

Кардиопротекторная активность и скрининг в ряду *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов

О. В. Джигалюк*¹, Г. И. Степанюк¹, К. П. Шабельник², С. И. Коваленко²,
О. С. Пашинская¹

¹Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина, ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: инфаркт миокарда, амиодарон, мексидол, тиотриазолин.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 112–117

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155852

*E-mail: dovgalenko1@ukr.net

Кардиопротекция – перспективное направление терапии инфаркта миокарда, и поиск новых веществ с кардиопротективными свойствами остается актуальной задачей в фармакологии. *N*-замещенные хиназолин-4(3*H*)-оны, обладающие противогипоксическим, антиоксидантным, ангиопротекторным, противовоспалительным и др. свойствами, могут быть носителями кардиопротекторной активности.

Цель работы – установить наличие и степень кардиопротекторного эффекта в ряду *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов на модели острого экспериментального инфаркта миокарда при различных режимах введения в организм, установить зависимость «структура–действие», определить соединение-лидер, перспективное для углубленного изучения его фармакологических свойств.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 300 нелинейных крысах (самцы и самки) массой 180–220 г. Инфаркт миокарда моделировали путем диатермокоагуляции коронарной артерии. В 1 серии опытов исследуемые вещества и референс-препараты амиодарон, мексидол и тиотриазолин вводили в профилактическом, а во 2 серии – в лечебном режиме. Величину кардиопротекторного эффекта оценивали по показателю летальности животных.

Результаты. О наличии кардиопротекторной активности у изучаемых соединений, как и у препаратов сравнения, свидетельствовало снижение показателя летальности животных с инфарктом в критические периоды эксперимента относительно контроля. Наиболее эффективным оказалось соединение ПК-66: показатель летальности в критический период эксперимента составил 20 % против 54 % в контроле, то есть был меньше контрольного в 2,7 раза. По степени кардиопротекторного действия при лечебном введении в организм исследуемые вещества можно расположить в такой ряд: ПК-66 = амиодарон ≥ мексидол ≥ тиотриазолин > ПК-32 = ПК-51. Кардиопротекция, признаки которой установлены у соединения ПК-66, хорошо сочетается с наличием у него центрального анальгетического и церебропротекторного эффектов, что позволяет думать о полифакторном влиянии данной субстанции. Можем констатировать оригинальность полученного вещества и его потенциальных свойств.

Выводы. *N*-замещенные хиназолин-4(3*H*)-оны – носители кардиопротекторной активности. В наибольшей степени кардиопротекторные свойства присущи 4-(4-оксо-4*H*-хиназолин-3-ил)бензойной кислоте (соединение ПК-66). Полученные данные свидетельствуют о перспективности углубленного изучения фармакологических свойств и безопасности соединения ПК-66.

Ключові слова: інфаркт міокарда, аміодарон, мексідол, тіотріазолін.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 112–117

Кардіопротекторна активність і скринінг у ряду *N*-заміщених хіназолін-4(3*H*)-онів

О. В. Джигалюк, Г. И. Степанюк, К. П. Шабельник, С. И. Коваленко, О. С. Пашинська

Кардіопротекція – перспективний напрям терапії інфаркту міокарда, пошук нових речовин із кардіопротективними властивостями залишається актуальним завданням у фармакології. *N*-заміщені хіназолін-4 (3*H*)-они, яким притаманні протигіпоксичні, антиоксидантні, ангиопротекторні, протизапальні та інші властивості, можуть бути носіями кардіопротекторної активності.

Мета роботи – визначити наявність і ступінь кардіопротекторного ефекту в ряду *N*-заміщених хіназолін-4(3*H*)-онів на моделі гострого експериментального інфаркту міокарда при різних режимах введення в організм, встановити залежність «структура – дія», виявити сполуку-лідера, перспективну для поглибленого вивчення його фармакологічних властивостей.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на 300 нелінійних щурах (самці та самки) масою 180–220 г. Інфаркт міокарда моделювали шляхом діатермокоагуляції коронарної артерії. В 1 серії дослідів речовини, які вивчали, та референс-препарати аміодарон, мексидол і тіотріазолін вводили у профілактичному, а у 2 серії – в лікувальному режимі. Величину кардіопротекторного ефекту оцінювали за показником летальності тварин.

