

КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ОЖИРІННЯ ТА МНОЖИННОЇ КОМОРБІДНОСТІ

У даному дослідженні були оцінені можливості фармакологічної нормалізації гемодинамічних параметрів залежно від наявності або відсутності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця (ГМЛШС), від ступеня ожиріння та від вираженості індексу коморбідності у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Визначено відсутність вірогідної відмінності показників індексу маси тіла від наявності ГМЛШС. Виділені коморбідні стани, які позитивно корелюють зі збільшенням ступеня ожиріння. Виконано оцінку параметрів гемодинаміки до початку лікування та на його фоні. Таким чином, встановлено незалежність ефективності проведеного лікування від таких значущих факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень, як ожиріння, ГМЛШС і наявність множинної коморбідності.

Ключові слова: ожиріння, коморбідність, первинна артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка серця.

CORRECTION OF HAEMODYNAMIC DATA IN ADVANCED AGE PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY PRESENCE, OBESITY AND MULTIPLE COMORBIDITY

In the presented investigation possibilities of pharmacological correction of haemodynamic data were evaluated. This evaluation was based on left ventricle hypertrophy (LVH) presence or absence, obesity and comorbidity in elder patients with primary hypertension combined with coronary heart disease. No significant difference between body mass index and presence of LVH were established. Comorbid states, which correlate with growth of obesity stage were discovered. Haemodynamic data were estimated before and after the treatment. And thus it was determined that obesity, LVH, multiple comorbidity do not influence treatment efficacy.

Key words: obesity, comorbidity, primary hypertension, heart disease, left ventricle hypertrophy.

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко,

О. Р. Піняжко, *д-р мед. наук, проф.*

ДИНАМІКА КІНДЛІНГ-ПРОВОКОВАНИХ СУДОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Похідні 4-тіазолідинону є перспективними об'єктами для дослідження в сучасній фармакології як потенційні сполуки з нейротропними властивостями [1; 2]. Ряд структурно-модифікованих 4-тіазолідинонів демонструє різномірну протисудомну активність в умовах скринінгових моделей, таких як коразоловий тест, МЕШ-тест, «ротород-тест», і характеризуються низькими показниками гострої та нейротоксичності [3–9]. Тому поглиблене вивчення особливостей і механізмів реалізації нейротропних ефектів, у тому числі протисудомної активності 4-тіазолідинонів, є актуальним питанням.

Модель хронічної епілептізації мозку, яка сформована шляхом повторного застосу-

вання епілептогену в підпороговій дозі, адекватно відтворює ознаки клінічних форм захворювання, дозволяє вивчати особливості різних за патогенезом форм епілептичного синдрому [10]. До останнього часу модель кіндлінгу не використовували для вивчення протисудомної активності похідних 4-тіазолідинону.

Мета даної роботи — вивчення особливостей розвитку пентиленететразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу за умов застосування похідних 4-тіазолідинону з попередньо визначеною найбільш вираженою протисудомною активністю [9], а також порівняльна оцінка ефективності застосування тестованих сполук з антиепілептичною активністю діазепаму.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано в умовах гострого експерименту на щурах-самцях (81 особина) лінії Вістар масою 180–250 г, що утримувалися за стандартних умов на базі віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Досліди проводили згідно з вимогами GLP і комісії з питань біоетики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол № 1 від 20 січня 2014 р.).

Дослідження протисудомної активності здійснювалося відповідно до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення

