

Д. П. Каврайський¹, С. Ю. Штриголь¹,
В. В. Цивунін¹, Д. В. Штриголь²

Циркадіанні ритми антиконвульсивної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н- піразоло[3,4-D]піридин-4-ону та вальпроату натрію на моделі пентилентетразол-індукованих судом у мишей

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків
²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Ключові слова: похідні піразоло[3,4-D]
піридин-4-ону, протисудомні засоби,
хроноритм, циркадіанні ритми

Епілепсія – складне за етіологією та патогенезом нервово-психічне захворювання, на яке хворіє близько 1 % населення світу. Характерними проявами епілепсії є судомні напади, соматичні порушення, розлади особистості та інше. Незважаючи на розвиток фармацевтичного ринку протиепілептичних препаратів в останнє десятиліття майже третина хворих на епілепсію залишається фармакорезистентними [1]. Сьогодні існує необхідність в удосконаленні існуючих методів лікування та пошуку нових препаратів, які забезпечать кращий контроль над цим захворюванням. Підхід до лікування, що ґрунтується на прийомі препаратів у час найбільшої чутливості судомних нападів до фармакокорекції, може допомогти пацієнтам, які не реагують на традиційну фармакотерапію. Це є можливим завдяки дослідженням, які виявили зв'язок між часом, локалізацією та характером судом протягом дня та ночі [2–4]. Хронофармакологічні дослідження показали, що хоча судомні напади непередбачувані та залежать як від екзогенних, так і від ендогенних факторів (режим дозування, фармакокінетичні властивості препаратів, порушення сну тощо), у більшості випадків судоми схильні до

повторення в певний час доби. Це дозволяє прогнозувати розвиток пароксизмів, що може сприяти розробці нових стратегій лікування епілепсії. Тому хронофармакологічний фактор при цьому захворюванні може відігравати таку саму важливу роль, як при лікуванні гіпертонічної хвороби, бронхіальної астми, цукрового діабету, онкологічних захворювань тощо [5–7].

У попередніх дослідженнях потенційного протисудомного препарату – оригінального похідного піразоло[3,4-D]піримідин-4-ону – 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону (сполуки 78553), які виконано вдень, виявлено його високу антиконвульсивну активність на різних за патогенезом моделях судом [8]. *Мета дослідження* – з'ясувати можливий вплив циркадіанних ритмів на виразність протисудомного ефекту досліджуваної сполуки за умов індукованих пентилентетразолом (PTZ) судом у мишей.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у вересні 2016 року на 75 білих статевозрілих мишах самцях масою 17–24 г згідно з методичними рекомендаціями [9] на базовій моделі PTZ-індукованих судом у мишей. Встановлено, що в цей період спостерігається найнижчий поріг судом, викликаних PTZ [10]. Тварин утримували у віварії ЦНДЛ НФаУ за умов стандартної температури, вологості повітря та світлового режиму (тривалість світлового дня

11–12 год), що відповідає санітарно-гігієнічним нормам та біоетичним принципам Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.). Експерименти виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах».

Виконано 4 досліді в межах однієї доби в такі години: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. У кожному експерименті було по 3 групи тварин, розподілених методом випадкового вибору: 1) контрольна патологія ($n = 6$) – модель судом, індукованих PTZ («Sigma», США) у дозі 90 мг/кг підшкірно у вигляді водного розчину; 2) група референс-препарату ($n = 6$) – вальпроату натрію («Депакін», серія 472, Sanofi-Aventis, Франція) в ефективній протисудомній дозі 300 мг/кг [8] внутрішньошлунково за 30 хв до введення PTZ; 3) група досліджуваної сполуки ($n = 6$, крім групи о 9:00, де було 9 тварин), яку вводили в максимально ефективній дозі 200 мг/кг [8] крізь зонд у шлунок у вигляді суспензії в твіні-80 за 30 хв перед ін'єкцією PTZ. Досліді о 3:00 та 21:00 проводили під інфрачервоною лампою для нівелювання впливу світлового фактора на синтез мелатоніну [11].

Реєстрували латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість нападів, тривалість судомного періоду, час загибелі та летальність. Якщо судом не наставали протягом 1 год, латентний період приймали за 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – маневний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин [12].

