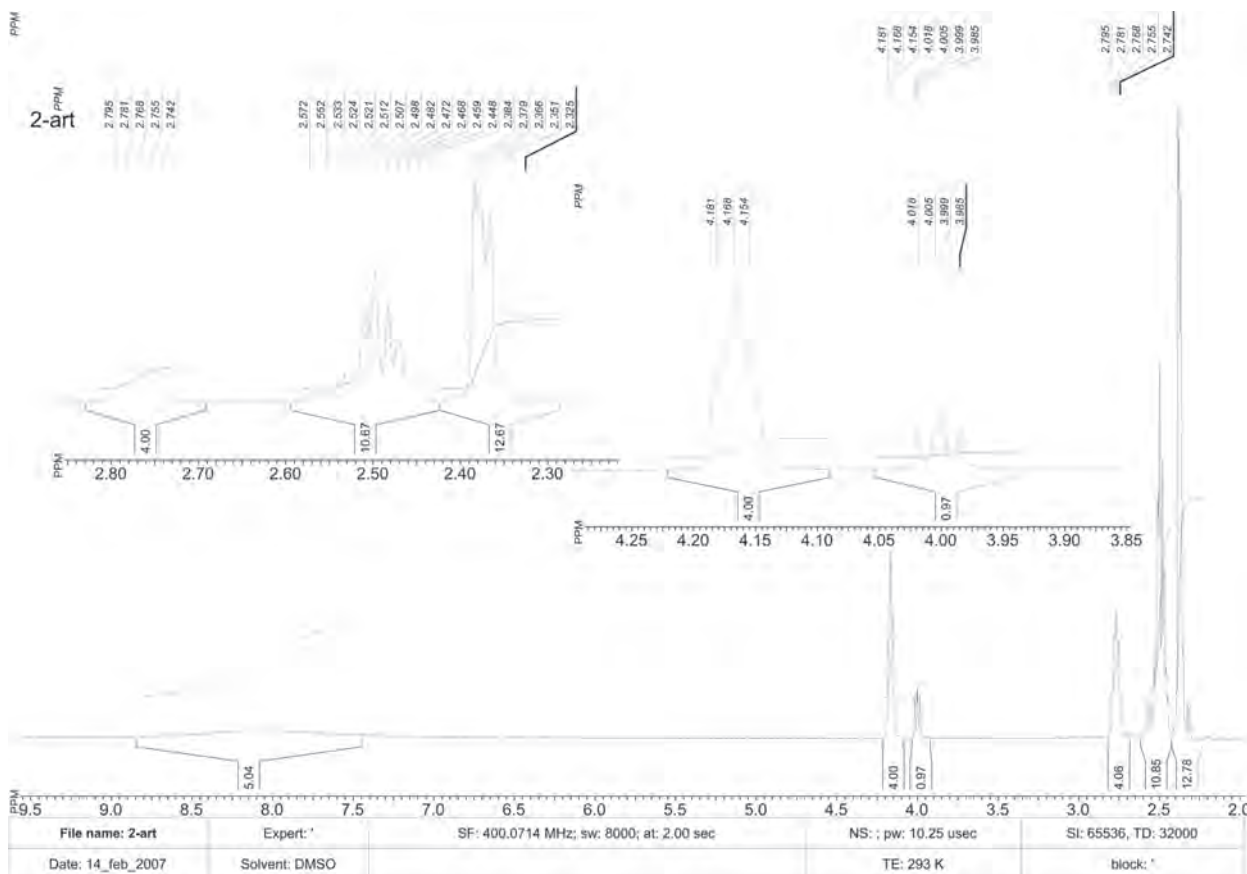


Fig 1. PMR-spectrum of antilactate.

characterize properties of molecules. PASS program calculates multilevel neighborhoods of atoms (MNA) structure descriptors of a molecule, generated on the basis of connection table and table of atoms types presented the compound. It is subtype of 2D-QSAR, because molecular descriptors are

calculated from 2D-structures. Since the MNA descriptors do not represent the stereochemical peculiarities of a molecule, the compounds, which have only stereochemical differences in the structure, are formally considered equivalent. Predicted biological activities of antilactate are shown in **table 1**.