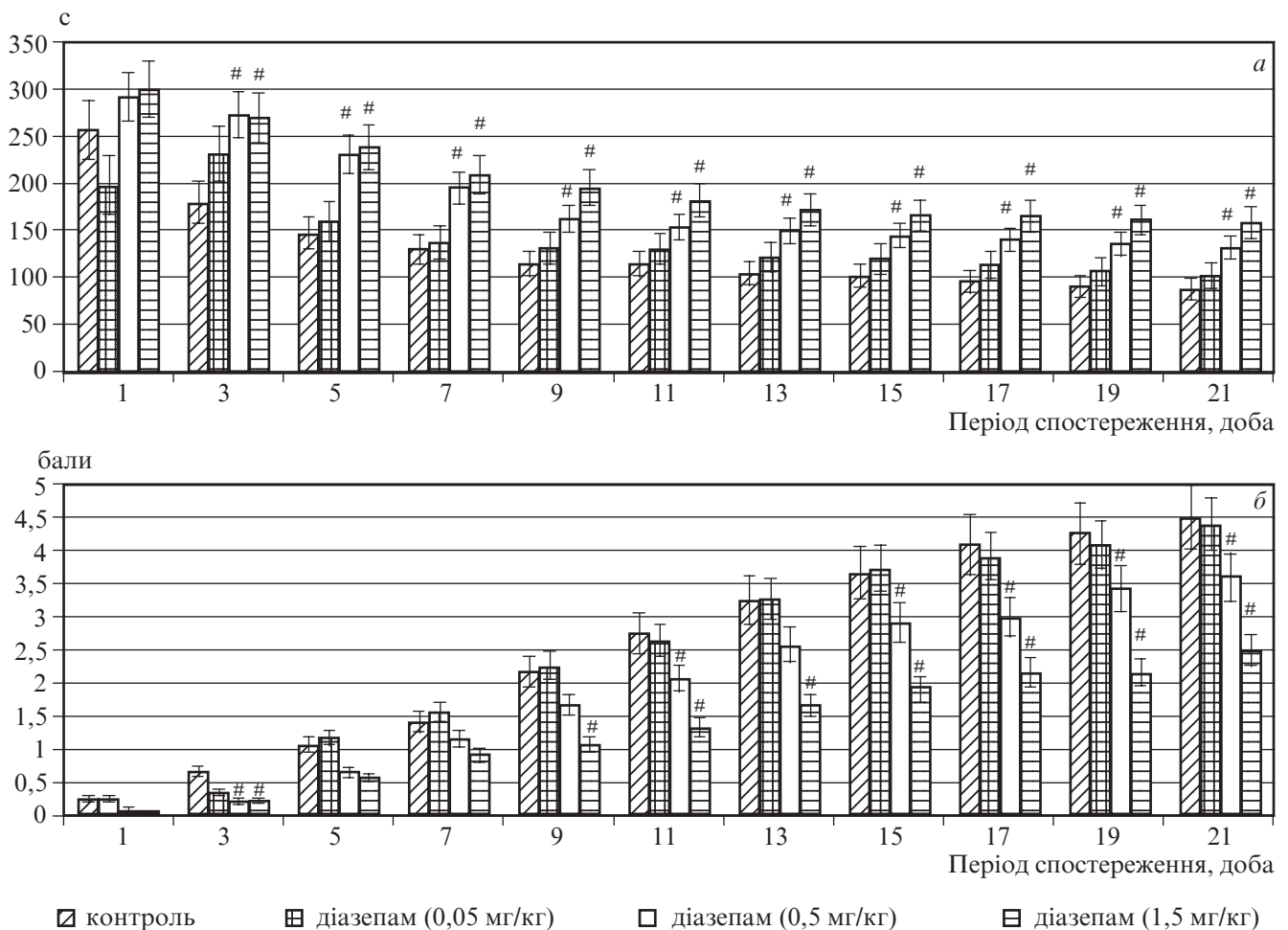


Рис. 1. Динаміка латентного періоду (а) та тяжкості судом (б) під час формування ПТЗ-провокованого кіндлінгу за умов застосування діазепаму. На рис. 1–3 за віссю абсцис — період спостереження — доба з початку внутрішньоочеревинного застосування ПТЗ у підпороговій (30,0 мг/кг) дозі; за віссю ординат — досліджувані показники: тривалість латентного періоду (а, с) та тяжкість судом (б, бали); # — $p < 0,05$ порівняно з показником у групі контролю (ANOVA + Newman-Keuls тест)

лікарських засобівДФЦМОЗ України [11].

На моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу вивчали ефекти сполук під кодovими назвами Les-1205 і Les-2658, які у хімічному відношенні є етиловим естером [2,4-діоксо-5-(тіазол-2-іл-карбамойлметил)-тіазолідин-3-іл]-ацетатної кислоти та (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-4-тіазолідиноном відповідно. Тестовані сполуки застосовували у двох дозах — 50,0 та 100,0 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/очер) за 30 хв до введення ПТЗ.

Кіндлінг відтворювали шляхом однократних щодобових уведень субконвульсивної дози ПТЗ (30,0 мг/кг в/очер) протягом трьох тижнів [10]. Для спостережень використовували щу-

рів, у яких три останні ін'єкції викликали генералізовані клоніко-тонічні судомні напади. Тяжкість судом оцінювали за п'яти-бальною шкалою [10].