Дані оброблено статистично за допомогою програми Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP та програми Statistica 11.0 for Windows. Визначали акрофазу, батифазу, мезор та амплітуду зазначених показників. Достовірність міжгрупових відмінностей оцінювали за параметричним t -критерієм Стьюдента (за нормального розподілу), непараметричним U -критерієм Манна-Уїтні за

його відсутності та кутовим перетворенням Фішера при обліку в альтернативній формі (кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, летальність). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Як видно з таблиці 1, показники груп контрольної патології кожної досліджуваної години протягом однієї доби були майже однаковими. Проте вранці (9:00) спостерігали тенденцію до збільшення кількості судомних нападів, тяжкості судом та летальності. Це узгоджується з даними про збільшення частоти судом та їхньої тяжкості в ранковий час як у людей [13], так і в тварин [14, 15]. О 21:00 зафіксовано статистично значуще порівняно з показником о 3:00 та 15:00 подовження латентного періоду судом, що свідчить про меншу чутливість мишей до PTZ у вечірній час.

Ефект сполуки 78553 має чіткий синусоїдний характер (табл. 1). Посилення ефекту відбувається вночі та вдень, а зменшення – вранці та ввечері. Максимальна денна (15:00) антиконвульсивна активність сполуки виявляється достовірним зменшенням відсотку мишей із тонічними судомою, тяжкості судом, летальності відносно відповідних показників ранкового часу (9:00) та кількості мишей з тонічними судомою, числа нападів і тривалості судом проти вечірніх (21:00) показників. Судомний синдром уранці (9:00) характеризується статистично значущим збільшенням летальності, тяжкості нападів і кількості мишей з тонічними пароксизмами відносно нічних (3:00) показників, а ввечері – максимальним зростанням відсотку тварин з тонічними судомою та тривалістю судомного періоду. Не виключено, що відносно слабка дія сполуки вранці певною мірою пов'язана зі зменшенням синтезу мелатоніну та переважуванням збуджувальних процесів у головному мозку [13, 14].

Препарат порівняння вальпроат натрію повністю захистив тварин від загибелі протягом доби, проте, як і для сполуки 78553, простежується підвищення його ефективності уночі (3:00) та, на відміну від сполуки 78553, послаблення вдень (15:00). Лише вночі

вальпроат натрію повністю усував найнебезпечніші тонічні судоми та забезпечував мінімальну тяжкість нападів, латентний період яких сягав статистичної значущості відносно показника о 15:00 на відміну від значень о 9:00 та 21:00, які мали характер тенденції. О 15:00 антиконвульсивна дія референс-препарату зменшувалася за рахунок зростання числа судом на 1 мишу, тяжкості нападів та відсотку мишей з тонічними пароксизмами до максимального значення, а також за рахунок зменшення латентного періоду до рівня синхронного контролю. На відміну від сполуки 78553, протисудомна дія вальпроату натрію майже не зменшувалась у ранковий час за виключенням втрати повного пригнічення тонічних пароксизмів.

Дані таблиці 2 свідчать, що на моделі РТЗ-індукованих судом тварини, які отримували сполуку 78553, порівняно з контролем характеризувалися несуттєвим збільшенням мезорів латентного періоду на 26,4 %, часу загибелі на 40,4% та зменшенням мезорів кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу (на 21,0 %), тяжкості судом (на 13,8 %). Достовірним зменшення було лише для мезорів кількості мишей з тонічними судомами (на 14,8 %) та летальності (на 32,0 %). У групі вальпроату натрію мезори тяжкості пароксизмів, відсотку мишей з клонічними, а також тонічними судомами значуще зменшувалися відносно контролю на 52,9; 25,0 та 58,3 % відповідно, а мезор латентного періоду збільшився в 4,4 рази ($p < 0,01$). За тяжкістю нападів, кількістю тварин з клонічними та тонічними судомами мезор у групі вальпроату натрію відносно такого на тлі сполуки 78553 зменшувався на 45,3; 25,0 та 43,5 % відповідно, а латентний період зростає у 3,5 рази ($p < 0,01$). Мезор часу загибелі визначити неможливо, оскільки жодного летального випадку зафіксовано не було.