Результати. Про наявність кардіопротекторної активності в досліджуваних сполуках, як і в препаратах-порівняння, свідчило зниження показника летальності тварин з інфарктом у критичні періоди експерименту щодо контролю. Найбільш ефективним виявилася сполука ПК-66: показник летальності у критичний період експерименту становив 20 % проти 54 % у контролі, тобто був менше контрольного у 2,7 раза. За ступенем кардіопротекторної дії при лікувальному введенні в організм досліджуваних речовин можна розташувати в такий ряд: ПК-66 = аміодарон ≥ мексидол ≥ тіотріазолін > ПК-32 = ПК-51. Кардіопротекція, ознаки якої виявлені у сполуки ПК-66, добре поєднується з наявністю у неї центрального анальгетичного та церебропротекторного ефектів, що дає змогу говорити про поліфакторний вплив цієї субстанції. Можемо констатувати оригінальність отриманої речовини та її потенційних властивостей.

Висновки. *N*-заміщені хіназолін-4 (3*H*)-они – носії кардіопротекторної активності. Найбільше кардіопротекторні властивості притаманні 4-(4-оксо-4*H*-хіназолін-3-іл) бензойної кислоти (сполука ПК-66). Результати свідчать про перспективність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей і безпеки з'єднання ПК-66.

Cardioprotective activity and screening of *N*-substituted of quinazolin-4(3*H*)-ones

O. V. Dzhyaliuk, H. I. Stepaniuk, K. P. Shabelnyk, S. I. Kovalenko, O. S. Pashynska

Cardioprotection is a promising direction of therapy for myocardial infarction and the search for new substances with cardioprotective properties remains an urgent task in pharmacology. *N*-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones, which are characterized by antihypoxic, antioxidant, angioprotective, anti-inflammatory, and others properties may have the cardioprotective activity.

The purpose of the study is to detect the presence and the degree of cardioprotective effect in a number of *N*-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones in the model of acute experimental myocardial infarction in different modes of administration, to determine a "structure – action" dependence, to identify a leader compound promising for in-depth study of its pharmacological properties.

Materials and methods. 300 non-linear rats of both sexes, weighing 180–220 g, were used in this study. Myocardial infarction was modeled by diathermocoagulation of the coronary artery. In the 1st series of experiments, the studied substances and reference drugs amiodarone, mexidol and thiotriazoline were administered in the prophylactic, and in the 2nd series – in the therapeutic regimen. The cardioprotective effect size was estimated on the basis of the mortality rate of animals.

Results. The cardioprotective activity of both the test compounds and reference drugs was evidenced by a decrease in the mortality rate of animals with a heart attack in the critical periods of the experiment relative to the control. The PC-66 has been found to be the most effective: the mortality rate was 20 % versus 54 % of the control in the critical period of the experiment, that is, it was 2.7 times less than in the control. The test substances by the degree of cardioprotective effect in the course of therapeutic introduction into the body can be arranged in the following order: PC-66 = amiodarone ≥ mexidol ≥ thiotriazoline > PC-32 = PC-51. Cardioprotection, the signs of which were found in the PC-66 compound, are well combined with the presence of central analgesic and cerebroprotective effects, which suggests the multifactorial effects of this substance. We can state the originality of the resulting substance and its potential properties.

Conclusions. *N*-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones exhibit cardioprotective activity. 4-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-yl) benzoic acid (compound PC-66) displays cardioprotective properties the most. The obtained data testify to the prospects of the pharmacological properties and safety of the PC-66 compound in-depth study.

Key words:
myocardial infarction,
amiodarone,
mexidol,
thiotriazolin.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 112–117

Недостаточная эффективность и наличие побочных (отрицательных) реакций у современных кардиопротекторных средств побуждают к поиску новых молекул с указанным действием, перспективных для создания на их основе более эффективных и безопасных лекарственных препаратов [6,11,19]. Поиск новых лекарств проводится во всем мире и включает как изучение протективных свойств давно известных субстанций [4,14], так и исследование новых синтезированных веществ с потенциальной протекторной активностью [3,12]. По мнению многих исследователей [5,15], второй путь более перспективен в научно-практическом плане.