Вираженість протисудомних впливів тестованих сполук порівнювали з ефектами лікарського препарату діазепаму («Гедеон Ріхтер», Угорщина), який вводили, виходячи з розрахунку 0,05; 0,5 та 1,5 мг/кг в/очер за 30 хв до застосування ПТЗ. Визначали кількість тварин з генералізованими судомними реакціями. Тваринам контрольної групи замість препаратів вводили аналогічний об'єм 0,9 % розчину NaCl.

Оцінку результатів досліджень проводили з використанням статистичних критеріїв — ANOVA + Newman-Keuls, а та-

кож точного критерію Фішера для чотиріпольної таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення

При виконанні експерименту встановлено, що формування кіндлінгу супроводжувалося скороченням латентного періоду судом: після останнього застосування ПТЗ (21-ша ін'єкція) латентний період був меншим порівняно з таким, який реєстрували після 3-ї ін'єкції епілептогену, на 51,1 % ($p < 0,05$).

Застосування діазепаму дозою 0,5 мг/кг в/очер уже після третього введення епілептогену супроводжувалося подовженням латентного періоду судом, який на 34,7 % перевищував показник у групі контролю ($p < 0,05$; рис. 1, а).

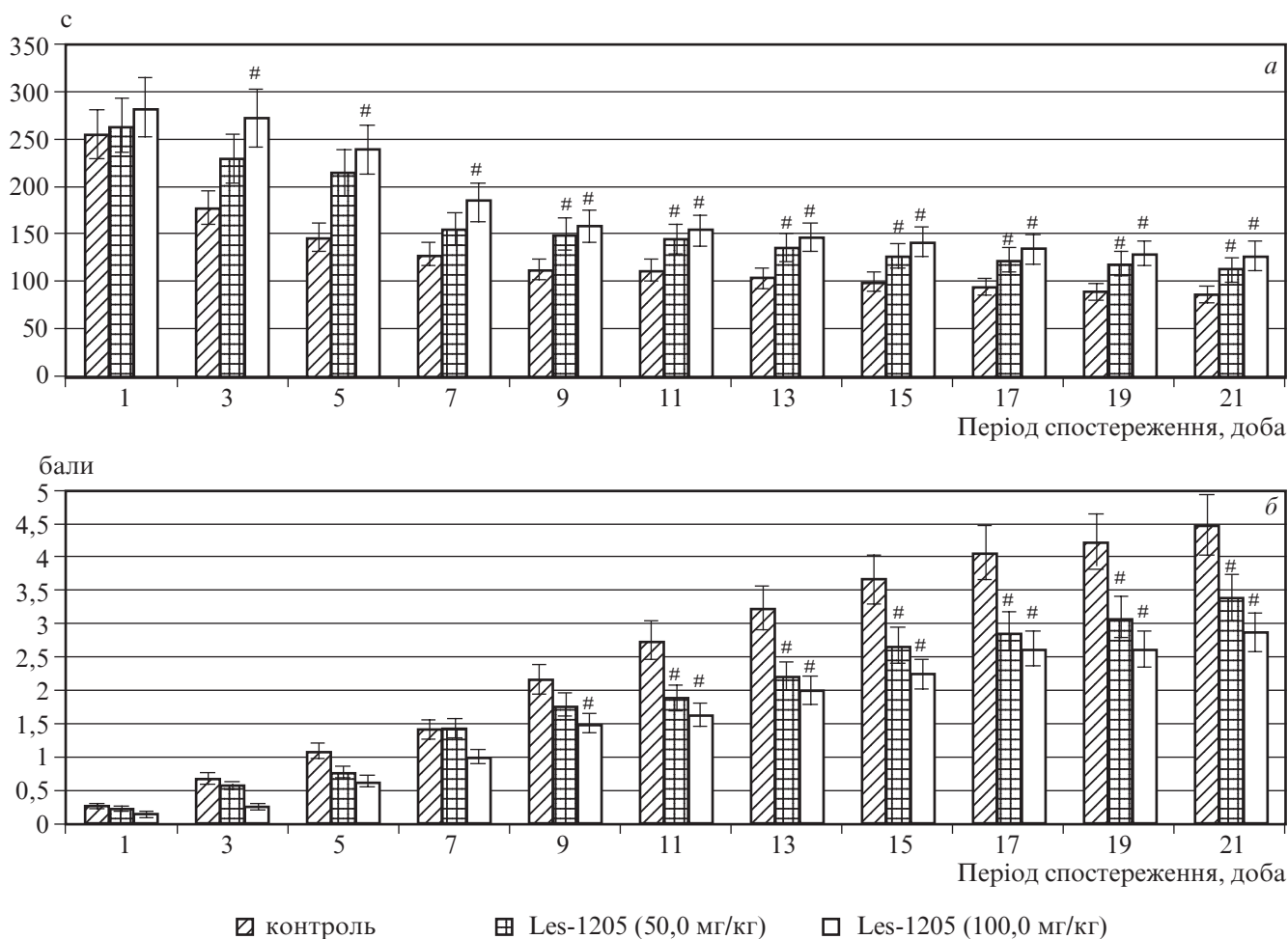


Рис. 2. Динаміка ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом за умов використання сполуки Les-1205

Тимчасом у групі, яка одержувала діазепам дозою 1,5 мг/кг в/очер, латентний період судом також був вищим порівняно з таким у групі контролю — на 33,6 % ($p < 0,05$). Достовірні відмінності між зазначеними групами зберігалися до кінця спостереження, а збільшення досліджуваного показника після 21-го введення ПТЗ становило 33,1 та 44,5 % ($p < 0,05$) відповідно. Застосування діазепаму дозою 0,05 мг/кг в/очер не викликало достовірного збільшення латентності кіндлінгових судом ($p > 0,05$; див. рис. 1, а).