Відмінності амплітуди хроноритму спостерігали лише між групами вальпроату натрію та сполуки 78553 для показників кількості судом та відсотку мишей з тонічними нападами (табл. 2). Вальпроат натрію значуще збільшував амплітуду цих параметрів ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно).

Аналіз розрахованих за допомогою косінор-аналізу акрофаз показників судомного синдрому (табл. 2) у групі контролю свідчить, що більшість з них спостерігається в період 7:00–9:00. Акрофаза часу загибелі припадає на 4:00, а латентного періоду – на 0:00. Відповідно батифаза більшості показників припадає на період 19:00–21:00, що відповідає акрофазі активності ферменту епіфізу арилалкіламін-N-ацетилтрансферази, який відповідає за синтез мелатоніну [16], а батифаза часу загибелі – на 16:00, латентного періоду – на 12:00. Зазначене співвідношення між фазами латентного періоду та інших показників судом виявляється закономірним, бо зазвичай що більшим є латентний період судом (акрофаза), то легше перебіг судомного синдрому (батифаза решти показників). Акро- та батифази кількості тварин з клонічними та тонічними судомами відсутні, тому що цей показник стабільно становить 100 % протягом однієї доби. Отже, за результатами косінор-аналізу ранкового час (7:00–12:00) характеризується тяжчим перебігом РТЗ-індукованих судом.

Хроноритм показників судомного синдрому в тварин, які отримували сполуку 78553, характеризується зміщенням акрофаз кількості та тяжкості судом, тривалості судомного періоду та часу загибелі на проміжок часу 22:00–3:00, а летальності та відсотку мишей з тонічними судомами – на 8:00–9:00 год (табл. 2). Лише акрофаза латентного періоду судом займає проміжну позицію та знаходиться на рівні 5:00. Мінімальних значень (батифаза) більшість показників набуває о 10:00–15:00, а латентний період – о 17:00. Акро- та батифаза кількості тварин з клонічними судомами відсутня, бо цей показник становив 100 % у всі досліджувані часові проміжки.

На тлі прийому вальпроату натрію відбувалося зміщення акрофази більшості показників судом на денні години 15:00–17:00 (лише латентного періоду судом на 3:00), а батифази – відповідно на нічні години 3:00–5:00 (латентного періоду відповідно на 15:00). Отже, пік антиконвульсивної активності вальпроату натрію припадає на нічні години (3:00–5:00), що частково можна

Зміни проконвульсивної активності пентилентетразолу та антиконвульсивного ефекту сполуки 78553 та вальпроату натрію протягом доби

Час	n	Латентний період, хв	Кількість судом на одну мишу	Відсоток мишей з судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судомного періоду, хв	Час загибелі, хв	Летальність, %
				клонічними	тонічними				
Контроль									
3:00	6	4,59 ± 1,40	2,17 ± 0,31	100	100	5,67 ± 0,33	8,76 ± 3,51	10,0 ± 2,72	83,3
9:00	6	5,21 ± 0,77	3,0 ± 0,86	100	100	6,0 ± 0	8,16 ± 2,67	13,37 ± 2,64	100
15:00	6	3,32 ± 0,65	2,17 ± 0,60	100	100	5,67 ± 0,33	5,67 ± 3,31	6,43 ± 2,35	83,3
21:00	6	6,62 ± 1,16 ^{**}	1,83 ± 0,31	100	100	5,67 ± 0,33	4,03 ± 1,60	11,46 ± 2,68	83,3
Досліджувана сполука, 200 мг/кг									
3:00	6	7,77 ± 3,52	1,50 ± 0,22	100	66,7	4,33 ± 0,51	7,55 ± 3,32	22,52 ± 3,54	33,3
9:00	9	6,49 ± 1,76	1,89 ± 0,56	100	100*	5,56 ± 0,29*	6,29 ± 3,12	12,05 ± 3,65	77,8*
15:00	6	5,78 ± 0,74	1,33 ± 0,21	100	66,7 [#]	4,33 ± 0,51 [#]	3,20 ± 1,81	15,13 ± 2,32	33,3 [#]
21:00	6	4,74 ± 0,95	2,50 ± 0,43 [^]	100	100 ^{**^}	5,33 ± 0,42	9,68 ± 2,11 [^]	14,32 ± 3,54	66,7
Вальпроат натрію, 300 мг/кг									
3:00	6	28,51 ± 10,13	1,17 ± 0,42	66,7 [^]	0	2,17 ± 0,70	2,22 ± 1,38	–	0
9:00	6	25,67 ± 10,92	1,17 ± 0,40	66,7 [^]	33,3*	2,33 ± 0,76	3,45 ± 2,31	–	0
15:00	6	6,92 ± 1,36*	3,00 ± 0,68 [#]	100	66,67 ^{**}	3,67 ± 0,21*	6,89 ± 2,74	–	0
21:00	6	25,85 ± 10,91	1,33 ± 0,49	66,7 [^]	66,67 ^{**}	2,67 ± 0,84	6,11 ± 3,40	–	0

