

Collaborative Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker

vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 1981-1997.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ S-АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.Н. Мерецкий, В.В. Шманько, И.В. Мерецкая

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

Резюме: статья посвящена применению S-амлодипина у больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Доказана эффективность препарата по клиническому протеканию заболевания, динамике артериального давления (целевой уровень был достигнут у 85,7 % пациентов), влиянию на эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, S-амлодипин, эндотелиальная функция.

EFFICIENCY OF S-AMLODIPINE USING IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

V.M. Meretskyy, V.V. Shmanko, I.V. Meretska

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article is devoted application of S-amlodipine in patients with essential arterial hypertension. It was revealed good efficiency of preparation by clinical motion of disease, dynamics of arterial pressure (a special purpose level was attained in 85,7 % patients), influence on an endothelial function.

Key words: arterial hypertension, S-amlodipine, endothelial function.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 615.272.4.014.425:547.792].001.5

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

©Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, Т.С. Гоцуля

Запорізький державний медичний університет

Резюме: в роботі вивчено вплив досліджуваних речовин – заміщених 1,2,4-тріазолу на показники перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові при експериментальній гіперліпідемії. Виявлено ряд сполук, які проявляють антиоксидантну дію. Встановлені деякі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, антиоксидантна дія, експериментальна гіперліпідемія.

Вступ. За останні роки в наукових колах широко обговорюється питання про роль перекис-

ного окиснення ліпідів (ПОЛ) в етіології та патогенезі атеросклерозу [5]. Перекисна теорія ате-

рогенезу надає певного значення перекисам ліпідів, що утворюються в результаті вільнорадикального окиснення ненасичених жирних кислот в β -положеннях фосфоліпідного компоненту ліпопротеїнів, а також гідропероксидів холестерину. Вважається, що проникнення ліпопротеїдів, які мають в своєму складі окиснені фосфоліпідні ацили та гідропероксиди холестерину до стінок кровоносних судин (особливо аорти), приводить до утворення пероксидів ліпідів в самій стінці, може привести до первинного ураження внутрішньої оболонки (інтими) та посилювати атеросклеротичний процес.

Надмірне підсилення ПОЛ є одним із механізмів формування антиоксидантної недостатності. Активація ПОЛ та накопичення вільних радикалів призводить до порушення структурно-функціональної цілісності клітинних мембран, вивільнення лізосомних ферментів, що в кінцевому результаті приводить до патологічних процесів на клітинному рівні та організмі в цілому.

На сьогодні можна вважати остаточно встановленими механізми альтерації та реакції клітинних мембран на пошкодження. Зрештою, вони обумовлені процесами ПОЛ та перекисного окиснення білків – найважливіших компонентів клітинної стінки. Так, активаторами ПОЛ є вільнорадикальні форми кисню, а субстратом виступають поліненасичені жирні кислоти [2].

Дієнові кон'югати, які є первинними продуктами ПОЛ, підвищують полярність гідрофобних вуглеводних хвостів жирних кислот, які утворюють ліпідний біошар мембрани. При фізіологічному процесі регуляції клітинної активності, ділянки вуглеводних ланцюгів, полярність яких збільшилась, витісняються з глибоких шарів мембрани до поверхні, що полегшує процес самооновлення мембрани та впливає на її проникність та іонний транспорт [2]. Проте збільшення кількості вільнорадикальних форм кисню приводить до прискорення ПОЛ і як наслідок до повного розкладання ненасичених ліпідів, а також до порушення структури та функції білків і інших молекул та, врешті, до загибелі клітини. Таким чином, навіть короткотривала недостатність в організмі неферментативних антиоксидантів, особливо вітамінів антиоксидантної дії (vit. E, C), приводить до стійких незворотних пошкоджень клітинних мембран.

Одним із неспецифічних способів захисту життєздатності органів та тканин є активність антиоксидантних систем, що забезпечують стійкість живих клітин до вільнорадикального ушкодження.

Продовжуючи вивчення гіполіпідемічних властивостей нових похідних 1,2,4-тріазолу, які були синтезовані під керівництвом професора Пана-

сенка О.І. та професора Книша Є.Г. на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, згідно з Методичними рекомендаціями по доклінічному вивченню потенційних лікарських засобів під редакцією В.А. Стефанова [7], є необхідним дослідити дію похідних 1,2,4-тріазолу на показники ПОЛ та стан АОС організму на фоні дисліпопротеїнемії.