Тяжкість судом у групі контролю зростала у процесі формування ПТЗ-кіндлінгу. Після 3-го застосування епілептогену судом тяжкістю в 1 бал (здригання та скорочення окремих груп м'язів) реєструвались у 8 з 12 щурів, а перші генералізовані клоніко-тонічні напади вини-

кали після 9-го введення ПТЗ (1 із 12). Після 17 застосувань епілептогену у щурів спостерігалися повторні клоніко-тонічні генералізовані напади (1 із 12), причому в цей період практично у всіх щурів реєструвались генералізовані судом з падінням на бік і розвитком післянападової депресії. Середня тяжкість судом після завершення кіндлінгу дорівнювала ($4,5 \pm 0,2$) бала і перевищувала відповідний показник, який було зареєстровано після 3-го застосування ПТЗ, на 85,1 % ($p < 0,05$; рис. 1, б).

Застосування похідного Les-1205 дозою 50,0 мг/кг в/очер супроводжувалося збільшенням латентного періоду перших судом після 9 введень епілептогену на 25,4 % ($p < 0,05$; рис. 2, а). При збільшенні дози (100,0 мг/кг в/очер) препарат викликав подовження латентності появи су-

дом уже після 3-го введення епілептогену, що становило 34,6 % порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$). Достовірні відмінності у групах порівняно з досліджуваним показником у контролі зберігалися і наприкінці спостереження, після 21-го застосування ПТЗ збільшення латентності становило 22,2 та 31,2 % ($p < 0,05$) відповідно.

Тяжкість судом у групі із застосуванням похідного Les-1205 дозою 50,0 мг/кг в/очер була достовірно меншою порівняно з таким же показником у контрольній групі після 11 введень епілептогену на 23,0 % ($p < 0,05$; рис. 2, б). Тим же часом у 2 щурів із 9 спостерігалися клонічні судом передніх кінцівок (3 бали), у решти тварин їх тяжкість не перевищувала 2 бали.

На тлі застосування Les-1205 дозою 100,0 мг/кг в/очер тяжкість судом уже після 9 введень