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно аналогічного показника о 3:00: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; статистично значущі відмінності відносно аналогічного показника о 9:00: * $p < 0,05$; статистично значущі відмінності відносно аналогічного показника о 15:00: * $p < 0,05$.

Хронофармакологічна характеристика параметрів антиконвульсивної дії сполуки 78553 та вальпроату натрію на моделі пентилентетразол-індукованих судом за результатами косінор-аналізу

Група	Латентний період, хв	Кількість судом на одну мишу	Відсоток мишей з судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судом, хв	Час загибелі, хв	Летальність, %
			клонічними	тонічними				
Мезор								
Контроль	4,93 ± 0,74	2,29 ± 0,23	100 ± 0	100 ± 0	5,75 ± 0,11	6,65 ± 1,17	10,30 ± 1,42	87,5 ± 6,0
Сполука 78553	6,23 ± 1,74	1,81 ± 0,36	100 ± 0	85,2 ± 5,5*	4,96 ± 0,46	6,64 ± 2,59	14,46 ± 3,26	55,6 ± 8,0*
Вальпроат	21,7 ± 3,35***	1,67 ± 0,31	75,0 ± 6,0***	41,7 ± 11,0***	2,71 ± 0,24***	4,66 ± 1,88	не визначається	0
Амплітуда								
Контроль	0,95 ± 0,63	0,58 ± 0,40	0	0	0,17 ± 0,22	2,58 ± 1,11	1,50 ± 0,82	8,3 ± 11,0
Сполука 78553	1,23 ± 1,48	0,26 ± 0,22	0	8,6 ± 4,8	0,5 ± 0,3	2,19 ± 1,09	1,63 ± 1,14	16,7 ± 11,0
Вальпроат	10,79 ± 4,75	0,92 ± 0,22#	16,7 ± 11,0	37,3 ± 13,0**	0,77 ± 0,27	2,69 ± 1,41	0	0
Акрофаза								
Контроль	5,88 / 0:00	2,88 / 9:00	відсутня	відсутня	5,92 / 9:00	9,22/7:00	11,8 / 4:00	95,8/9:00
Сполука 78553	7,35 / 5:00	2,1 / 22:00	відсутня	95,4 / 8:00	5,08 / 3:00	9,55/2:00	16,5 /23:00	77,0/9:00
Вальпроат	32,53 / 3:00	2,58/15:00	91,7/15:00	78,9 / 17:00	3,48 / 16:00	7,35/17:00	відсутня	відсутня
Батифаза								
Контроль	3,99 / 12:00	1,71/21:00	відсутня	відсутня	5,58 / 21:00	4,09/19:00	8,8 / 16:00	79,2/21:00
Сполука 78553	4,9 / 17:00	1,57/10:00	відсутня	63,6 / 14:00	4,08 / 15:00	5,2/14:00	13,3 /11:00	41,7/15:00
Вальпроат	10,95 /15:00	0,75 / 3:00	58,3 / 3:00	4,50 / 5:00	1,94 / 4:00	1,98/5:00	відсутня	відсутня

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно контролю: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; статистично значущі відмінності відносно показника сполуки 78553: # $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; для акро- та батифази в численнику – значення, у знаменнику – час.

