

С.Ю. Штрыголь,
І.Г. Капелька,
М.В. Міщенко,*
О.Я. Міщенко

НЕОЧЕВИДНІ ЕФЕКТИ БЛОКАТОРА ЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ МОНТЕЛУКАСТУ: ФРИГОПРОТЕКТОРНІ ТА ПРОТИСУДОМНІ ВЛАСТИВОСТІ

Національний фармацевтичний університет
кафедра фармакології та фармакотерапії
(зав. – д. мед. н., проф. С.Ю. Штрыголь)
вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації*
Національного фармацевтичного університету
кафедра клінічної фармакології
(зав. – д. фарм. н., проф. О.Я. Міщенко)
майдан Захисників України, 17, Харків, 61001, Україна
National University of Pharmacy
Department of pharmacology and pharmacotherapy
Pushkinska str., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine
Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) *
Department of clinical pharmacology
Zahysnykiv Ukrainy sq., 17, Kharkiv, 61001, Ukraine
e-mail: shtrygol@ukr.net

Цитування: Медичні перспективи. 2021. Т. 26, № 2. С. 19-25

Cited: Medicni perspektivi. 2021;26(2):19-25

Ключові слова: монтелукаст, запалення, лейкотриєни, холодова травма, епілепсія

Ключевые слова: монтелукаст, воспаление, лейкотриены, холодовая травма, эпилепсия

Key words: montelukast, inflammation, leukotrienes, cold trauma, epilepsy

Реферат. Неочевидные эффекты блокатора лейкотриеновых рецепторов монтелукаста: фригопротекторные и противосудорожные свойства. Штрыголь С.Ю., Капелька И.Г., Мищенко М. В., Мищенко О.Я. Участие продуктов метаболизма арахидоновой кислоты – простагландинов и лейкотриенов – в процессе воспаления является общим патогенетическим звеном холодовой травмы и эпилепсии. Монтелукаст как блокатор лейкотриеновых рецепторов широко применяется для лечения бронхиальной астмы и аллергических ринитов. Однако механизм действия препарата дает основания предположить более широкий спектр его фармакологических свойств и соответствующую область применения. Целью работы стало выяснение эффективности монтелукаста как потенциального фригопротекторного и противосудорожного препарата. Эксперименты проведены на 73 белых мышах массой 20-22 г на моделях острого общего охлаждения и пентилентетразоловых судорог. Фригопротекторные свойства изучали при температуре -18°C, регистрируя время жизни. Монтелукаст («Сингуляр», 2 мг/кг), ацетилсалициловую кислоту («Аспирин», 50 мг/кг), целекоксиб («Целебрекс», 74 мг/кг), диклофенак натрия («Вольтарен», 14 мг/кг) вводили внутрижелудочно в виде суспензии в профилактическом режиме за 30 мин. до холодовой травмы. При изучении противосудорожной активности монтелукаст («Сингуляр», 4 мг/кг) и вальпроат натрия («Депакин», 300 мг/кг) вводили внутрижелудочно за 30 мин. до моделирования судорог подкожным введением пентилентетразола (90 мг/кг). На протяжении часа регистрировали латентный период судорог, количество судорог на 1 животное, % мышей с клоническими и тоническими пароксизмами, тяжесть судорог в баллах, продолжительность судорожного периода, время жизни животных и летальность. На модели острого общего охлаждения монтелукаст проявил дозозависимый фригопротекторный эффект, превосходя в дозе 2 мг/кг препараты с доказанными фригопротекторными свойствами – ацетилсалициловую кислоту и целекоксиб. На модели пентилентетразоловых судорог монтелукаст статистически достоверно снижал в 2,57 раза интегральный показатель противосудорожной активности – летальность. Таким образом, в эксперименте доказана значительная роль лейкотриенов в патогенезе холодовой травмы и эпилепсии и обоснована целесообразность дальнейшего изучения фригопротекторных и антиконвульсантных свойств блокатора лейкотриеновых рецепторов монтелукаста как средства адьювантной терапии, особенно при сочетании указанных патологий с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Abstract. Non-obvious effects of montelukast – leukotriene receptor blocker: frigoprotective and anticonvulsant properties. Shtrygol S.Yu., Kapelka I.G., Mishchenko M.V., Mishchenko O.Ya. *The participation of arachidonic acid metabolism products – prostaglandins and leukotrienes – in the process of inflammation is a common pathogenetic link of cold injury and epilepsy. Montelukast is widely used for the treatment of bronchial asthma and allergic rhinitis as a leukotriene receptor blocker. However, the mechanism of action of the drug suggests a wider range of its pharmacological properties and the corresponding scope of application. This study is aimed to determine the effectiveness of montelukast as a potential frigoprotective and anticonvulsant drug. Experiments were performed on 73 white mice weighing 20-22 g on models of acute general cooling and pentylenetetrazol convulsions. Frigoprotective properties were studied at a temperature of -18°C , recording the lifetime. Montelukast ("Singular", 2 mg/kg), acetylsalicylic acid ("Aspirin", 50 mg/kg), celecoxib ("Celebrex", 74 mg/kg), diclofenac sodium ("Voltaren", 14 mg/kg) were administered intragastrically as a suspension in a prophylactic mode, 30 minutes before the cold injury. In the study of anticonvulsant activity, montelukast ("Singular", 4 mg/kg) and sodium valproate ("Depakin", 300 mg/kg) were administered intragastrically 30 minutes before stimulating convulsions by subcutaneous administration of pentylene-tetrazole (90 mg/kg). The latent period of convulsions, the number of convulsions per 1 animal, % of mice with clonic and tonic paroxysms, the severity of convulsions in points, the duration of the convulsive period, the lifetime of animals and lethality were recorded for an hour. On the model of acute general cooling, montelukast showed a dose-dependent frigoprotective effect at a dose of 2 mg/kg surpassing drugs with proven frigoprotective properties – acetylsalicylic acid and celecoxib. On the model of pentylene-tetrazole-induced convulsions, montelukast statistically significantly reduced the integral indicator of anticonvulsant activity – lethality – by 2.57 times. Thus, the experiment proved the significant role of leukotrienes in the pathogenesis of cold injury and epilepsy and justified the feasibility of further study of the frigoprotective and anticonvulsant properties of montelukast – leukotriene receptor blocker a drug as for adjuvant therapy, especially when these pathologies are combined with bronchial asthma and allergic rhinitis.*