В этом аспекте привлекают внимание мало изученные *N*-замещенные хиназолин-4(3*H*)-оны и подобные им соединения, обладающие полифункциональными фармакологическими свойствами (анальгетическим, противовоспалительным, антигипоксическим, актопротекторным, стимулирующим влиянием на кровоснабжение сердца и мозга) [9,16–18], что дает основание

предполагать наличие у веществ этого класса защитного действия на ишемизированный миокард. Эта гипотеза послужила основанием для проведения исследования.

Для исследования взяты 10 соединений *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов, синтезированных на кафедре органической и биоорганической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством профессора С. И. Коваленко. Принципиальная структура исследуемых веществ представлена на рис. 1. В качестве референс-препаратов взяты амиодарон, мексидол и тиотриазолин, которые широко применяются при ишемической болезни сердца и являются эталонными или стандартными для лечения данной патологии [10,19].

Цель работы

Установить наличие и степень кардиопротекторного эффекта в ряду *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов

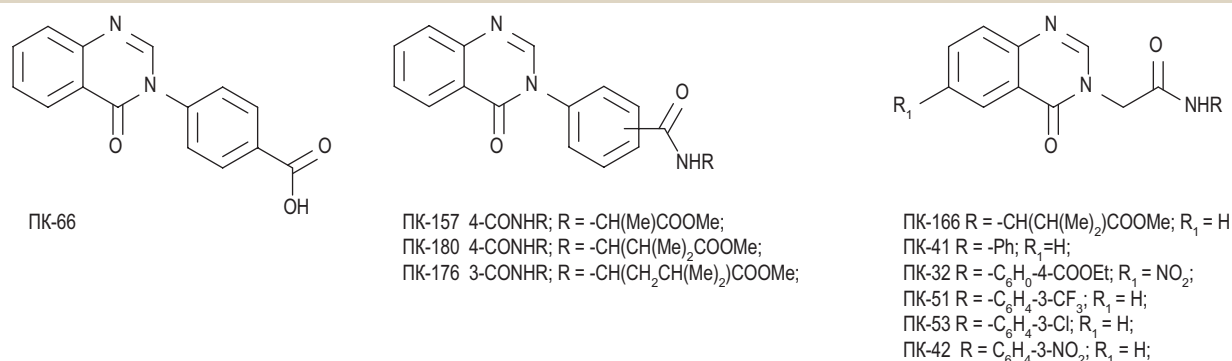


Рис. 1. Принципиальная структура *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-она.

на модели острого экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) при различных режимах введения в организм, установить зависимость «структура–действие», определить соединение-лидер, перспективное для углубленного изучения его фармакологических свойств.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 300 нелинейных крысах (самцы и самки) массой 180–220 г. ЭИМ моделировали путем диатермокоагуляции маргинальной ветви левой коронарной артерии по стандартизованному методу [7]. Для уточнения диагноза ИМ до и после манипуляции регистрировали ЭКГ во 2 стандартном отведении.

В первой серии опытов эффективность *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов изучали при их профилактическом введении группам ($n = 10$) животных в эмпирически взятой дозе 10 мг/кг внутривенно (в/вр). Референс-препараты амиодарон (КРКА, Словения), мексидол (Эллара, РФ) и тиотриазолин (Галичфарм, Украина) в дозах соответственно 10 мг/кг, 100 мг/кг и 100 мг/кг вводили аналогично. Все вещества и препараты сравнения вводили трижды перед моделированием ЭИМ с интервалом 24 часа. Контрольная группа крыс аналогично получала 0,9 % раствор NaCl (2 мл/кг массы тела). Степень кардиопротекторного действия изучаемых веществ оценивали по динамике величины показателя летальности животных в течение 72 часов после моделирования ЭИМ.

Все крысы находились в стандартных лабораторных условиях. Всех животных содержали в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (<https://rm.coe.int/168007a6a8>).

Во второй серии опытов у наиболее эффективных соединений первой серии защитное действие на ишемизированное сердце исследовали в условиях лечебного введения в организм. Лечение проводили 7 дней путем ежедневного в/вр введения группам крыс ($n = 15$) отдельно изучаемых соединений и референс-препаратов. В первый день вещества вводили дважды: первое введение тотчас после моделирования ЭИМ, второе – через 6 часов. Контрольная группа животных ($n = 50$) получала аналогично 0,9 % раствор NaCl. Эффективность терапии оценивали по показателю летальности в группах животных с ЭИМ через 4, 12, 24 и 48 часов, далее – на 4 и 8 день после моделирования патологического процесса.