**Table 1**  
**Predicted biological activities of antilactate**

№	Pa	Pi	Activity:
1	0.930	0.001	Growth hormone agonist
2	0.896	0.007	Vasodilator. peripheral
3	0.878	0.003	Adenylate cyclase stimulant
4	0.844	0.008	D-alanine 2-hydroxymethyltransferase inhibitor
5	0.823	0.013	Gaucher disease treatment
6	0.784	0.005	Radioprotector
7	0.800	0.047	Hematotoxic
8	0.765	0.016	NMDA receptor glycine site agonist
9	0.752	0.005	Amino-acid N-acetyltransferase inhibitor
10	0.751	0.006	Skin diseases treatment
11	0.740	0.026	NADPH oxidase inhibitor
12	0.726	0.017	Galacturan 1.4-alpha-galacturonidase inhibitor
13	0.737	0.035	Levanase inhibitor
14	0.744	0.046	2-Haloacid dehalogenase (configuration-inverting) inhibitor
15	0.709	0.028	Coccolysin inhibitor
16	0.715	0.044	Sickle-cell anemia treatment
17	0.766	0.098	Antiseborrheic
18	0.711	0.044	Sarcosine oxidase inhibitor
19	0.708	0.052	Aminocarboxymuconate- semialdehyde decarboxylase inhibitor

20	0.683	0.035	Polygalacturonase inhibitor	51	0.566	0.029	Acylglycerone-phosphate reductase inhibitor
21	0.661	0.014	Creatinase inhibitor	52	0.560	0.023	CYP4A11 substrate
22	0.666	0.020	2-Oxoglutarate decarboxylase inhibitor	53	0.557	0.020	2,2-Dialkylglycine decarboxylase (pyruvate) inhibitor
23	0.654	0.008	L-lysine 6-transaminase inhibitor	54	0.587	0.052	Cyanidin-3-rhamnosylglucoside 5-O-glucosyltransferase inhibitor
24	0.657	0.012	Trehalose-phosphatase inhibitor	55	0.545	0.011	Glutamate-1-semialdehyde 2.1-aminomutase inhibitor
25	0.684	0.041	D-xylulose reductase inhibitor	56	0.594	0.061	Arylacetonitrilase inhibitor
26	0.682	0.043	Ecdysone 20-monoxygenase inhibitor	57	0.569	0.038	Dipeptidase E inhibitor
27	0.677	0.044	Quinoprotein glucose dehydrogenase inhibitor	58	0.633	0.105	Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor
28	0.653	0.022	GABA C receptor agonist	59	0.539	0.019	Omega-amidase inhibitor
29	0.639	0.013	Ubiquitin thiolesterase inhibitor	60	0.609	0.089	Benzoate-CoA ligase inhibitor
30	0.640	0.028	Antihypoxic				
31	0.614	0.007	Carboxymethylenebutenolidase inhibitor				
32	0.609	0.008	GABA aminotransferase inhibitor				
33	0.623	0.026	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor				
34	0.602	0.010	Diisopropyl-fluorophosphatase inhibitor				
35	0.597	0.011	Pyrimidine-deoxynucleoside 2'-dioxygenase inhibitor				
36	0.629	0.046	Pectate lyase inhibitor				
37	0.595	0.015	Dimethylaniline monooxygenase (N-oxide-forming) inhibitor				
38	0.588	0.023	Vasodilator				
39	0.573	0.012	Acyl-lysine deacylase inhibitor				
40	0.576	0.017	Peptidoglycan glycosyltransferase inhibitor				
41	0.600	0.044	Multiple sclerosis treatment				
42	0.568	0.015	Pectin lyase inhibitor				
43	0.612	0.061	Licheninase inhibitor				
44	0.601	0.052	tRNA nucleotidyltransferase inhibitor				
45	0.590	0.043	Glycerol-1-phosphatase inhibitor				
46	0.561	0.020	Prostaglandin H2 antagonist				
47	0.600	0.062	Lipoprotein lipase inhibitor				
48	0.611	0.074	Pitriylsin inhibitor				
49	0.550	0.012	Excitatory amino acid agonist				
50	0.559	0.022	3-Oxoadipate enol-lactonase inhibitor				