Поєднання у назві статті таких, на перший погляд, різних патологій, як холодова травма (ХТ) та епілепсія, може виглядати несподіваним і навіть нелогічним. Проте їх поєднує наявність спільних рис патогенезу, які можуть стати перспективною мішенню фармакологічного впливу, а саме активація прозапальних механізмів. Актуальність ХТ підкреслюють останні статистичні та епідеміологічні дані. Зокрема, в Україні лише за період з 12 грудня 2018 р. до 8 січня 2019 р. до закладів охорони здоров'я звернулись 1037 людей, що постраждали від переохолодження та відморожень, 955 осіб було госпіталізовано [17], а профілактика та лікування ХТ потребує вдосконалення. На епілепсію страждає близько 1% населення, що у світовому масштабі становить близько 70 мільйонів пацієнтів, третина з яких внаслідок поліфармако-резистентності не може досягти ремісії, незважаючи на застосування класичних протиепілептичних препаратів [7, 10]. Отже, у фармако-терапії як ХТ, так і епілепсії доцільно використовувати додаткові препарати задля розширення впливу на ключові патогенетичні механізми, зокрема прозапальні.

Запалення як типовий патологічний процес є загальною патогенетичною ланкою багатьох захворювань, у т.ч. ХТ та епілепсії. Особливу роль у цьому процесі відіграють продукти метаболізму арахідонової кислоти – простагландини та лейкотрієни.

У випадку з ХТ простагландини, а саме простагландин $F_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) та тромбоксан A_2 (TXA_2), посилюють агрегацію тромбоцитів та

вазоконстрикцію, що призводить до утворення тромбів у судинному руслі та розвитку ішемії [18]. Лейкотрієни функціонують як потужні хемоатрактанти, підвищують проникність судин, що пришвидшує розвиток запалення [18]. Екстравазація рідини, що закономірно виникає за таких умов, є одним з основних ушкоджувальних факторів ХТ. Мікрокристалики льоду, що утворюються в міжклітинному просторі за низьких температур, викликають пошкодження навколишніх тканин та збільшують площу ураження [19]. Проте відомості про можливу ефективність інгібіторів лейкотрієнової ланки каскаду арахідонової кислоти при ХТ, на відміну від численних даних про фригопротекторний ефект інгібіторів циклооксигеназного шляху, відсутні.

