

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕКТРУ ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ 1-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-{2-[4-(4-МЕТОКСИ-ФЕНІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ]-2- ОКСОЕТИЛ}-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-В]ПІРИДИН-4-ОНУ

Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Лікування епілепсії триває досить довго, а інколи пожиттєво. Для більшості пацієнтів фармакотерапія залишається єдиним методом лікування. При медикаментозному лікуванні епілепсії близько 30% пацієнтів залишаються фармакорезистентними, тому актуальним залишається пошук нових класів сполук перспективних у лікуванні епілепсії.

У попередніх скринінгових дослідженнях на мишах на моделі пентилентетразол-індукованих судом з-поміж 35 оригінальних похідних піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону, синтезованих під керівництвом проф. В. А. Георгіянце, виявлено сполуку-лідера – 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4н-піразоло [3,4-d]піридин-4-он (лабораторний шифр 78553), що за введення у шлунок у дозі 200 мг/кг за протисудомним ефектом не поступається вальпроату натрію у дозі 300 мг/кг.

Мета. Визначити спектр антиконвульсивної дії сполуки 78553 на експериментальних моделях судом із різним патогенезом, що важливо для розуміння можливих механізмів дії.

Матеріали та методи. Досліди проводили на 170 білих статевозрілих мишах самцях масою 20-26 г. Спектр антиконвульсивної активності вивчали згідно зі стандартними методиками на моделях судом, індукованих пікротоксином, тіосемікарбазидом, стрихніном, кофеїном, а також максимальним електрошоком. Сполуку 78553 та референс-препарати вводили внутрішньошлунково за 30 хв. до підшкірного (для стрихніну та пікротоксину) або внутрішньоочеревинного (для тіосемікарбазиду та кофеїну) введення судомної отрути. На моделі максимального електрошоку мишей піддавали впливу електричних стимулів тривалістю 0,2 с з частотою 50 Гц та силою 50 мА через корнеальні електроди.

Результати. Сполука 78553 виявляє виразну активність на моделі кофеїнових судом, полегшуючи перебіг пароксизмів краще, ніж референс-препарат (інозин). Помірну активність сполуки 78553 зареєстровано порівняно з вальпроатом натрію на моделі пікротоксинових судом при низькій дозі проконвульсанта за зменшенням кількості клоніко-тонічних судом на 1 тварину та тривалості судомного періоду вдвічі, слабку активність – на стрихніновій моделі за критерієм зниження тяжкості судом на 12,5% (референт-препарат гліцин виявився неактивним). На індуковані тіосемікарбазидом судоми сполука 78553 (на відміну від вальпроату натрію) не впливає. У тесті максимального електрошоку вона поступається карбамазепіну та чинить помірний антиконвульсивний ефект, зменшуючи тривалість судомного періоду майже вдвічі.

Висновки. При дослідженні спектру антиконвульсивної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4н-піразоло[3,4-d]піридин-4-ону на моделях судом із різним патогенезом встановлено, що можливі механізми дії включають стимуляцію ГАМК-ергічних процесів (виразний антагонізм з пентилентетразолом), у тому числі за рахунок протидії блокаді хлорного каналу ГАМК-рецепторів (помірний антагонізм з пікротоксином), та аденозинергічних процесів (виразний антагонізм з кофеїном), зменшення проникності нейрональних мембран для натрію (помірне полегшення перебігу максимального електричного нападу). Незначну роль може відігравати гліцинергічна дія (помірна протидія конвульсивному ефекту стрихніну). Досліджувана сполука є перспективною для подальших досліджень антиконвульсивних та супутніх властивостей, а також параметрів токсичності.