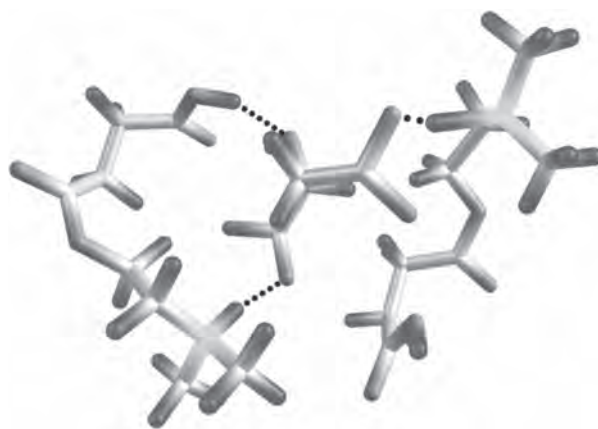
- If  $P_a > 0.7$  the compound is very likely to reveal this activity in experiments, but in this case the chance of being the analogue of the known pharmaceutical agents for this compound is also high.

- If  $0.5 < P_a < 0.7$  the compound is likely to reveal this activity in experiments, but this probability is less, and the compound is not so similar to the known pharmaceutical agents.

- If  $P_a < 0.5$  the compound is unlikely to reveal this activity in experiments.

One of important properties of new biological active substance is safety. In the table 1 we can find only one direct indication of antilactate toxicity – hematotoxicity ( $P_a = 0.784$ ). According to the results of prediction antilactate has a wide spectrum of activity. The most interesting properties are stimulation of metabolism (growth hormone agonist.  $P_a = 0.930$ ; adenylate cyclase stimulant.  $P_a = 0.878$ ), antihypertensive (peripheral vasodilator.  $P_a = 0.896$ ), antihypoxic ( $P_a = 0.640$ ), antioxidant (NADPH oxidase inhibitor.  $P_a = 0.740$ ), and radioprotective ( $P_a = 0.784$ ).

Prospective view and molecular framework of antilactate with numbers after geometrical optimization are shown in **fig. 2** and **fig. 3** respectively. Molecule is stabilized by three hydrogen bonds (O3 – H38. bond length = 1.786 Å; O2 – H23. bond length = 0.974 Å; O4 – H39. bond length = 1.595 Å).



**Fig 2. General view on antilactate optimized molecule: magenta – carbon atoms. green – oxygen atoms. yellow – nitrogen atoms. red – hydrogen atoms; hydrogen bonds are shown by dotted line.**



**Fig 3.** Molecular framework of antilactate with numbers on heavy atoms: yellow – carbon atoms. red – oxygen atoms. magenta – nitrogen atoms. blue – hydrogen atoms; hydrogen bonds are shown by dotted line. interatomic distances are marked; only hydrogens taking part into hydrogen bonding are shown.

Bond lengths and bond angles in antilactate molecule are given in the **table 2**.