Цифровые данные обрабатывали методом χ^2 , а при нулевом и 100 % значениях показателей вероятность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни в соответствии с современными рекомендациями [8]. Статистическая обработка полученных результатов проведена в лицензионном пакете Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JПZ8041382130ARCN10-J) с применением непараметрических методов оценки полученных результатов. Статистически значимыми считали изменения показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследования показали, что после моделирования диатермокоагуляционного ЭИМ у контрольных крыс

имело место прогрессирующее увеличение показателя летальности животных. Более половины (60 %) контрольных крыс с ЭИМ погибли через 4 часа после моделирования патологического процесса, что можно считать критическим периодом в развитии острой коронарной недостаточности (табл. 1). Это совпадает с данными других исследователей [13].

Профилактическое курсовое введение крысам *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов, также как и отдельно амиодарона, мексидола и тиотриазолина способствовало снижению показателя летальности животных с ЭИМ в критический период эксперимента, что может быть признаком наличия у исследуемых соединений, как и у референс-препаратов, кардиопротекторного эффекта. Важно отметить, что в наибольшей мере указанный эффект проявился у 4-(4-оксо-4*H*-хиназолин-3-ил) бензойной кислоты (ПК-66, 10 мг/кг), под влиянием которой показатель летальности животных в критический период эксперимента установлен в 20 % против 60 % в контроле ($p \leq 0,05$). Структурная модификация соединения ПК-66 как путем введения по карбоксильной группе остатков метиловых эфиров аминокислот аланина (ПК-157), валина (ПК-180) и лейцина (ПК-176), так и перемещение карбоксамидной группы по фенольному фрагменту в положение 3 (ПК-176) не привела к усилению активности. Отмеченные соединения, хотя и содержат несколько пептидных связей и должны принимать участие в процессах регенерации, при ЭИМ увеличивали показатель летальности животных до 20–30 % по сравнению с ПК-66.

Дальнейшая направленная модификация структуры хиназолин-4(3*H*)-онов, а именно замена фенолкарбоксильного (ПК-66) или фенолкарбамидного (ПК-157, 180, 176) фрагментов в положении 3 на этилкарбамидный (ПК-166) или этилкарбанилидный (ПК-41, 32, 51, 53, 42) фрагменты, в некоторых случаях положительно сказывается на динамике выживаемости животных. Положительно на динамику летальности животных также сказывается модификация, направленная на введение нитрогруппы в положение 6 (ПК-32), что связано, вероятно, со структурным подобием этого соединения к блокаторам кальциевых каналов (нифедипин и др.). Важно, что соединение с лабораторным шифром ПК-32 снижало показатель летальности животных в критический период эксперимента на 30 %, против 60 % в контроле ($p \leq 0,05$).

Проведенная модификация показала, что кардиопротекторная активность в наибольшей мере характерна для соединений, которые имеют в положении 3 хиназолин-4(3*H*)-онов подобные структурные фрагменты, а именно фенолкарбоксильный (ПК-66) или этилкарбоксанилидный фрагменты (ПК-32), и существенно важно для последнего, наличие нитрогруппы в положении 6 молекулы.

Следовательно, лучше всего защитное действие на ишемизированное сердце проявилось при курсовом превентивном введении крысам с ЭИМ соединения ПК-66 – под его влиянием показатель летальности снизился относительно контроля в 3 раза. На фоне ПК-66 имело место увеличение продолжительности жизни крыс с ЭИМ после 72 часов эксперимента. По эффективности в критический период эксперимента (4 часа) ПК-66 при-

Таблица 1. Влияние *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов, амиодарона, мексидола и тиотриазолина при их профилактическом введении в организм на летальность (в %) крыс с ЭИМ (n = 10)