пояснити збільшенням концентрації препарату в крові саме вночі [17].

Таким чином, за результатами хронофармакологічного дослідження виразність протисудомної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*D*]піридин-4-ону у мишей має синусоїдний характер упродовж однієї доби. Потужніший ефект спостерігається вдень та вночі, слабший – вранці та ввечері. Високої ефективності досліджуваної сполуки та препарату порівняння вальпроату натрію в нічний час, можливо, сприяє підвищена секреція мелатоніну, який має антиконвульсивні властивості [13]. Наявність двох піків протисудомної активності досліджуваної сполуки в протилежні періоди доби дозволяє припустити, що її дія меншою мірою зале-

жить від секреції мелатоніну, аніж ефект вальпроату натрію, який є виразним протягом усієї доби з максимумом уночі, а вдень достовірно слабшає.

Висновки

1. Циркадіанні ритми пентилентетразол-індукованих судом характеризуються тяжчим перебігом модельної патології вранці.
2. Протисудомний ефект 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*D*]піридин-4-ону має синусоїдний характер протягом однієї доби. Сполука найефективніша вдень та вночі.
3. Вальпроат натрію виявляє найвиразніші антиконвульсивні властивості в нічний час.

1. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures / B. K. MacDonald, A. L. Johnson, D. M. Goodridge [et al.] // *Ann Neurol.* – 2000. – V. 48 – P. 833–841.
2. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions / T. S. Durazzo, S. S. Spencer, R. B. Duckrow [et al.] // *Neurology.* – 2008. – V. 70. – P. 1265–1271.
3. Circadian patterns of pediatric seizures / T. Loddenkemper, M. Vendrame, M. Zarowski [et al.] // *Neurology.* – 2011. – V. 76. – P. 145–153.
4. Diurnal pattern of seizures outside the hospital: is there a time of circadian vulnerability? / M. K. Pavlova, J. Woo Lee, F. Yilmaz, B. A. Dworetzky // *Neurology.* – 2012. – V. 78. – P. 1488–1492.
5. Circadian timing in cancer treatments. / F. Lévi, A. Okyar, S. Dulong [et al.] // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2010. – V. 50. – P. 377–421.
6. Prospective influences of circadian clocks in adipose tissue and metabolism / J. M. Gimble, G. M. Sutton, B. A. Bunnell [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – V. 7. – P. 98–107.
7. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications / R. C. Hermida, D. E. Ayala, J. R. Fernández [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – V. 24. – P. 383–391.
8. Експериментальне визначення спектра протисудомної дії нових похідних піразоло[3,4-*D*]піримідин-4-ону / Д. П. Каврайський, С. Ю. Штрыголь, В. А. Георгіянц, Г. І. Северіна // *Science-Rise.* – 2016. – № 1 (1). – С. 10–17.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Löscher W. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI. Seasonal influences on maximal electroshock and pentylenetetrazol seizure thresholds / W. Löscher, M. Fiedler // *Epilepsy Res.* – 1996. – V. 25 (1). – P. 3–10.
11. The Influence of Red Light Exposure at Night on Circadian Metabolism and Physiology in Sprague–Dawley Rats // R. T. Dauchy, M. A. Wren, E. M. Dauchy [et al.] // *J. Am Assoc Lab Anim Sci.* – 2015. – V. 54 (1). – P. 40–50.
12. Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монография / С. Ю. Штрыголь. – Харьков : Ависта-ВЛТ, 2007. – С. 360.
13. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children / M. Zarowski, T. Loddenkemper, M. Vendrame [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – V. 52 (6). – P. 1076–1083.
14. Cho C.-H. Molecular mechanism of circadian rhythmicity of seizures in temporal lobe epilepsy / C.-H. Cho // *Front Cell Neurosci.* – 2012. – V. 6. – P. 55.
15. Ramgopal S. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy / S. Ramgopal, S. Thome-Souza, T. Loddenkempe // *Current Neurology and Neuroscience Reports.* – 2013. – V. 13. – P. 339.
16. Regulation of Melatonin Secretion in a Photoreceptive Pineal Organ: An in V&O Study in the Pike / J. Falcon, J. B. Marmillon, B. Claustrat, J.-P. Collin // *The Journal of Neuroscience.* – 1989. – V. 9 (6). – P. 1943–1950.
17. Shigehiro O. Chronopharmacological study of sodium valproate in mice: dose-concentration-response relationship / O. Shigehiro, N. Shigeyuki, O. Nobuya // *Japan J. Pharmacology.* – 1988. – V. 47. – P. 11–19.