Патогенез епілепсії тісно пов'язаний з розвитком нейрозапалення. У хворих спостерігають збільшення рівня простагландинів, лейкотрієнів V_4 та C_4 у гіпокампі та цереброспинальній рідині. Цистеїниловий лейкотрієн D_4 (агоніст CysLT_1 рецепторів) сприяє розвитку судом, індукованих пентилентетразолом (PTZ), а блокатор лейкотрієнових рецепторів монтелукаст за внутрішньомозкового введення зменшує цей ефект. До того ж монтелукаст посилює протисудомний ефект фенобарбіталу та пригнічує лейкоцитарну інфільтрацію головного мозку. Відомі поодинокі дані щодо протисудомних властивостей монтелукасту у щурів у дозах 25-100 мг/кг [15, 16], які, проте, значно перевищують середні терапевтичні дози в перерахунку на людину [11].

Ураховуючи зазначену роль лейкотрієнів у патогенезі ХТ і епілепсії та пригнічувальний

вплив монтелукасту на відповідну ланку запалення, доцільним є дослідження фригопротекторних та протисудомних властивостей цього блокатора CysLT₁-лейкотрієнових рецепторів.

Мета дослідження – визначити ефективність застосування монтелукасту як засобу фригопротекторної та протисудомної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Фригопротекторні властивості монтелукасту (таблетки «Сингуляр», «MerckSharp&DohmeCorp.», США) вивчали на моделі гострого загального охолодження (ГЗО) на 36 білих нелінійних мишах обох статей масою 20-22 г. Для моделювання ГЗО їх вміщували в індивідуальні прозорі пластикові контейнери, які не обмежують рухливість тварин і доступ повітря, та розташовували в морозильній камері «Nord Inter-300» з прозорою кришкою при –18°C. Реєстрували інтегральний показник фригопротекторної дії – час життя [6]. Як препарати порівняння обрано ацетилсаліцилову кислоту (АСК, таблетки «Аспірин», «Bayer», Німеччина), целекоксиб (таблетки «Целебрекс», «Pfizer», США) та диклофенак натрію (таблетки «Вольтарен», «Novartis», Швейцарія) на підставі даних щодо їхньої фригопротекторної активності [6]. Таблетки подрібнювали та суспендували з додаванням твіну-80, вводили у вигляді водного розчину крізь зонд внутрішньошлунково (в/ш) в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини у профілактичному режимі за 30 хв. до ХТ, як прийнято в разі вивчення фригопротекторних властивостей [2]. Тварин випадковим чином розподіляли на 6 груп: 1 група – контрольна патологія (КП), вода очищена 0,1 мл/ 10 г маси тіла в/ш + ХТ (n=6); 2 група – АСК, 50 мг/кг + ХТ (n=6); 3 група – целекоксиб, 74 мг/кг + ХТ (n=6); 4 група – диклофенак натрію, 14 мг/кг + ХТ (n=6); 5 група – монтелукаст, 1 мг/кг; 6 група – монтелукаст, 2 мг/кг. Дози монтелукасту розраховували, виходячи із середніх терапевтичних доз людини з використанням рекомендованих FDA коефіцієнтів перерахунку [11]. З урахуванням даних [1], обрано дозу АСК 50 мг/кг як таку, що виявляє виражену фригопротекторну активність. Дози целекоксибу 74 мг/кг та диклофенаку натрію 14 мг/кг є найбільш ефективними при ХТ [2].

Протисудомну активність монтелукасту досліджували на базовій скринінговій моделі судом, спричинених пентилентетразолом (PTZ), на 37 статевозрілих білих нелінійних мишах обох статей масою 20-22 г відповідно до методичних рекомендацій [4, 12]. Як препарат порівняння обрано класичний протисудомний препарат вальпроат натрію (Депакін, «Санofi-Авентіс»,