№ п/п	Условия опыта	Динамика летальности крыс (%) через						
		1 час	4 часа	8 часов	12 часов	24 часа	48 часов	72 часа
11	0,9 % NaCl (2 мл/кг)	40	60	70	70	80	90	90
12	ПК-66 (5 мг/кг, в/бр)	20	30*	40*	50	50*	60*	70
13	ПК-66 (10 мг/кг, в/бр)	10*	20*	20*	30*	40*	40*	50*
14	ПК-66 (15 мг/кг, в/бр)	20	40	40*	40*	60	60*	70
15	ПК-157 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	50	70	70	80	100
16	ПК-180 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	50	60	80	100	100
77	ПК-176 (10 мг/кг, в/бр)	20	40	50	60	60	80	100
88	ПК-166 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	60	60	70	70	90
99	ПВ-41 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	50	60	60	80	100
110	ПК-32 (10 мг/кг, в/бр)	20	30*	30*	30*	40*	50*	70
111	ПК-51 (10 мг/кг, в/бр)	20	30*	30*	40*	60*	70*	70
112	ПК-53 (10 мг/кг, в/бр)	20	40	50	60	60	80	100
113	ПВ-42 (10 мг/кг, в/бр)	30	40	60	60	60	80	100
114	Амиодарон (10 мг/кг, в/бр)	20*	20*	20*	40*	50*	60*	60*
115	Мексидол (100 мг/кг, в/бр)	20	30*	30*	40*	50*	50*	60*
116	Тиотриазолин (100 мг/кг, в/бр)	20	40	40*	40*	50*	60*	60*

*: $p \leq 0,05$ относительно показателя животных контрольной группы.

Таблица 2. Влияние наиболее эффективных соединений на летальность (%) крыс с ЭИМ при лечебном введении в организм (n = 15–50)

Условия эксперимента	n	Динамика летальности (%) через					
		4 часа	12 часов	24 часа	48 часов	4 суток	8 суток
ЭИМ + 0,9 % NaCl (контр.)	50	40	54	58	70	70	80
ЭИМ + ПК-66 (10 мг/кг, в/бр)	15	20*	20*	26,7*	26,7*	40*	40*
ЭИМ + ПК-32 (10 мг/кг, в/бр)	15	20*	40*	40	40*	60	66,7
ЭИМ + ПК-51 (10 мг/кг, в/бр)	15	20*	40	46,7	46,7	66,7	73,3
ЭИМ + амиодарон (10 мг/кг, в/бр)	15	13,3*	20*	26,7*	40*	40*	40*
ЭИМ + мексидол (100 мг/кг, в/бр)	15	20*	26,7*	40	40*	40*	46,7*
ЭИМ + тиотриазолин (100 мг/кг, в/бр)	15	26,7*	26,7*	40*	40*	53,3*	53,3*

*: $p \leq 0,05$ относительно контроля.

равнялось к амиодарону и мексидолу, незначительно превосходя тиотриазолин ($p > 0,05$). Профилактическое применение ПК-66 как в большей (15 мг/кг в/бр), так и меньшей (5 мг/кг в/бр) дозах не привело к существенному снижению показателя летальности крыс с ЭИМ в критический период эксперимента (табл. 1). Это дает основание считать дозу 10 мг/кг в/бр оптимальной для ПК-66. У остальных исследуемых соединений, в частности ПК-53, ПК-176 и ПВ-42 кардиопротекторное действие было значительно слабее и статистически незначимым, а у других соединений этого ряда оно не проявилось в дозе 10 мг/кг в/бр.

Таким образом, при профилактическом введении изучаемых *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов крысам с ЭИМ наибольший по величине защитный эффект на сердце установлен у соединений с лабораторными шифрами ПК-32, ПК-51 и ПК-66. Именно эти вещества взяты для дальнейшего исследования кардиопротекторного действия при лечебном введении в организм.

Во второй серии опытов установлено, что в контрольной группе животных более половины (27 из 50) крыс с ЭИМ, т. е. 54 % погибли на 12 ч наблюдения, что можно считать критическим периодом эксперимента. В конце исследования (8 день) показатель летальности в контроле составил 80 %. Лечение крыс с ЭИМ при помощи *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов с лабораторными шифрами ПК-32, ПК-51 и ПК-66, взятых в дозах