Д. П. Каврайський, С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін, Д. В. Штриголь
Циркадіанні ритми антиконвульсивної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону та вальпроату натрію на моделі пентилентетразол-індукованих судом у мишей

Вивчено циркадіанні ритми перебігу судом на тлі прийому 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону в дозі 200 мг/кг та вальпроату натрію в дозі 300 мг/кг на моделі пентилентетразол-індукованих судом у мишей.

Дослідження виконано протягом доби в такі години: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. Результати оброблено статистично за допомогою програм Cosinor-Analysis 2.4 та Statistica 11.0.

Встановлено, що протисудомна дія 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону має синусоїдний характер упродовж доби. Потужніший ефект спостерігається вдень та вночі, слабший – вранці та ввечері. Вальпроат натрію чинить максимальний антиконвульсивний ефект уночі. Високої ефективності досліджуваної сполуки та препарату порівняння вальпроату натрію в нічний час, можливо, сприяє підвищена секреція мелатоніну, який має протисудомні властивості.

Ключові слова: похідні піразоло[3,4-D]піридин-4-ону, протисудомні засоби, хроноритми, циркадіанні ритми

Д. П. Каврайский, С. Ю. Штрыголь, В. В. Цивунин, Д. В. Штрыголь
Циркадианные ритмы противосудорожного действия 1-(4-метокси-фенил)-5-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D] пиридин-4-она и вальпроата натрия на модели пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей

Изучены циркадианные ритмы течения судорог на фоне приема 1-(4-метоксифенил)-5-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D]пиридин-4-она в дозе 200 мг/кг и вальпроата натрия в дозе 300 мг/кг на модели пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей.

Исследование выполнено в течение суток в такие часы: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. Результаты обработаны статистически с помощью программ Cosinor-Analysis 2.4 и Statistica 11.0.

Показано, что противосудорожное действие 1-(4-метоксифенил)-5-{2-[4-(4-метокси-фенил) пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D] пиридин-4-она имеет синусоидальный характер в течение суток. Выраженный эффект наблюдается днем и ночью, а слабый – утром и вечером. Вальпроат натрия оказывает максимальный противосудорожный эффект ночью. Высокой эффективности исследуемого соединения и препарата сравнения вальпроата натрия в ночное время, возможно, способствует повышенная секреция мелатонина, который имеет противосудорожные свойства.

Ключевые слова: производные пиразол[3,4-D]пиридин-4-она, противосудорожные средства, хроноритмы, циркадианные ритмы

D. P. Kavraiskiy, S. Yu. Shtrygol', V. V. Tsyvunin, D. V. Shtrygol'
Circadian rhythms of anticonvulsant action of 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D] pyridine-4-one and sodium valproate in a model of pentylenetetrazole-induced seizures in mice

Circadian rhythms of seizures flow in mice receiving 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole [3,4-D] pyridine-4-one (200 mg/kg) and sodium valproate (300 mg/kg) in pentylenetetrazole-induced model of seizures has been investigated.

Research completed during the day in next hours: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. The results were processed statistically using Cosinor-Analysis 2.4 and Statistica 11.0 software.

It was found that anticonvulsant action of 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D] pyridine-4-one has sinusoid characteristics during the day. Powerful effect was observed at day and night, weak – in the morning and in the evening. Sodium valproate demonstrated maximal anticonvulsant effect at night. Increased secretion of melatonin, which has anticonvulsant properties, may contribute high efficiency compound and sodium valproate during the night.

Key words: pyrazole[3,4-D]pyridine-4-one derivatives, anticonvulsants, hronorhythms, circadian rhythms

Надійшла: 3 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Каврайський Дмитро Павлович, аспірант, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: kavraiskiy@gmail.com