

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 6-МЕТИЛТІОУРАЦИЛУ

Северіна Г. І., *Волощук Н. І., Георгіянц В. А.

Кафедра фармацевтичної хімії

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця*

Severina.ai@ukr.net

Незважаючи на відносно широкий асортимент протиепілептичних засобів та на велику кількість робіт, присвячених фармакотерапії епілепсії, задовільний контроль над нападами досягається лише у 65% пацієнтів. Пошук нових біологічно активних сполук, в тому числі і протиепілептичних, ведеться перш за все на основі оптимізації та модифікації структур відомих АФІ, шляхом введення фармакофорних фрагментів та вивчення взаємозв'язку структура-активність. Такий підхід дозволяє посилити протисудомну активність, знизити побічні ефекти і поліпшити нейропротекторні властивості. Базуючись на такому підході, нами були синтезовані похідні 6-метилтіоурацилу, а саме S-ацетаміди 6-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону та проведений скринінг на протисудомну активність на моделі пентилентетразолових судом. За результатами скринінгу для подальших досліджень було відібрано 6 сполук, які достовірно подовжували латентний період, зменшували тривалість і тяжкість судом та попереджували летальність.

Для визначення спектру антиконвульсивної дії поряд із антагонізмом до пентилентетразолу, необхідним є дослідження дії сполук на моделі первинно-генералізованих судом, викликаних електричним струмом (тест МЕШ), оскільки патогенез розвитку судом у цих моделей різний. Вважається, що МЕШ виявляє ефективність препарату при лікуванні великих судомних нападів, а також парціальних пароксизмів. Дослідження проведені на нелінійних мишах обох статей масою 25-28 г. Тварини були поділені на групи по 10 тварин в кожній. 1 група - слугувала контролем, тварини якої отримували внутрішньошлунково воду очищену в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла. Тваринам інших груп інтрагастрально вводили, відповідно, досліджувані сполуки в дозі 50 мг/кг, ламотриджин (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals) - 20 мг/кг, карбамазепін (КБЗ; «Дарниця», Україна) - 15 мг/кг за 1 годину до МЕШ. Для відтворення моделі МЕШ використовували електричний струм з фіксованим опором силою 50 мА, частотою 50 Гц, тривалістю 0,2 с синусоїдними стимулами. Заздалегідь у кон'юнктивальний мішок закапували 2 % розчин лідокаїну гідрохлориду («Здоров'я», Україна). Найвищу активність виявила сполука 2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)тіо]-N-(4-бромфеніл)ацетамід. На тлі її введення кількість загиблих тварин становила 10% проти 90% в контролі, а загальна тривалість судомного нападу була на 88,5% меншою ($p < 0,05$), ніж у тварин без фармакологічної корекції. За захисною здатністю сполука статистично не відрізнялась від карбамазепіну та перевершувала ламотриджин, взяті у їх середньо ефективних дозах.