Показниками, що найчіткіше характеризують процеси ПОЛ та АОС організму, є рівень малонового діальдегіду (МДА), дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК) α -токоферолу та активності глутатіонредуктази в сироватці крові [1, 4, 6-8], визначення яких є метою нашого дослідження.

Методи дослідження. Гіперліпідемію формували на чотирнадцяти групах щурів (2 контрольні групи та 12 груп, які отримували препарати порівняння (емоксипін, α -токоферолу ацетат) і досліджувані сполуки (похідні 1,2,4-тріазолу)) шляхом перорального введення атерогенної суміші (холестеролу (ХС) в дозі 40мг/кг і ергокальциферолу в дозі 350 000 Од/кг в соняшниковій олії) одноразово протягом 5 діб [9]. Досліджувані сполуки вводили через зонд внутрішньошлунково у вигляді водного розчину в дозі 1/10 від LD_{50} [7] через годину після введення атерогенної суміші. Препарати порівняння емоксипін та альфа-токоферолу ацетат вводили аналогічно в дозах 50 та 35 мг/кг відповідно.

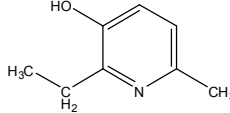
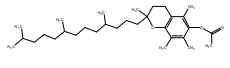
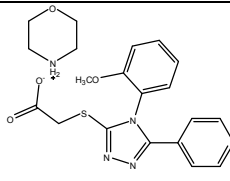
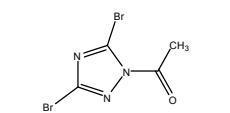
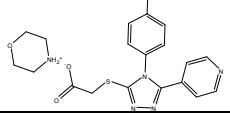
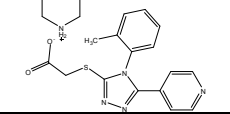
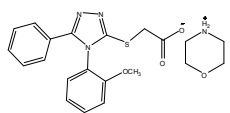
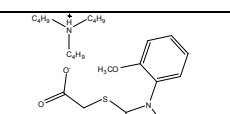
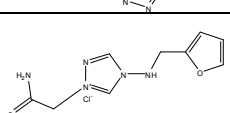
На шосту добу після 24 годинного утримання без їжі дослідних тварин наркотизували дієтиловим ефіром, після чого у них забирали кров з біфуркації аорти. Кров центрифугували при 3000 об/хв, виділяли сироватку. В сироватці крові за загальноприйнятими методиками проводили визначення дієнових кон'югатів [4], трієнових кон'югатів [3], малонового діальдегіду [1], альфа-токоферолу [8] і глутатіонредуктази [6].

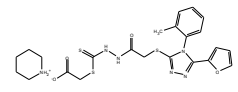
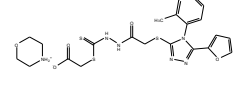
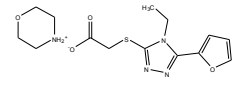
Достовірність отриманих результатів обчислювали з урахуванням Т-критерію для залежних виборок за допомогою програми STATISTICA.

Результати й обговорення. При моделюванні гіперліпідемії, як і очікувалось, щодо контролю значно підвищився рівень проміжних продуктів ПОЛ – дієнових та трієнових кон'югатів (на 508,3 % та 143,9 % відповідно), а також зріс вміст кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду на 385 %. При цьому в ході експерименту спостерігалось зниження активності антиоксидантного ферменту глутатіонредуктази на 25,2 % та на 51 % зменшення вмісту неферментного компоненту АОС - α -токоферолу (табл. 1).

Виявлені закономірності відносно будови сполук та показників, що характеризують їх антиоксидантну активність на фоні гіперліпідемічного синдрому.

Таблиця 1.