Франція) в ефективній дозі 300 мг/кг [5, 12, 14]. Тварин рандомізовано на групи: 1 група (КП) – PTZ-індуковані судоми без уведення лікарських препаратів (n=12+7, дві підгрупи створено з урахуванням хронофармакологічного чинника, оскільки вальпроат натрію та монтелукаст досліджували в різні дні), вода очищена 0,1 мл/10 г маси тіла в/ш + PTZ; 2 група – тварини з модельними судомами, що отримували вальпроат натрію, 300 мг/кг в/ш (n=12), 3 група – тварини з моделлю судом (n=6), які отримували монтелукаст дозою 4 мг/кг в/ш у межах діапазону терапевтичної протизапальної дози [8, 13]. Через 30 хв. після досліджуваних препаратів підшкірно (п/ш) вводили PTZ (Коразол, Sigma, США) у вигляді водного розчину в дозі 90 мг/кг [5, 12, 14]. Кожну тварину вміщували в окремий прозорий контейнер об'ємом 5 л та безперервно спостерігали протягом 60 хв. Протисудомну активність оцінювали за такими показниками: латентний період судом, кількість клоніко-тонічних нападів на 1 тварину, % мишей з клонічними та тонічними судомами, тяжкість судом у балах (1 бал – поодинокі здригання, 2 бали – «манежний» біг, 3 бали – клонічні судоми, 4 бали – клоніко-тонічні судоми, 5 балів – тонічна екстензія, 6 балів – тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та летальність. У випадку, якщо судом не було протягом 1 год., вважали, що латентний період дорівнює 60 хв. [4].

Для статистичної обробки використовували Т-критерій Стьюдента в разі нормального розподілу, за його відсутності – U-критерій Манна-Вітні. Аналіз проводили за допомогою програми Statistica 10.0. (StatSoftInc., серійний № STA999K347156-W). Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$. При отриманні значення $p > 0,05$ різниця між показниками вважалась недостовірною [3].

Експерименти виконано на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ із дотриманням принципів Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директиви Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, які використовуються з науковою метою (2010 р.).

Роботу виконано в рамках тем, що фінансуються за рахунок коштів державного бюджету «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів

з іншими препаратами» та «Експериментальне обґрунтування підвищення ефективності профілактики та лікування холодкових травм» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2651 від 17.11.2020 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження фригопротекторної дії наведено в таблиці 1.

Як свідчать результати дослідження (табл. 1), АСК та целекоксиб виявили помірний, але ста-

тистично значущий ($p=0,044$ та $p=0,048$ відповідно) позитивний вплив на тривалість життя, збільшуючи його проти показника групи КП відповідно на 16% і 18% за середніми значеннями та на 26% і 21% за медіанними. Диклофенак натрію продемонстрував більшу фригопротекторну активність, достовірно ($p=0,026$) збільшуючи тривалість життя тварин на 31% за середнім та на 29% за медіанним значенням.

Таблиця 1

Вплив монтелукасту, ацетилсаліцилової кислоти, целекоксибу та диклофенаку натрію на час життя мишей при гострій холодковій травмі ($M \pm m$; $M[Q_{25}; Q_{75}]$)

Група тварин, препарат	Доза, мг/кг	Час, хв.		Відмінність з контролем (%)	
		$M \pm m$	$M[Q_{25}; Q_{75}]$	$M \pm m$	$M[Q_{25}; Q_{75}]$
Контрольна патологія	–	44,8 \pm 2,5	42[40;52]	–	–
АСК	50	52,1 \pm 1,6*	53[49;57]*	+16	+26
Целекоксиб	74	52,9 \pm 2,2*	51[50;56]*	+18	+21
Диклофенак натрію	14	58,6 \pm 4,8*	54[51;68]*	+31	+29
Монтелукаст	1	51,7 \pm 2,3	51,5[46;57]	+15	+23
	2	58,7 \pm 2,7**	61[57;62]**	+31	+45

Примітка. Статистично значущі відмінності з показником групи контрольної патології: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Монтелукаст виявив дозозалежний фригопротекторний вплив. У дозі 1 мг/кг цей вплив полягав у тенденційному збільшенні тривалості життя на 15% за середнім і на 23% за медіанним значенням. У дозі 2 мг/кг монтелукаст із високою достовірністю ($p=0,007$) збільшував тривалість життя тварин на 31% за середнім та на 45% за медіанним значенням щодо показника групи КП. За цим ефектом монтелукаст дозою 2 мг/кг переважав відомі фригопротектори з доведеним ефектом АСК та целекоксиб, не поступаючись диклофенаку натрію в дозі 14 мг/кг. Блокада CysLT_1 -лейкотрієнових рецепторів є раніше невідомим підходом підвищення опірності організму до дії холоду.