10 мг/кг в/бр, как и под влиянием референс-препаратов в тех же дозах, что и в первой серии опытов, сопровождалось снижением величины показателя летальности животных в критический период эксперимента, а заодно и увеличением продолжительности жизни крыс. Наиболее эффективным, как и в первой серии опытов, оказалось соединение ПК-66: под его действием показатель летальности в критический период эксперимента составил 20 % против 54 % в контроле, то есть был меньше контрольного в 2,7 раза. При этом по эффективности в указанный период эксперимента ПК-66 приравнивалось к амиодарону, незначительно превышая мексидол и тиотриазолин ($p > 0,05$). При этом защитное действие на ишемизированное сердце соединений ПК-32 и ПК-51 было вдвое меньше, чем у ПК-66. То есть по степени кардиопротекторного действия при лечебном введении в организм исследуемые вещества можно расположить в такой ряд: ПК-66 = амиодарон \geq мексидол \geq тиотриазолин $>$ ПК-32 = ПК-51 (табл. 2).

Обсуждение

Оценивая результаты исследования кардиопротекторного действия *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов при ЭИМ как при профилактическом, так и при лечебном введении в организм, можно считать, что соединением-лидером является ПК-66 в оптимальной дозе

10 мг/кг в/бр. Именно в этой дозе данное соединение показало наибольшую степень защитного действия на крыс с ЭИМ в критические периоды эксперимента. При этом по величине кардиопротекторного эффекта в отмеченных условиях эксперимента ПК-66 в оптимальной дозе 10 мг/кг сопоставимо с амиодароном и мексидолом, незначительно превосходя тиотриазолин ($p > 0,05$) при превентивном введении в организм. Кардиопротекция, признаки которой установлены у соединения ПК-66, – перспективное направление терапии ишемической болезни сердца и соответствует современным направлениям фармакотерапии данной патологии [6]. Отмеченное свойство ПК-66 хорошо сочетается с наличием у него центрального анальгетического и церебропротекторного эффектов [18], что позволяет думать о полифакторном влиянии данной субстанции. Подобные эффекты доказаны и для сходных химических соединений, что, по мнению исследователей, указывает на их дальнейшую перспективность для изучения антиишемических свойств [16,17].

Сопоставляя полученные результаты со сходными экспериментальными работами [1,3,12], посвященными кардиопротекции, можем констатировать оригинальность полученного вещества и его потенциальных свойств. Также результаты нашего исследования сопоставляются с современными тенденциями в разработке новых терапевтических агентов для лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, в частности [5,15] с направленностью на синтез новых химических соединений с кардиопротективными свойствами.

Выводы

1. N-замещенные хиназолин-4(3H)-оны – носители кардиопротекторной активности.
2. В наибольшей степени кардиопротекторные свойства присущи 4-(4-оксо-4H-хиназолин-3-ил)бензойной кислоте (соединение ПК-66).
3. Полученные данные свидетельствуют о перспективности углубленного изучения фармакологических свойств и безопасности соединения ПК-66.

Перспективы дальнейшего исследования. Изучение пригодности данной субстанции для создания нового лекарственного препарата для лечения ишемической болезни сердца.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Джигалюк О. В., аспирант каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Степанюк Г. И., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Шабельник К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пашинская А. С., доцент каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Відомості про авторів:

Джигалюк О. В., аспірант каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
 Степанюк Г. І., д-р мед. наук, професор каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
 Шабельник К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Пашинська О. С., доцент каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Information about authors:

Dzhyhaliuk O. V., Postgraduate Student, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Stepaniuk H. I., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Schabelnyk K. P., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Kovalenko S. I., PhD, Dr. hab., Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Pashynska O. S., PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 02.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список литературы