**Table 2**

**Molecular geometries of antilactate: all distances (R) are in Å. all angles (A) in degrees**

Interatomic distances		
1	R(1-9)	1.351
2	R(2-9)	1.341
3	R(2-23)	0.974
4	R(3-7)	1.420
5	R(4-6)	1.285
6	R(5-6)	1.379
7	R(6-7)	1.530
8	R(7-8)	1.545
9	R(8-9)	1.491
10	R(10-11)	1.498
11	R(10-21)	1.488
12	R(10-22)	1.485
13	R(11-12)	1.531
14	R(12-19)	1.426
15	R(13-16)	1.222
16	R(14-20)	1.215
17	R(15-16)	1.357
18	R(16-17)	1.504
19	R(17-18)	1.517
20	R(18-20)	1.508
21	R(19-20)	1.364
22	R(25-28)	1.232
23	R(26-31)	1.212
24	R(27-28)	1.335
25	R(27-37)	0.975
26	R(28-29)	1.510
27	R(29-30)	1.527
28	R(30-31)	1.511
29	R(32-33)	1.520
30	R(32-35)	1.506
31	R(32-36)	1.507
32	R(33-34)	1.535
33	R(3-37)	1.786
34	R(4-38)	1.595
35	R(32-38)	1.100
36	R(10-23)	1.879

Angles		
1	A(1-9-2)	104.8
2	A(1-9-8)	125.2
3	A(9-2-23)	107.9
4	A(2-9-8)	120.7
5	A(2-23-10)	158.9
6	A(3-7-6)	114.1
7	A(3-7-8)	108.4
8	A(7-3-37)	118.8
9	A(4-6-5)	107.8
10	A(4-6-7)	120.9
11	A(6-4-38)	114.4
12	A(5-6-7)	120.6
13	A(6-7-8)	112.9
14	A(7-8-9)	112.9
15	A(11-10-21)	110.7
16	A(11-10-22)	112.9
17	A(10-11-12)	113.6
18	A(11-10-23)	116.2
19	A(21-10-22)	111.1
20	A(21-10-23)	100.3
21	A(22-10-23)	104.8
22	A(11-12-19)	108.0
23	A(12-19-20)	119.0
24	A(13-16-15)	113.2
25	A(13-16-17)	127.9
26	A(14-20-18)	128.4
27	A(14-20-19)	108.4
28	A(15-16-17)	119.0
29	A(16-17-18)	116.2
30	A(17-18-20)	114.4
31	A(18-20-19)	123.2
32	A(31-24-34)	120.2
33	A(25-28-27)	116.6
34	A(25-28-29)	126.3
35	A(26-31-30)	127.8
36	A(28-27-37)	110.9
37	A(27-28-29)	117.1
38	A(27-37-3)	152.0
39	A(28-29-30)	110.1
40	A(29-30-31)	112.6
41	A(33-32-35)	110.6
42	A(33-32-36)	109.8
43	A(32-33-34)	110.8
44	A(33-32-38)	108.5
45	A(35-32-36)	110.2
46	A(35-32-38)	109.7
47	A(36-32-38)	108.1
48	A(4-38-32)	160.6

Partial charges are created due to the asymmetric distribution of electrons in chemical bonds. The resulting partial charges are a property only of zones within the distribution, and not the assemblage as a whole. Mulliken charges (calculated by DFT methods) arise from the Mulliken population analysis and provide a means of estimating partial atomic charges from calculations carried out by the methods of computational chemistry, particularly those based on the linear combination of atomic orbitals molecular orbital method. Partial charges in molecule of antilactate are shown in **table 3**.

**Table 3**  
**Atomic charges in molecule of antilactate**

Atom number	Atom type	Atom charge
1	OXYGEN	-0.748670
2	OXYGEN	-0.763222
3	OXYGEN	-0.687909
4	OXYGEN	-0.787405
5	OXYGEN	-0.744264
6	CARBON	0.706176
7	CARBON	0.165597
8	CARBON	-0.319300
9	CARBON	0.745116
14	NITROGEN	-0.610405
15	CARBON	-0.064269
16	CARBON	0.122890
17	OXYGEN	-0.599529
18	OXYGEN	-0.557181
19	OXYGEN	-0.569515
20	CARBON	0.782386
21	CARBON	-0.314556
22	CARBON	-0.371294
23	OXYGEN	-0.662756
24	CARBON	0.851964