Результати дослідження антиконвульсантної активності вальпроату натрію наведено в таблиці 2.

Вальпроат натрію в дозі 300 мг/кг виявив типову виражену антиконвульсантну активність: достовірно щодо показників групи КП знижував латентний період розвитку пароксизмів у 6,05 рази (34,06 \pm 7,87 проти 5,63 \pm 0,76, $p=0,004$), кількість клоніко-тонічних судом на одну мишу

в 2,4 рази (1,42 \pm 0,53 проти 3,42 \pm 0,47, $p=0,015$), відсоток тварин з клонічними та тонічними судомами (50% проти 100%, $p=0,0069$ та 33,33% проти 91,67%, $p=0,0047$) відповідно, тяжкість пароксизмів у 2,8 рази (2,00 \pm 0,64 бала проти 5,58 \pm 0,29 бала, $p=0,0003$), тривалість судомного періоду в 1,9 рази (5,10 \pm 2,24 хв. проти 9,68 \pm 1,96 хв., $p=0,045$) та летальність – у 10 разів (8,33 проти 83,33, $p=0,0003$).

Результати впливу монтелукасту на перебіг судом у мишей наведено в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, монтелукаст тенденційно зменшував кількості клоніко-тонічних судом на одну тварину, частку тварин з тонічними пароксизмами та тяжкість судом. Монтелукаст статистично достовірно відносно групи КП знижував інтегральний показник тяжкості перебігу судом – летальність тварин – у 2,57 рази (85,71% проти 33,33%, $p=0,042$). За цим показником він не має статистично значущих відмінностей від препарату порівняння вальпроату натрію, який забезпечив виживання 8,33% тварин.

Таблиця 2

Вплив вальпроату натрію на перебіг PTZ-індукованих судом у мишей ($M \pm m$)

Показники	КП(PTZ, 90 мг/кг), n=12	Вальпроат натрію (300 мг/кг) + PTZ (90 мг/кг), n=12
Латентний період, хв.	5,63±0,76	34,06±7,87**
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	3,42±0,47	1,42±0,53*
% мишей з судомами клонічними	100	50**
тонічними	91,67	33,33**
Тяжкість судом, бали	5,58±0,29	2,00±0,64**
Тривалість судомного періоду, хв.	9,68±1,96	5,10±2,24*
Час життя тварин до загибелі, хв.	15,71±2,70	20,9
Летальність, %	83,33	8,33**

Примітка. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

У нашому дослідженні протисудомної активності за одноразового введення монте-лукасту використано дозу 4 мг/кг, яка є умовно терапевтичною протизапальною дозою. Антиконвульсантні властивості монтелукасту раніше вивчалися [15, 16] у дозах, що значно перевищують використану нами. На моделі PTZ-кіндлінгу в мишей цей препарат у дозі 10 мг/кг збільшував латентний період розвитку судом [16]. У щурів із PTZ-індукованими судомами монтелукаст чинив антиконвульсантний ефект, дозозалежно зменшуючи пероксидне окиснення ліпідів та збільшуючи активність супероксид-

дисмутази в головному мозку в дозах 25-100 мг/кг [15]. У перерахунку на мишей з використанням коефіцієнту видової чутливості ці дози відповідають 54-217 мг/кг – у 13-54 рази вище, ніж у нашому дослідженні. Відомо, що хемоіндуковані моделі судом, у тому числі PTZ-індуковані, активують синтез CysLTs [9]. Результати нашого дослідження підтверджують, що в патогенезі судомного синдрому лейкотрієни відіграють важливу роль, і блокада лейкотрієнових рецепторів є досить ефективним шляхом антиконвульсантного впливу.

Таблиця 3

Вплив монтелукасту на перебіг PTZ-індукованих судом у мишей ($M \pm m$)

Показники	КП (PTZ, 90 мг/кг), n=7	Монтелукаст (4мг/кг) + PTZ (90 мг/кг), n=6
Латентний період, хв.	4,41±0,94	4,87±0,61
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	2,29±0,52	1,83±0,40
% мишей з судомами: клонічними	100	100
тонічними	85,71	66,67
Тяжкість судом, бали	5,57±0,43	4,33±0,56
Тривалість судомного періоду, хв.	9,66±4,34	6,49±2,90
Час життя тварин до загибелі, хв.	15,44±4,50	9,97±3,54
Летальність, %	85,71	33,33*

Примітка. Статистично значущі відмінності з групою контрольної патології: * – $p < 0,05$.