- [1] Improvement of Subjective Well-Being by Ranolazine in Patients with Chronic Angina and Known Myocardial Ischemia (MWELL Study) / A.A. Bavry, K.E. Park, C.Y. Choi, et al. // *Cardiology and Therapy*. – 2017. – Vol. 6. – Issue 1. – P. 81–88.
- [2] Experimental and early investigational drugs for angina pectoris / I.Y. Elgendy, D.E. Winchester, C.J. Pepine // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2016. – Vol. 25. – Issue 12. – P. 1413–1421.
- [3] Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential / Y. Feng, P.V. LoGrasso, O. Defert, et al. // *J Med Chem*. – 2016. – Vol. 59. – Issue 6. – P. 2269–300.
- [4] Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure : from Pathways to Therapeutic Targets / A. Fukushima, K. Milner, A. Gupta, et al. // *Curr Pharm Des*. – 2015. – Vol. 21. – Issue 25. – P. 3654–64.
- [5] Gupta A.K. Antagonist molecules in the treatment of angina / A.K. Gupta, D. Winchester, C.J. Pepine // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 14. – Issue 17. – P. 2323–2342.
- [6] Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart Cardiovascular research / D.J. Hausenloy, D. Garcia-Dorado, H.E. Bøtker, et al. // *Cardiovascular research*. – 2017. – Vol. 113. – Issue 6. – P. 564–585.
- [7] Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / S.R. Houser, K.B. Margulies, A.M. Murphy, et al. // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 111. – Issue 1. – P. 131–150.
- [8] Moyé L. Statistical Methods for Cardiovascular Researchers / L. Moyé // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – Issue 3. – P. 439–453.
- [9] Effect of 5-R-Thio-Tetrazolo (1, 5-C)Quinazoline Derivatives on the Physical Performance in Different Types of Physical Exercise / O. Toziuk, O. Kryvoviaz, S. Kryvoviaz, et al. // *Asian Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 11. – Issue 3. – S532–S535.
- [10] 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction / P.T. O’Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – Issue 4. – P. e362–e425.

- [11] Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists / M. Neri, I. Riezzo, N. Pascale, et al. // *Mediators of Inflammation*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7018393.
- [12] Cardiovascular effects of a novel selective Rho kinase inhibitor, 2-(1H-indazole-5-yl)amino-4-methoxy-6-piperazine triazine (DW1865) / K.S. Oh, B.K. Oh, C.H. Park, et al. // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 702. – Issue 1–3. – P. 218–26.
- [13] Association between Functional Variables and Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats / B.F. Polegato, M.F. Minicucci, P.S. Azevedo, et al. // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2016. – Vol. 106. – Issue 2. – P. 105–112.
- [14] Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease / M. Qintar, J.A. Spertus, K.L. Gosch, et al. // *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*. – 2016. – Vol. 2. – Issue 3. – P. 208–214.
- [15] Research advances in kinase enzymes and inhibitors for cardiovascular disease treatment / R. Shahin, O. Shaheen, F. El-Dahiyat, et al. // *Future Science OA*. – 2017. – Vol. 3. – Issue 4. – FSO204.
- [16] Design, synthesis and biological evaluation of steroidal tetrazoles as antiproliferative and antioxidant agents / M. Shamsuzzaman, A. Asif, A. Ali, et al. // *Eur. Chem. Bull.* – 2014. – Vol. 3. – Issue 11. – P. 1075–1080.
- [17] Complex copper compounds with pentaaminotetrazole are the new challenge in treatment and prevention of free-radical conditions / I. Shugalei, M. Ilyushin, V. Sokolova, et al. // *Chem. J. Moldova*. – 2013. – Vol. 8. – Issue 1. – P. 6–13.
- [18] Вплив похідних тетразолу[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, Н.Г. Черноіван, С.І. Коваленко, О.Ю. Воскобойніков // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2012. – Т. 7. – №4. – P. 81–85. [in Ukrainian].
- [19] Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for myocardial revascularization / J. Stirrup, A. Velasco, F.G. Hage, et al. // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2017. – Vol. 24. – Issue 3. – P. 1046–1053.
- [12] Oh, K. S., Oh, B. K., Park, C. H., Seo, H. W., Kang, N. S., Lee, J. H., et al. (2013) Cardiovascular effects of a novel selective Rho kinase inhibitor, 2-(1H-indazole-5-yl)amino-4-methoxy-6-piperazine triazine (DW1865). *Eur J Pharmacol*, 702(1–3), 218–26. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.027.
- [13] Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Azevedo, P. S., Gonçalves, A. F., Lima, A. F., Martinez, P. & F., Zornoff, L. A. M. (2016). Association between Functional Variables and Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(2), 105–112. doi: 10.5935/abc.20160015.
- [14] Qintar, M., Spertus, J. A., Gosch, K. L., Beltrame, J., Kureshi, F., Shafiq, A., & Arnold, S. V. (2016). Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease. *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*, 2(3), 208–214. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw016.
- [15] Shahin, R., Shaheen, O., El-Dahiyat, F., Habash, M., & Safour, S. (2017). Research advances in kinase enzymes and inhibitors for cardiovascular disease treatment. *Future Science OA*, 3(4), FSO204. doi: 10.4155/foa-2017-0010.
- [16] Shamsuzzaman, M. A., Ali, A., Mashrai, A., Khanam, H., Sherwani, M., & Owais, M. (2014) Design, synthesis and biological evaluation of steroidal tetrazoles as antiproliferative and antioxidant agents. *Eur. Chem. Bull.*, 3(11), 1075–1080.
- [17] Shugalei, I., Ilyushin, M., Sokolova, V., Dubjago, N., Bachurina, I., & Garabadzhiu, A. (2013) Complex copper compounds with pentaaminotetrazole are the new challenge in treatment and prevention of free-radical conditions. *Chem. J. Moldova*, 8(1), 6–13. dx.doi.org/10.19261/cjm.2013.08(1).01.
- [18] Stepanyuk, G. I., Tozyuk, O. Y., Chornoivan, N. G., Kovalenko, S. I., & Voskoboynik, O. Y. (2012) Vplyv pokhidnykh tetrazolo[1,5-s]khinazolinu na fizychnu vytrivalist shchuriv pry riznykh temperaturykh rezhymakh [Effect of tetrazolo[1,5-c]quinazoline derivatives on the rats physical endurance at different temperatures]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 7(4), 81–85. [in Ukrainian].
- [19] Stirrup, J., Velasco, A., Hage, F. G., & Reyes, E. (2017). Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for myocardial revascularization. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(3), 1046–1053. doi: 10.1007/s12350-017-0811-5.