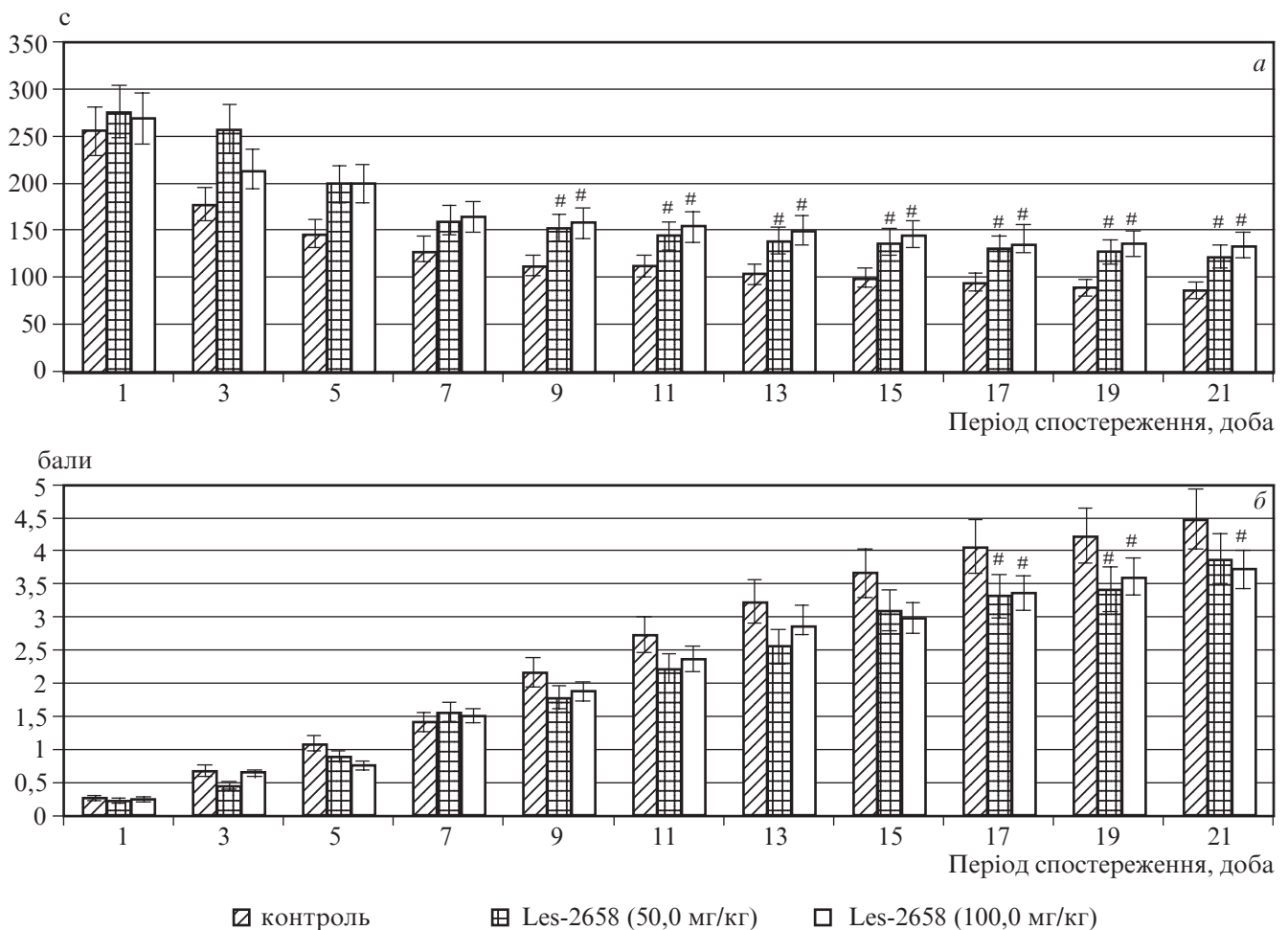


Рис. 3. Динаміка ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом за умов використання сполуки Les-2658

епілептогену була меншою порівняно з таким же показником у групі контролю на 30,9 % ($p < 0,05$). Тим же часом у половини щурів (4 з 8) реєструвалися клонічні судоми м'язів тулуба (2 бали), а у решти — судомні здригання окремих груп м'язів. Достовірні відмінності між основною групою та контролем зберігалися і наприкінці спостереження, а після завершення кіндлінгу (21-е введення ПТЗ) відмінності порівняно з групою контролю становили 24,4 та 36,0 % відповідно. Причому у групі щурів із застосуванням препарату Les-1205 дозою 50,0 мг/кг в/очер у 4 із 9 особин спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні напади, тимчасом як на тлі застосування вдвічі більшої дози препарату тільки в одного щура із 8 виникав генералізований судомний напад.