Отже, встановлено неочевидні фармакологічні властивості блокатора лейкотрієнових рецепторів монтелукасту – фригопротекторні та протисудомні. Вони виходять за межі загально-відомих показань до застосування цього препарату – бронхіальної астми та алергічного риніту. Ці результати обґрунтовують доцільність поглиблених досліджень механізмів фригопротекторної та антиконвульсантної дії монтелукасту, який може доповнити перелік засобів для лікування ХТ та ад'ювантної фармакотерапії епілепсії, особливо за її комбінації з бронхіальною астмою та алергічним ринітом, що сприяло б зменшенню поліпрагмазії. Зокрема, можна вважати перспективним з'ясування ефективності монтелукасту на інших моделях ХТ

(відмороження), а також на інших моделях судомного синдрому, у т.ч. резистентних до класичних антиконвульсантів, і за комбінації з ними.

ВИСНОВКИ

1. На моделі гострої холодової травми виявлено потужний фригопротекторний ефект монтелукасту (2 мг/кг), який не поступається або перевершує за цією властивістю відомі фригопротектори – неселективні та селективні інгібітори ЦОГ-2.

2. На моделі пентилентетразолових судом монтелукаст (4 мг/кг) чинить помірний протисудомний ефект.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондарев С. В. Влияние глюкозамина гидрохлорида и ацетилсалициловой кислоты на показатели углеводного обмена при острой холодовой травме у крыс. *Оңтүстік Қазақстан Мемлекеттік Фармацевтика академиясы Хабаршы.* 2015. Т. 70, № 1. С. 22-30. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/7275>
2. Капелька І. Г., Штриголь С. Ю. Скринінгове дослідження фригопротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів за гострого загального охолодження. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2019. Т. 13, № 5. С. 338-343. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/21574>
3. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд. Москва: Практ. медицина, 2016. 480 с.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова и др. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.
5. Тіазолзаміщені похідні 2,4-тіазолідиндіону, що виявляють антиконвульсантну дію: пат. 137726 Україна: МПК C07D 277/00, A61K 31/425, A61P 25/08. № у 201903066; заявл. 28.03.2019; опубл. 11.11.2019, Бюл. № 21. 6 с.
6. Холодова травма: доклінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями: метод. рекомендації / С. В. Бондарев та ін. *НФаУ*, 2018. 35 с.
7. Bigelow M. D. Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation.* 2018. Vol. 16, No. 1. P. 1-17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0605-x>
8. Characterization of cysteinyl leukotriene-related receptors and their interactions in a mouse model of asthma / H. K. Trinh et al. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2019. Vol. 141. P. 17-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.12.002>
9. Cysteinyl leukotriene receptor (CysLT) antagonists decrease pentylentetrazol-induced seizures and blood-brain barrier dysfunction / Q. F. Lenz et al. *Neuroscience.* 2014. Vol. 277. P. 859-871. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.058>
10. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations / C. A. Espinosa Jovel et al. *Seizure.* 2018. Vol. 56. P. 67-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>
11. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers.html>
12. Hock F. J. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / Ed. F. J. Hock. *Springer International Publishing*, 2016. 4314 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
13. LTB4 and montelukast in transplantation-related bronchiolitis obliterans in rats / Z.-L. Tu et al. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2017. Vol. 12, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0605-5>
14. Mishchenko M., Shtrygol S., Kaminsky D., Lesyk R. Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. *Sci. Pharm.* 2020. Vol. 88, No. 1. P. 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>
15. Montelukast Inhibits Pentylentetrazol-Induced Seizures in Rats / B. Cevik et al. *Medical Science Monitor.* 2015. Vol. 21. P. 869-874. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.892932>
16. Montelukast reduces seizures in pentylentetrazol-kindled mice / J. Fleck et al. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2016. Vol. 49, No. 4. P. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20155031>
17. Moz.gov.ua. Як уникнути переохолодження: нагадуємо основні правила поведінки у холод. 2019. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/jak-uniknuti-pereoholdzhennja-nagadujemo-osnovni-pravila-povedinki-u-holod>