References

- [1] Bavry, A. A., Park, K. E., Choi, C. Y., Mahmoud, A. N., Wen, X., & Elgendy, I. Y. (2017). Improvement of Subjective Well-Being by Ranolazine in Patients with Chronic Angina and Known Myocardial Ischemia (IMWELL Study). *Cardiology and Therapy*, 6(1), 81–88. doi: http://doi.org/10.1007/s40119-016-0081-3.
- [2] Elgendy, I. Y., Winchester, D. E., & Pepine, C. J. (2016). Experimental and early investigational drugs for angina pectoris. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(12), 1413–1421. doi: 10.1080/13543784.2016.1254617.
- [3] Feng, Y., LoGrasso, P. V., Defert, O., & Li, R. (2016) Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential. *J Med Chem.*, 59(6), 2269–300. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00683.
- [4] Fukushima, A., Milner, K., Gupta, A., & Lopaschuk, G. D. (2015) Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure: from Pathways to Therapeutic Targets. *Curr Pharm Des*, 21(25), 3654–64. doi: 10.2174/1381612821666150710150445.
- [5] Gupta, A. K., Winchester, D., & Pepine, C. J. (2013). Antagonist molecules in the treatment of angina. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(17), 2323–2342. doi: 10.1517/14656566.2013.834329.
- [6] Hausenloy, D. J., Garcia-Dorado, D., Botker, H. E., Davidson, S. M., Downey, J., Engel, F. B., et al. (2017). Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular research*, 113(6), 564–585. doi: 10.1093/cvr/cvx049.
- [7] Houser, S. R., Margulies, K. B., Murphy, A. M., Spinale, F. G., Francis, G. S., Prabhu, S. D., et al. (2012). Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation Research*, 111(1), 131–150. doi: 10.1161/RES.0b013e3182582523.
- [8] Moyé, L. (2016). Statistical Methods for Cardiovascular Researchers *Circulation Research*, 118(3), 439–453. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306305.
- [9] Toziuk, O., Kryvoviaz, O., Kryvoviaz, S., Ivko, T., & Balicka O. (2017). Effect of 5-R-Thio-Tetrazolo (1, 5-C)Quinazoline Derivatives on the Physical Performance in Different Types of Physical Exercise. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 11(3). S532–S535. doi: http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1455.
- [10] O’Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E. Jr., Chung, M. K., de Lemos, J. A., et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2013, 127(4), e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- [11] Neri, M., Riezzo, I., Pascale, N., Pomara, C., & Turillazzi, E. (2017). Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators of Inflammation*, 2017, 7018393. doi: 10.1155/2017/7018393.