25	HYDROGEN	0.453169
26	CARBON	-0.167965
27	CARBON	-0.168773
37	OXYGEN	-0.644352
38	OXYGEN	-0.572702
39	OXYGEN	-0.540272
40	OXYGEN	-0.644305
41	CARBON	0.778351
42	CARBON	-0.301060
43	CARBON	-0.362779
44	CARBON	0.807901
45	NITROGEN	-0.623740
46	CARBON	-0.067666
47	CARBON	0.083813
54	CARBON	-0.185215
55	CARBON	-0.169501

**Conclusions.** New substance – derivative of malic acid and mono-[(2-dimethyl amino)ethyl ether] of succinic acid, antilactate – was synthesized. Antilactate has wide spectrum of possible pharmacological activity, such as stimulation of metabolism, antihypertensive, antihypoxic, antioxidant and radioprotective properties. These types of activity must be proved by experimental investigations in future. Structure of antilactate has been analyzed by quantum-chemical methods: optimized geometry is definite, geometric properties and atomic charges are calculated.

### References

- Dunaev V.V. Effect of malic acid salts on physical work capacity and its recovery after exhausting muscular activity / V.V.Dunaev, V.S.Tishkin, N.P.Milonova, I.M.Belai, A.N. Makarenko // *Farmakol Toksikol.* - 1998. - Vol. 51, № 3. - P. 21-25. [Article in Russian]
- Ekins S. In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond / S.Ekins, J.Mestres, Testa // *Br. J. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 152, № 1. - P. 21-37.
- Granovsky A.A. PC GAMESS/Firefly version 7.1.F. <http://classic.chem.msu.su/gran/games/index.html>
- Jursic B.S., Comparison of AM1 and PM3 semiempirical to ab initio methods in the study of Diels-Alder reactions of butadiene and cyclopentadiene with cyanoethylenes / B.S.Jursic, Z.J. Zdrakovski // *Journal of molecular structure. Theochem.* - 1994. - Vol. 309, № 3. - P. 249-257.
- Kerksick C. The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress / C.Kerksick, D. Willoughby // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* - 2005. - N 2. - P. 38-44.
- Khrapak V.V. Pharmacological analysis of the antihypoxic action of aminobutyric acid derivatives / V.V.Khrapak, S.A.Oliynyk, V.Ie.Shevchenko, N.I.Shtemenko, S O.V.htemenko // *Fiziol Zh.* - 2001. - Vol. 47, № 6. - P. 39-43. [Article in Ukrainian]
- Maximchuk O.O. Investigations of physico-chemical and quantum-chemical properties of dimethyl ether of succinic acid / O.O.Maximchuk, A.Y.Shermolovich, T.Y.Nebesna, A.M.Nesterenko, N.O.Gorchakova, I.S. Chekman // *J. National O.O.Bogomolets Medical University.* - 2007. - № 3. - P. 25-31. [Article in Ukrainian]
- Oliynyk S.A. Derivatives of succinic acids and drugs of natural origin in military, extremal and sport medicine / S.A.Oliynyk. - Kyiv: Ukrainian military-medical academy, 2001. - 198 pp. [Book in Ukrainian]
- Poroikov V. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. In: Holtje H-D and Sippl W (eds.) / Poroikov V., Filimonov D. // *Rational Approaches to Drug Design*, Prous Science, Barcelona, 2001. pp 403-407.
- Spedding M. Drugs in sport: a scientist-athlete's perspective: from ambition to neurochemistry / M.Spedding, C.Spedding // *Br. J. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 154, N 3. - P. 496-501.
- Stepanchikova A.V. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse sets of drug-like structures / A.V.Stepanchikova, A.A.Lagunin, D.A.Filimonov, V.V. Poroikov // *Curr. Med. Chem.* - 2003. - Vol. 10, N 3. - P. 225-233.

УДК 796.015.6:577.1:612.01

### СИНТЕЗ, АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОГНОЗОВ СПЕКТРА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АНТИЛАКТАТЕ

Драчук О., Семенов С., Олейник С.

