

ПОХІДНІ ТІАЗОЛІДИНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ

Міщенко М. В., Штриголь С. Ю.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**Кафедра фармакології*

mischmasha@gmail.com

Протягом останніх 20-25 років тiazолідини як клас хімічних сполук отримали суттєвий розвиток. П'ятичленний тiazолідиновий фрагмент, що містить атоми Нітрогену та Сульфуру, є цінним фармакофорним фрагментом для синтезу нових біологічно активних сполук. Дослідження тiazолідинів постійно виявляє унікальні властивості, які дозволяють використовувати їх для різноманітних практичних цілей у хімічній та фармацевтичній галузях. Похідні тiazолідинів завдяки різносторонній реакційній здатності є каркасом для конструювання різних конденсованих та неконденсованих гетероциклічних систем. Зазначене стимулює інтенсивний розвиток методів синтезу та дослідження фармакологічних властивостей новоутворених сполук. Досліджено широкий спектр фармакологічної активності похідних тiazолідину: антигіперглікемічні, антибактеріальні, протівірусні, протитуберкульозні, протизапальні, протипухлинні та нейротропні властивості. Тiazолідини є основою багатьох інноваційних препаратів, серед яких пероральні гіпоглікемічні засоби – прандіальні регулятори глікемії (розіглітазон, піоглітазон), інгібітори альдозоредуктази (епальрестат), подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ (дарбуфелон), петльовий діуретик нового покоління (етозолін), тощо [3]. Досить перспективним є напрямок вивчення похідних тiazолідину як протисудомних засобів, зважаючи на велику поширеність епілепсії серед неврологічних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі близько 50 мільйонів людей страждають на епілепсію [2]. Значна частка пацієнтів не можуть отримати стійкий протисудомний ефект після застосування монотерапії, а приблизно 30 % пацієнтів страждають від рефракторної форми епілепсії і потребують лікування комбінацією препаратів. У частини хворих проти-епілептичні засоби викликають збільшення частоти нападів та побічних ефектів, трансформацію нападів і погіршення електроенцефалограми. Значною мірою це пов'язано з недостатньою ефективністю антиконвульсантів або необхідністю призначення високих доз і, відповідно, виникненням дозозалежних побічних ефектів протисудомних препаратів, а саме порушень поведінкових реакцій, емоційного стану, когнітивних здібностей, розвитку енцефалопатії та психічних розладів [1]. Саме тому пошук нових протисудомних засобів з більшою ефективністю та безпечністю залишається актуальним.

Мета дослідження: пошук перспективних антиконвульсантів серед нових похідних тiazолідину на моделях судом, індукованих пентилентетразолом (PTZ) та максимальним електрошоком (МЕШ).

Об'єкти дослідження: 24 нові похідні тiazолідину, які синтезовано на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського Національного університету ім. Данила Галицького під керівництвом проф. Лесика Р.Б.

Матеріали та методи. Антиконвульсантні властивості сполук вивчали на двох базових скринінгових моделях – судом, які індуковано PTZ та МЕШ відповідно до методичних рекомендацій [4]. Досліди проводили на білих нелінійних мишах обох статей масою 18-25 г, що утримувалися за стандартних санітарно-гігієнічних умов у виварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Під час дослідів дотримано норми та принципи, затверджені Гельсінською декларацією щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директивою Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.). Тваринам вводили досліджувані субстанції одноразово у вигляді тонкої суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 100 мг/кг внутрішньозлунково. Як препарати порівняння використовували вальпроат натрію (Депакін,

Санові-Авентіс, Франція) внутрішньошлунково у дозі 300 мг/кг для PTZ-індукованих судом та карбамазепін (Фінлепсин, TEVA, Ізраїль/Польща) внутрішньошлунково у дозі 40 мг/кг для МЕШ. Антиконвульсантну активність оцінювали за такими показниками: тривалість латентного періоду судом, кількість клоніко-тонічних судом 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 судоми не спостерігалися протягом 1 год, вважали, що латентний період дорівнює 60 хв [4]. Найбільш значущими показниками протисудомної дії сполук вважали захищеність тварин від розвитку клонічних та тонічних судом та летальності. Статистичну обробку даних проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 10.0.

Результати дослідження. Серед 24 досліджених сполук визначено три сполуки, які виявили проконвульсантні властивості, оскільки вони достовірно зменшували тривалість латентного періоду судом, зменшували тривалість життя тварин до загибелі та судомного періоду, а також підвищували летальність порівняно з групою контрольної патології. Дванадцять сполук не виявили ані протисудомну, ані проконвульсантну активність. Для чотирьох сполук встановлені незначні протисудомні властивості, оскільки вони статистично значуще порівняно з групою контрольної патології впливали лише на один або два досліджувані показники перебігу судом. Визначено п'ять сполук-лідерів, які достовірно щодо групи контрольної патології зменшували тривалість латентного періоду розвитку судом, знижували кількість клоніко-тонічних судом у перерахунку на одну тварину та у відсотковому співвідношенні, знижували тяжкість судом у балах, зменшували тривалість судомного періоду та подовжували час життя тварин до загибелі, а також знижували летальність, що є інтегральним показником захисного протисудомного ефекту. Дві сполуки-лідери не поступалися препаратами порівняння за всіма показниками. Скринінгові моделі судом, індукованих PTZ та МЕШ характеризуються різним механізмом розвитку конвульсій, що дає можливість виявити перспективні сполуки, здатні запобігати судомам з різним патогенезом. За умов PTZ-тесту розвиток судом ґрунтується на пригнічувальному впливі конвульсанта пентилентетразолу на ГАМК_A-рецептори, у результаті чого знижується гальмівний вплив ГАМК на ЦНС. Модель МЕШ дозволяє виявити перспективні сполуки, здатні переважно блокувати Na⁺-канали, які відіграють першорядну роль у розвитку первинно-генералізованих конвульсій. Сполуки-лідери виявили захисну протисудомну активність як за умов PTZ-індукованих судом, так і на моделі МЕШ, що свідчить про наявність у субстанції змішаного механізму дії протисудомного ефекту.

Таким чином, отримані результати підтверджують доцільність подальшого всебічного вивчення нових похідних тiazолідину як перспективних протисудомних агентів з політропними фармакологічними властивостями.

Література

1. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis / Qingting Hu et al. // *Journal of Neurology*. – 2017. – № 265(1). – P. 1-11.
2. Epilepsy: World Health Organization 8 February 2018 URL: <http://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/epilepsy> (Date of access: 25.06.2019).
3. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: a review / Kaur Manjal et al. // *Bioorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 75. – P. 406-423.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. – М.: Гриф и К., 2012. – 944 с.