Застосування препарату Les-2658 дозою 50,0 мг/кг в/очер

викликало подовження латентного періоду перших судом, який перевищував такий у групі контролю після 9-го введення епілептогену на 26,0 % ($p < 0,05$; рис. 3, а). Після 21-го застосування епілептогену латентний період кіндлінгових судом перевищував відповідний показник у групі контролю на 29,0 % ($p < 0,05$). Тяжкість судом за умов застосування Les-2658 (50,0 мг/кг в/очер) зменшувалася порівняно з контролем після 17-го введення ПТЗ на 18,4 % ($p < 0,05$; рис. 3, б). При цьому у 3 із 9 щурів реєструвалися генералізовані клоніко-тонічні напади, а у решти — клонічні судоми передніх кінцівок. Слід зазначити, що після 21-го застосування епілептогену відмінності у тяжкості судом порівняно з контролем становили 13,3 % ($p > 0,05$). При цьому у більшості щурів (7 із 9) спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади.

Застосування препарату Les-2658 дозою 100,0 мг/кг в/очер супроводжувалося подовженням латентного періоду перших судом, яке після 9-го введення епілептогену перевищувало показник у групі контролю на 27,9 % ($p < 0,05$; див. рис. 3, а). Достовірні відмінності між основною групою та групою контролю зберігалися до кінця спостереження, а після 21-го застосування ПТЗ досліджуваній показник перевищував такий у групі контролю на 34,8 % ($p < 0,05$).

На тлі застосування препарату Les-2658 дозою 100,0 мг/кг в/очер тяжкість судом після 17-го введення епілептогену була меншою порівняно з таким показником у групі контролю на 17,2 % ($p < 0,05$), достовірні відмінності між групами зафіксовані і наприкінці спостереження (див. рис. 3, б). Після останнього застосування епілептогену відмінності між групами

дорівнювали 16,7 % ($p < 0,05$). При цьому в групі із застосуванням Les-2658 у більшості щурів (6 із 8) спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади.

У результаті експериментального дослідження встановлено, що тестовані похідні 4-тіазолідинону Les-1205 та Les-2658 демонструють виражену протисудомну активність в умовах моделі хронічного епілептогенезу, спровокованого шляхом повторного застосування кіндлінгових впливів ПТЗ. Антиконвульсантний ефект тестованих сполук спостерігався як на етапі відтворення моделі кіндлінгу, так і на тлі розвинених генералізованих кіндлінгових судом.

Рівень протисудомної активності сполуки Les-1205 при застосуванні дозами 100,0 та 50,0 мг/кг є еквівалентним до ефекту діазепаму дозами 1,5 та 0,5 мг/кг відповідно. Тим же часом сполука Les-2568 характеризується менш вираженим протисудомним ефектом порівняно з Les-1205 і за рівнем активності порівнянна з ефектом діазепаму дозою від 0,05 до 0,5 мг/кг.

Одержані результати свідчать про перспективність і доцільність поглиблених досліджень протисудомної активності похідних 4-тіазолідинону Les-1205 та Les-2568 на інших моделях епілептичного синдрому, а також установа механізмів реалізації нейротропних ефектів.

Висновки

1. Похідні 4-тіазолідинону Les-1205 — етиловий естер [2,4-діоксо-5-(тіазол-2-іл-карбамоїл-метил)-тіазолідин-3-іл]-ацетатної кислоти та Les-2658 (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-4-тіазолідинон демонструють високу протисудомну активність в умовах моделювання ПТЗ-кіндлінгу у щурів як на етапі формування кіндлінгу, так і на тлі сформованих генералізованих кіндлінгових судом.

2. Сполука Les-1205 є потенційним антиконвульсантним агентом і при застосуванні дозами 100,0 та 50,0 мг/кг викликає протисудомний ефект, який є еквівалентним ефекту діазепаму дозою 1,5 та 0,5 мг/кг відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lesyk R. 4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 8. — P. 1547–1578.

2. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. — Вінниця: Нова Книга, 2004. — 106 с.

3. Verma A. 4-Thiazolidinone: a biologically active scaffold / A. Verma, S. K. Saraf // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43. — P. 897–905.

4. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies / R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, K. S. Rangappa, H. H. Mallinath // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — N 45. — P. 1753–1759.

5. Malawska B. New Anticonvulsant Agents / B. Malawska // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 5. — P. 69–85.