Група, № сполуки	Структура сполуки	ДК, мкмоль/мл	ТК, мкмоль/мл	МДА, мкмоль/мл	α -ТФ, мкмоль/мл	ГР, мкмоль/ л•ч
1	2	3	4	5	6	7
Інтактні		0,35±0,01	0,082±0,005	0,20±0,01	5,04±0,19	12,5±0,11
Контроль P ₁		2,19±0,21	0,202±0,02	0,97±0,06	2,47±0,23	8,97±0,16
		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Емокси- пін $\Delta\%$ P		0,54±0,01	0,111±0,011	0,28±0,02	6,51±0,07	13,53±0,33
		-75,15	-45,08	-70,84	+163,68	+32,5
		<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
α -токо- феролу ацетат $\Delta\%$ P		0,908±0,02	0,14±0,004	0,48±0,03	12,63±0,08	11,13±0,17
		-58,51	-30,16	-50,96	+411,22	+9,0
		<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
1 $\Delta\%$ P		0,383±0,01	0,129±0,001	0,46±0,02	7,07±0,12	15,04±0,18
		-82,52	-35,93	-53,02	+186,23	+67,7
		<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
2 $\Delta\%$ P		1,25±0,12	0,182±0,001	0,76±0,03	4,4±0,05	9,89±0,15
		-42,79	-9,62	-21,94	+77,96	+10,21
		<0,01	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001
3 $\Delta\%$ P		1,69±0,10	0,177±0,01	0,61±0,03	3,44±0,30	9,51±0,16
		-22,77	-11,95	-36,82	+39,27	+6,07
		>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05
4 $\Delta\%$ P		1,31±0,09	0,201±0,01	0,72±0,03	4,48±0,14	10,06±0,25
		-40,18	-0,28	-25,63	+81,43	+12,12
		<0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01
5 $\Delta\%$ P		1,91±0,05	0,23±0,02	0,50±0,03	3,90±0,16	13,77±0,11
		-12,92	+14,14	-48,45	+57,89	+53,53
		<0,001	<0,5	<0,001	<0,01	<0,001
6 $\Delta\%$ P		1,76±0,06	0,217±0,003	0,42±0,04	4,08±0,13	14,21±0,45
		-19,44	+7,64	-56,70	+65,12	+58,46
		>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
7 $\Delta\%$ P		2,07±0,15	0,229±0,01	0,43±0,02	4,03±0,12	11,37±0,31
		-5,15	+13,44	-55,52	+63,04	+26,77
		>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Контроль P ₁		1,42±0,08	0,198±0,01	0,47±0,04	3,93±0,13	10,21±0,12
		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

1	2	3	4	5	6	7
8		1,23±0,06	0,192±0,004	0,52±0,01	4,41±0,15	10,03±0,20
Δ %		-13,99	-2,96	+9,73	+12,18	-1,78
P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
9		1,24±0,06	0,195±0,01	0,82±0,13	4,39±0,09	9,23±0,15
Δ %		-13,19	-1,15	+74,47	+11,81	-9,61
P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001
10		1,57±0,03	0,211±0,002	0,81±0,12	4,23±0,14	9,46±0,17
Δ %		+9,99	+6,64	+73,25	+7,60	-7,37
P		>0,05	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка: Δ% – різниця в відсотках між контрольною та дослідною групами;

P – достовірність результатів щодо контрольної групи;

P₁ – достовірність результатів щодо інтактної групи.

Слід зазначити, що залежно від класу сполук та наявності в їх структурі радикалів того чи іншого характеру можна простежити присутність прооксидантної чи антиоксидантної активності. Так, піперидинієва і морфолінієва солі 2-(2-(2-(5-(2-фурил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразинкарбоніо-тіоілітіо)оцтової кислоти (сполуки 8, 9), а також морфоліній 2-(5-(2-фурил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (речовина 10) за всіма показниками мають прооксидантну активність. Сполука 7, що також має в своєму складі 2-фурановий замісник за концентрацією ДК і ТК, має прооксидантну активність, але перевищує активність альфа-токоферолу за показниками МДА і активністю ГР. Неоднозначним є також вплив на функціонування антиоксидантної системи організму сполук 5, 6, які містять в п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу, відповідно, фенольний і метильний замісники.

Сполуки 2-4, що містять при С₅-атомі ядра 1,2,4-тріазолу 4-піридинові замісники (речовини 3, 4) або два атоми бромів в положеннях 3, 5 тріазолового циклу за всіма досліджуваними показниками проявляють антиоксидантну активність, але не перевищують активність еталонів порівняння.