18. The Role of Leukotrienes Inhibitors in the Management of Chronic Inflammatory Diseases / D. Meshram et al. *Recent Pat Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2020. Vol.14, No.1. P.15-31. DOI: <https://doi.org/10.2174/1872213X14666200130095040>

19. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite:

2019 Update / S. McIntosh et al. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2019. Vol. 4S, No. 30. P. 19-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.05.002>

REFERENCES

1. Bondaryev YeV. [Effect of glucosamine hydrochloride and acetylsalicylic acid on carbohydrate metabolism in acute cold injury]. *Republican Scientific Journal "Vestnik"*. 2015;1(70):22-27. Russian. Available from: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/7275>

2. Kapelka IG, Strygol SYu. [The comparative research of frigoprotective properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the model of acute general cooling]. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya.* 2019;13(5):338-43. Ukrainian. Available from: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/21574>

3. Lang TA. [How to describe statistics in medicine. Guide for authors, editors and reviewers]. 2nd ed. editor Leonova VP, Moskva: Prakticheskaya meditsina; 2016. p. 480. Russian.

4. Mironov AN, Bunyatyan ND, Vasileva AN., editors. [Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicines. Part one]. Moskva: Grif and K.; 2012, p. 944. Russian.

5. Mishchenko MV, Strygol SYu, Lesyk RB, Kaminsky DV., inventors. National University of Pharmacy, assignee. [Thiazole substituted 2,4-thiazolidinedione derivatives reveal anticonvulsant activity]. Ukrainian patent UA 137726. 2019 Nov 11. Ukrainian.

6. Bondaryev YeV., et al. [Pleclinical study of drugs with frigiprotective properties: guidelines]. Kharkiv: Nuph. 2018. Ukrainian.

7. Bigelow MD, Kouzani AZ. Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation.* 2018;16(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0605-x>

8. Trinh HKT, Suh D-H, Nguyen TVT, Choi Y, Park H-S, Shin YS. Characterization of cysteinyl leukotriene-related receptors and their interactions in a mouse model of asthma. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2019;141:17-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.12.002>

9. Lenz QF, Arroyo DS, Temp FR, Poersch AB, Masson CJ, Jesse AC., et al. Cysteinyl leukotriene receptor (CysLT) antagonists decrease pentylene-tetrazol-induced seizures and blood-brain barrier dysfunction. *Neuroscience.* 2014;277:859-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.058>

10. Espinosa Jovel CA, Ángel Aledo-Serrano, Rafael Toledano, Antonio Gil-Nagel, Irene Garcia-Morales. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure.* 2018;56:67-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>

11. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. [Internet]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers.html>.

12. Hock FJ. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* Editor FJ Hock. Springer International Publishing; 2016. p. 4314. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>

13. Tu Z-L, Zhou Z-Y, Xu H-C, Cao J-L, Ye P, Wang L-M. LTB4 and montelukast in transplantation-related bronchiolitis obliterans in rats. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2017;12(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0605-5>

14. Mishchenko M, Shtrygol S, Kaminsky D, Lesyk R. Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. *Sci. Pharm.* 2020;88(1):16. doi: <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>

15. Cevik B, Solmaz V, Aksoy D, Erbas O. Montelukast Inhibits Pentylene-tetrazol-Induced Seizures in Rats. *Medical Science Monitor [Internet].* 2015(21):869-874. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.892932>

16. Fleck J, Temp F, Marafija J, Jesse A, Milanesi L, Rambo L. Montelukast reduces seizures in pentylene-tetrazol-kindled mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research [Internet].* 2016; 4(49):1-7. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20155031>

17. [How to avoid hypothermia: recall the basic rules of behavior in the cold]. [Internet]; 2019. Ukrainian. Available from: <https://moz.gov.ua/article/news/jak-uniknuti-pereoholodzhennja-nagaduemo-osnovni-pravilapovedinki-u-holod>

18. Meshram D, Bhardwaj K, Rathod C, Mahady GB, Soni KK. The Role of Leukotrienes Inhibitors in the Management of Chronic Inflammatory Diseases. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2020;14(1):15-31. doi: <https://doi.org/10.2174/1872213X14666200130095040>

19. McIntosh S, Freer L, Grissom C, Auerbach P, Rodway G, Cochran A. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite: 2019 Update. *Wilderness & Environmental Medicine [Internet].* 2019;4S(30):19-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.05.002>

Стаття надійшла до редакції
29.05.2020