6. QSAR Studies on thiazolidines: a biologically privileged scaffold / Y. S. Prabhakar, V. R. Solomon, M. K. Gupta [et al.] // *Top. Heterocycl. Chem. (QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II)*. — 2006. — Vol. 4. — P. 161–249.

7. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some New Arylidenehydrazides and 4-Thiazolidinones / N. Ulusoy, N. Ergen, A. Ekinici, H. Ozer // *Monatsh. Chem.* — 1996. — N 127. — P. 1197–1202.

8. Synthesis, characterization and evaluation of anticonvulsant activity of some novel 4-thiazolidinone derivatives / A. Bhaumik, M. A. Chandra, S. Saha [et al.] // *Sch. Acad. J. Pharm.* — 2014. — Vol. 3 (2). — P. 128–132.

9. Пошук нових антиконвульсантних агентів в ряду 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем / С. І. Мироненко, Д. В. Камінський, І. О. Нектегаєв [та ін.] // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. — 2012. — № 1/2. — С. 124–131.

10. Шандра А. А. Кіндлінг як модель епілептичної активності / А. А. Шандра, Л. С. Годлевський, А. І. Брусенцов. — Одеса: Астропринт, 1999. — 276 с.

11. Головенко М. Я. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: метод. рекомендації / М. Я. Головенко, Л. О. Громов. — К.: Авіценна, 2003. — 26 с.

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко, О. Р. Пінязько

ДИНАМІКА КІНДЛІНГ-ПРОВОКОВАНИХ СУДОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ

На моделі пентилентетразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу вивчали ефекти похідних 4-тіазолідинонів — Les-1205 і Les-2658, які вводили дозами 50,0 і 100,0 мг/кг внутрішньоочередово (в/очер) за 30 хв до введення ПТЗ; протисудомну дію порівнювали з ефектами діазепаму, що застосовувався дозами 0,5 і 1,5 мг/кг в/очер. Показано, що на тлі повторного введення препаратів, за 30 хв до кіндлінгових введень ПТЗ подовжувався латентний період судом, затримувалося формування генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів. Вираженість протисудомної дії на момент закінчення кіндлінгу в препараті Les-1205 дозами 100,0 і 50,0 мг/кг порівнянна з ефективністю діазепаму дозами 1,5 мг/кг ($2,88 \pm 0,23$) і ($2,5 \pm 0,3$) бала) і 0,5 мг/кг ($3,4 \pm 0,3$) і ($3,6 \pm 0,2$) бала) відповідно. Сполука Les-2658 дозою 100,0 мг/кг не запобігала генералізованим клоніко-тонічним судомом, які спостерігалися у 6 із 8 тварин ($3,75 \pm 0,16$) бала).

Ключові слова: пентилентетразоловий кіндлінг, судомний синдром, 4-тіазолідинони, діазепам.

UDC 615.214.014.015.4.076.9

S. I. Myronenko, O. R. Pinyazhko

THE DYNAMICS OF KINDLING-INDUCED SEIZURES IN RATS UNDER CONDITIONS OF USING 4-THIAZOLIDINONE DERIVATIVES AND DIAZEPAM

Effects of most perspective compounds — derivatives of 4-thiazolidinones — Les-1205 — ethyl ester of ([2,4-dioxo-5-(thiazol-2-ylkarbamoylmethyl)-thiazolidin-3-yl]-acetic acid and Les-2658 — (5-(nitrobenzylidene)-2-(thiazol-2-imino)-4-thiazolidinone have been investigated in the model of pentylenetetrazol (PTZ) — induced kindling. Both drugs have been used in two dosages — 50.0 and 100.0 mg/kg, i. p. in 30 min before PTZ administration. The pronunciation of antiseizure effects of Les-1205 (100.0 mg/kg) under conditions of developed kindling syndrome was comparable with those of diazepam in a dosage of 1.5 mg/kg (2.88 ± 0.23) and (2.5 ± 0.3) score balls correspondently, while in a dosage of 50.0 mg/kg it was comparable with diazepam effectiveness administered in a dosage of 0.5 mg/kg (3.4 ± 0.3) and (3.6 ± 0.2) balls). Administration of Les-2658 in a dosage of 100.0 mg/kg did not prevent generalized seizure fits which have been observed in 6 out of 8 kindled rats (3.75 ± 0.16) balls).

Key words: pentylenetetrazol kindling, seizure syndrome, 4-thiazolidinones, diazepam.