Особливу увагу привертає морфоліній 2-(5-(4-піридин)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (сполука 1), що проявляє антиоксидантну активність при цьому перевищує дію α-токоферолу за показниками в сироватці крові ДК і ТК, перевищує дію обох еталонів порівняння за показниками МДА та активності ГР, а також дорівнює чи перевищує активність емоксипіну за показниками ДК і α-ТФ.

Так, перехід в ряду від 2-толільного, 4-бромфенільного та до 2-метоксифенільного радикалів за положенням С₄-атома ядра 1,2,4-тріазола в молекулі морфолінію 5-(4-піридин)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіооцетату відмічається тенденція до зниження показника МДА.

В цьому ж ряду перехід від 4-бромфенільного до 2-толільного та заміна катіону піперидинію на катіон морфолінію в молекулі призводить до зниження показника кінцевого продукту ПОЛ МДА.

Висновки. 1. Відповідно до Методичних рекомендацій по доклінічному вивченню потенційних лікарських засобів під редакцією В.А. Стефанова досліджено антиоксидантну дію при експериментальній гіперліпідемії 10 сполук – замісників 1,2,4-тріазолу. Встановлені закономірності відносно будови і антиоксидантної дії досліджуваних речовин.

2. Заміна 2-толільного замісника при С₄-атомі 1,2,4-тріазолу на 4-бромфенільний та особливо на 2-метоксифенільний радикали призводить до зниження показника МДА.

3. Наявність в структурі молекули морфоліній 2-(5-R-4R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів 4-піридинового та 2-метоксифенільного радикалів супроводжується підвищенням рівня неферментного компонента АОС організму α-токоферолу та активності антиоксидантного фермента ГР.

4. Морфоліній 2-(5-(4-піридин)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат зберігає рівень неферментного компонента АОС організму α-токоферолу та активність ГР краще від емоксипіну.

Література

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А., Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-46.
2. Бегова С.В., Османова З.М., Омаров Н.С-М. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у много-рожавших женщин с гестозом в сочетании с желе-зодефицитной анемией // Вопросы гинекологии, аку-шерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 23-27.
3. Биленко М.В., Ишемические и реперфузионные по-вреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – С. 130-131.
4. Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндокринных продуктов перекисного окис-ления липидов. – М.: Медицина, 1989. – 287 с.
5. Ланкин В.З. Роль перекисного окисления липидов в этиологии патогенеза атеросклероза // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 3. – С. 18-24.
6. Методы биохимических исследований / Под. ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
7. Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
8. Y. Elmadfa, P. Sewalbe, B.Weidler, E. Shlotzer Effects of man intravenous application of l-alphatocopherylacetate on tocopherol status in man // Anr. Nutr. And Metab. – 1989. – Vol. 33, № 1. – P. 1-6.
9. Yousufzai S. Y. K., Siddigi M. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats // Experientia. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033-1034.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Е.С. Пругло, И.М. Белай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, Т.С. Гоцуля

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в работе изучено влияние исследуемых веществ замещенных 1,2,4-триазола на показатели перекисного окисления липидов в сыворотке крови при экспериментальной гиперлипидемии. Обнаружен ряд соединений, которые владеют антиоксидантной активностью. Установлены некоторые закономерности между структурой и фармакологическим эффектом.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, антиоксидантное действие, экспериментальная гиперлипидемия.

ANTIOXIDANT ACTIVITY SOME DERIVATIVES 1,2,4-TRIAZOLE AT EXPERIENCE HYPERLIPIDEMY

Ye.S. Pruglo, I.M. Bilay, A.G. Kaplaushenko, V.V. Parchenko, A.S. Goculya, T.S. Goculya

Zaporizhia State Medical University

Summary: in work influence of the probed matters of substituted for 1,2,4-triazole is studied on the indexes of peroxidation oxidization of lipid in the whey of blood at experience hyperlipidemy. Found out the row of connections which own antioxidant activity. Some conformities to the law are set between a structure and pharmacological effect.

Key words: derivatives of 1,2,4-triazole, antioxidant activity, experimental hyperlipidemic.