**Резюме.** Были разработаны, обобщены и описаны новые производные яблочной кислоты и моно-[(2-диметиламино) этил эфир] янтарной кислоты. Структура вещества была доказана методом ЯМР-спектроскопии. Новое вещество получило название Antilactate. Его фармакологическая активность была предсказана 2D-QSAR методом с использованием программы PASSinet. Доказаны стимулирующие обмен веществ, антигипертензивные, антигипоксические, антиоксидантные и радиопротекторные свойства. Структура Antilactate была проанализирована квантово-химическим методом. Оптимизация геометрии проводилась с использованием стандартных методов градиента на PM3. Заряды были рассчитаны методом 6-31 KB G (D, P).

**Ключевые слова:** спортивная медицина, янтарная кислота, яблочная кислота, QSAR.

УДК 796.015.6:577.1:612.01

## СИНТЕЗ, АНАЛІЗ СТРУКТУРИ І БІОЛОГІЧНИХ ПРОГНОЗІВ СПЕКТРУ ДІЯЛЬНОСТІ ANTI LACTATE

Драчук О., Семенов С., Олійник С.

**Резюме.** Були розроблені, узагальнені і описані нові похідні яблучної кислоти і моно-[(2-диметил-аміно) етил ефір] янтарної кислоти. Структура речовини була доведена методом ЯМР-спектроскопії. Нове речовина отримала назву Antilactate. Його фармакологічна активність була передбачена 2D-QSAR методом за допомогою програми PASSInet. Доведені стимулювання обміну речовин, антигіпертензивні, антигіпоксичні, антиоксидантні і радіопротекторні властивості. Структура Antilactate була проаналізована квантово-хімічним методом. Оптимізація геометрії проводилася з використанням стандартних методів градієнту на PM3. Заряди були розраховані методом 6-31 KB G (D, P).

**Ключові слова:** спортивна медицина, бурштинова кислота, яблучна кислота, QSAR.

UDC 796.015.6:577.1:612.01

## SYNTHESIS, STRUCTURE ANALYSIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY SPECTRUM PREDICTION OF ANTI LACTATE

Drachuk O., Semenov S., Oliynyk S.

**Summary.** A new derivative of malic acid and mono-[(2-dimethyl amino)ethyl ether] of succinic acid has been developed, synthesized and described. Structure of the substance was proved by NMR-spectroscopy. New substance was called antilactate. Its pharmacological activity was predicted by 2D-QSAR methodology with program PASSInet. Stimulation of metabolism, antihypertensive, antihypoxic, antioxidant and radioprotective properties are found. Structure of antilactate has been analyzed by quantum-chemical methods. Geometry optimization was performed using standard gradient techniques at the PM3 method. Atomic charges were calculated by HF 6-31 G (d, p) method.

**Key words:** sport medicine, succinic acid, malic acid, QSAR.

Стаття надійшла 24.03.2011 р.

УДК 616.61 – 053.9

І. П. Катеренчук, Л. П. Саричев, Г. Л. Пустовоїт, Ю. А. Кострікова, Т. І. Ярмола

## ОСОБЛИВОСТІ ВІКОВИХ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТРУКТУР НИРОК

ВДНЗ України „Українська медична стоматологічна академія” (м. Полтава)

Зв'язок з плановими науково-дослідними роботами: публікація є фрагментом науково-дослідної роботи “Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування” (№ державної реєстрації 0103V004857).

**Вступ.** Демографічна ситуація у світі характеризується тенденцією до постаріння населення та збільшенням відносної кількості людей старших вікових груп, причому, означена категорія людей є найбільш швидко зростаючою. Проблеми геронтології та геріатрії набувають все більшого значення у зв'язку зі зростанням захворюваності означеної категорії населення як взагалі, так і зокрема на інфекційні запальні захворювання нирок [3]. При цьому, аналіз джерел інформації свідчить про значні розбіжності у трактуванні вікових змін у нирковій тканині взагалі [5, 8], так і ознак хронічного пієлонефриту (ПН) [1, 4]. Це пов'язано з неоднозначним розумінням різними дослідниками вікових змін, що відбуваються під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів і мають відбитки на окремих структурно-функціональних елементах нирки [7]. На початку 90-х років минулого століття у клінічну практику увійшов термін “ремоделювання”, сутність якого полягає у здатності органів та систем змінювати структуру та геометрію у відповідь на довготривалий вплив патологічних агентів [2].

