

ВПЛИВ ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТА 5-[(Z)-(4-НІТРОБЕНЗИЛІДЕН)]-2-(ТІАЗОЛ-2-ІЛІМІНО)-4-ТІАЗОЛІДИНОНУ НА КАСКАД АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ НА ТЛІ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У МИШЕЙ

Мищенко М.В., Штриголь С.Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

mischmasha@gmail.com

Вступ. Епілепсія – хронічне захворювання, в патогенезі якого важливу роль відіграє нейрозапалення, що виникає внаслідок нейроінфекції, інсультів, травм голови та з інших причин. Воно може ініціювати запальний каскад у ЦНС, що є предиктором розвитку епілепсії. Напади судом активують імунну систему та призводять до дисбалансу про- та протизапальних цитокінів. Внаслідок цього виникає синдром системної запальної реакції, що призводить до несприятливих дизрегуляторних явищ. Наявність у протисудомних препаратів блокувального впливу на ензими запального каскаду може зумовити нові стратегії лікування епілепсії. Перспективною молекулою є 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон (сполука Les-6222) – лідер за антиконвульсантною активністю на моделях судом із різним патогенезом з-поміж 31 нового похідного тіазолідинону, що синтезовано під керівництвом професора Р. Б. Лесика в ЛНМУ імені Д. Галицького.

Мета дослідження. Вивчити протисудомну активність сполуки Les-6222 на моделі пентилентетразолового кіндлінгу та визначити її вплив на вміст циклооксигенази 1 та 2 типів (ЦОГ-1, ЦОГ-2), простагландинів (PG) E₂, F_{2α}, I₂ та тромбоксану (TX) B₂ у гомогенаті мозку мишей.

Матеріали та методи. Пентилентетразоловий кіндлінг моделювали протягом 16 днів, щоденно вводячи конвульсант у підпороговій дозі 30 мг/кг внутрішньоочеревинно. Сполуку Les-6222 вводили в дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково. На 16 день тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців та декапітували, негайно вилучали головний мозок та заморожували рідким азотом. Вміст ЦОГ-1, ЦОГ-2, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ та TXB₂ визначали імуноферментними методами. Для статистичної обробки даних з використовували комп'ютерну програму Statistica10.0.

Отримані результати. На моделі пентилентетразолового кіндлінгу сполука Les-6222 знижувала відсоток тварин із судомами з 8 по 16 добу дослідження включно (p<0.05), а також зменшувала загальну кількість днів із судомами у групі відносно контрольної патології на 38.5% (p<0.05). Отже, сполука Les-6222 має здатність запобігати розвитку судом за умов експериментального хронічного епілептогенезу.

У групі контрольної патології спостерігали підвищення маркерів запалення, що свідчить про розвиток нейрозапальної реакції на тлі хронічного введення пентилентетразола. Як відомо, внаслідок активації цитокінів з ендотеліоцитів судин у надвеликій кількості вивільняються та надходять у ЦНС вторинні месенджери (оксид азоту, простагландини та ін.), що обумовлює пошкодження головного мозку. Вміст ЦОГ-1 підвищився на 12.4%, експресія ЦОГ-2 збільшилася на 208.6%, вміст PGF_{2α} зріс на 27.3%, TXB₂ збільшився на 100.1%, а продукція PGE₂ та PGI₂ зменшилася на 42.1% та 50.4% відповідно (p<0.01). Під впливом сполуки Les-6222 вміст ЦОГ-1 знизився на 5.6% проти показника групи контрольної патології (p<0.01), а кількість ЦОГ-2 зменшилася на 44.5% (p<0.01). Той факт, що сполука Les-6222 переважно пригнічує ЦОГ-2, може свідчити про її високу селективність щодо цього ензиму, що зменшує ризик побічних ефектів внаслідок інгібування конститутивної ЦОГ-1. На тлі сполуки Les-6222 збільшився на 26.3% (p<0.01) проти показника групи контрольної патології

вміст PGE₂, який регулює збудливість мембран та довготривалу синаптичну пластичність у синапсах перфорантних шляхів гіпокампу та зубчастих звивин. Вміст PGF_{2α} статистично значуще (p<0.01) знизився на 18.1%, що свідчить про захисний ефект сполуки Les-6222, оскільки відомо про нейротоксичний вплив високого вмісту PGF_{2α} на ЦНС. PGI₂ при ішемічному пошкодженні нейронів (у т.ч. при епілепсії) виявляє нейропротекторні властивості, оскільки покращує мозковий кровообіг. Його експресія підвищилася на 27.2% (p<0.01) порівняно з показником групи контрольної патології. Антагоністом простагландину є TXB₂, який стимулює агрегацію тромбоцитів та викликає вазоконстрикцію, що є небезпечним з огляду на розвиток ішемії епілептичного мозку. На тлі застосування сполуки Les-6222 вміст TXB₂ знизився на 43.6% (p<0.01), що також є сприятливою ланкою нейропротекторної активності сполуки Les-6222.

Висновки. Перспективний антиконвульсант 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон у дозі 100 мг/кг на моделі пентилентетразолового кіндлінгу (хронічного епілептогенезу) в мишей виявив виразні протисудомні властивості. При дослідженні вмісту ЦОГ-1, ЦОГ-2, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ та TXB₂ виявлено виразну протизапальну активність, яка характеризується селективністю пригнічення індукцибельної ЦОГ-2, зниженням вмісту медіаторів з нейротоксичними властивостями та підвищенням експресії простагландинів із захисним ефектом. Результати дослідження підтверджують доцільність подальшого глибокого вивчення 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону як потенційного протисудомного засобу з протизапальними властивостями для формування нових стратегій удосконалення фармакотерапії судомного синдрому.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ЛОРАТАДИНУ СТАТЕВОНЕЗРІЛИМ ЩУРАМ

Набока О.І., Пасинчук І.І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

olganaboka2012@gmail.com

Вступ. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я за рівнем захворюваності алергія посідає 3-є місце серед інших нозологій. Тою чи іншою формою алергічних захворювань страждає 20-40% населення в світі, тобто як мінімум кожен 5-й мешканець планети. Відтак, актуальним постає питання належного застосування антигістамінних лікарських засобів (ЛЗ), оскільки доведено, що більшість ксенобіотиків здатні викликати ураження печінки. Деякі ЛЗ можуть викликати різнобічні ураження, однак для більшості препаратів характерний відповідний тип. На сьогодні спектр гепатотоксичних реакцій ЛЗ продовжує поширюватись.

Мета дослідження. Вивчити в експерименті вплив тривалого (десятиденного) блокування рецепторів гістаміну у фізіологічних умовах на структурну організацію печінки – осередка метаболізації ксенобіотиків.

Матеріали та методи. Для відтворення лікарського ураження печінки застосовували антигістамінний препарат Лоратадин («Лоратадин» сироп, 5 мг/5 мл, 90, ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир). Лоратадин використовували у дозі 0.15 мг/кг, яка відповідає терапевтичній максимальній добовій дозі для дитини та розрахована з використанням константи видової чутливості (Ю.Б. Риболовлев, 1979). Функціональний стан печінки