**Мета дослідження.** Встановити особливості вікового ремоделювання нирок.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведений порівняльний аналіз функціонально-активних структур нирок в осіб молодого і зрілого віку (20-44 роки), середнього віку (45-59 років) та похилого і старечого віку (≥60 років). Гістологічні дослідження проводилися на препаратах, що були виготовлені із шматочків нирок, взятих від 15 померлих віком 20-44 роки (середній вік склав 36,2±2,21 років), 15 померлих віком 45-59 років (середній вік - 52,7±1,56 років) та 15 осіб віком ≥60 років (середній вік - 69,6±2,89 років), у яких за життя не спостерігалось захворювань нирок. Гістологічні зрізи товщиною 7-15 мкм фарбували гематоксилін-еозин, по Ван-Гізон та по Харту. Гістологічні препарати вивчали при різному збільшенні мікроскопу фірми Olympus „С3040-ADUP” з використанням спеціальної програми

„Олімпус ДП Софт”. Проводили гістометричні дослідження мікрогемосудин та ниркових тілець у різні вікові періоди онтогенезу. Загальний обсяг гістометричних досліджень включав 356 полів зору мікроскопу.

Статистичну обробку матеріалу проводили параметричним методом оцінки відмінностей між двома групами середніх величин та їх погрішності ( $M \pm m$ ) за допомогою критерію Ст'юдента, використовуючи пакет сучасних прикладних програм для математичного аналізу метричних даних.

**Результати досліджень та їх обговорення.** За результатами дослідження, у людей похилого і старечого віку спостерігаються специфічні зміни ниркових структур, зумовлені старінням. Аналіз гістологічних препаратів свідчить про посилення з віком як у кількісному, так і у якісному плані, процесів ремоделювання функціонально-активних структур нирки. Навіть впродовж того періоду онтогенезу, який визначається як молодість та зрілість, відбувається певна структурна перебудова нирки. Вже у віковій групі - 20-44 роки практично в усіх випадках спостерігаються поодинокі вогнища нефросклерозу. Підвищення інтенсивності колагеногенезу, призводить до склерозу та деформації мікрогемосудин.

За даними морфометрії, зовнішній діаметр артеріальних судин у середньому віці зростає більше, ніж у два рази у порівнянні з молодим та зрілим віком. У подальшому темпи зростання цього показника уповільнюються. Товщина стінок мікрогемосудин у досліджуваних об'єктів молодого та зрілого віку достовірно менша у порівнянні з об'єктами середнього віку ( $0,17 \pm 0,03$  мкм проти  $0,22 \pm 0,02$  мкм;  $p < 0,001$ ) та похилого і старечого віку ( $0,17 \pm 0,03$  мкм проти  $0,26 \pm 0,03$  мкм;  $p < 0,05$ ). Площа поперечного перерізу мікрогемосудин у досліджуваних об'єктів молодого та зрілого віку виявилась удвічі меншою, ніж у об'єктах середнього віку ( $0,55 \pm 0,18$  мкм<sup>2</sup> проти  $1,24 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ ) та похилого і старечого віку ( $0,55 \pm 0,18$  мкм<sup>2</sup> проти  $1,40 \pm 0,27$  мкм<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ). Більш виражену вікову перебудову мікрогемосудинного русла у порівнянні з іншими структурами нирки можна пояснити значним його перервантанням за рахунок загального артеріо- та атеросклерозу.

У свою чергу, зміни у мікрогемосудинному руслі