ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ НА ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА – АНТИКОНВУЛЬСАНТНА ДІЯ»

Міщенко М.В., Штриголь С.Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Проблема лікування епілепсії є однією з найбільш актуальних у сучасній неврології та психофармакології. Поширеність захворювання сягає 1%, що у загальній популяції становить понад 70 мільйонів хворих у світі. Не припиняється пошук нових антиконвульсантних препаратів, оскільки близько 30-40 % хворих не досягають контролю судомних нападів. Похідні тіазолідинону є перспективними для створення сполук з нейротропними властивостями, у т. ч. з протисудомними.

Метою дослідження стало вивчення *in vivo* протисудомної активності похідних тіазолідину та аналіз зв'язку «структура-протисудомна активність».

Матеріали і методи. 33 нові оригінальні похідні тіазолідину синтезовано під керівництвом професора Р. Б. Лесика у Львівському національному медичному університеті імені Д. Галицького. Для скринінгу використано базову модель пентилентетразолових судом (90 мг/кг підшкірно). Досліджувані сполуки вводили у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково за 30 хв до конвульсанта.

Результати. Проведено скринінгові дослідження 33 похідних тіазолідину на антиконвульсантну активність на базовій моделі пентилентетразолових судом у мишей. Виявлено 8 сполук з виразною протисудомною активністю, 6 – з помірним антиконвульсантним ефектом, 14 таких, що не впливають на перебіг судом, а також 5 проконвульсантів. Результати проведеного скринінгового дослідження дають підставу для розуміння закономірностей «структура – протисудомна дія» похідних тіазолідинону, що є необхідним для пошуку фармакофорів та цілеспрямованого подальшого синтезу високоефективних сполук. Вирішальним для прояву антиконвульсантного ефекту є поєднання заміщеного нітрогрупою ариліденового та тіазол-2-ілімінового фрагментів у 4-тіазолідиноновому ядрі в положенні С-5 і С-2 відповідно. Рівень протисудомного ефекту в активних сполуках залежить від розташування нітрогрупи ариліденового фрагменту в ряді *п*-NO2 > *о*-NO2 > *м*-NO2, а також зменшується у разі введення замісників у тіазол-2-ільний фрагмент. Відсутність у структурі похідних тіазолідинону поєднання трьох фрагментів нітробензиліден / 4-тіазолідинон / аміно(іміно)тіазол призводить до втрати

протисудомної активності або навіть до виразного проконвульсантного ефекту.

Висновок. Виявлена залежність «структура протисудомна активність» похідних тіазолідину обґрунтовує доцільность подальшого пошуку, хімічної модифікації та синтезу протисудомних препаратів на основі тіазолідину.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ БУДОВОЮ ТА ДІЄЮ В РЯДУ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ СТРУКТУРНО ПОДІБНИХ ГАМК

Перехода Л.О., Віслоус О.О., Яременко В.Д., Рахімова М.В.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Впровадження впродовж останніх десятиліть близько десятка нових протиепілептичних препаратів не виправдало сподівань на зменшення кількості пацієнтів, у яких тривають епілептичні напади.

Враховуючи той факт, що пацієнт зазвичай повинен приймати антиконвульсанти впродовж всього життя, необхідно постійно вдосконалювати лікарську терапію шляхом розширення арсеналу препаратів. В свою чергу, розширення арсеналу антиконвульсантів потребує детального вивчення зв'язку «структура – антиконвульсивна активність» у рядах препаратів, що вже існують.

Мета дослідження. Проаналізувати зв'язок «структура-активність» у ряду сучасних антиконвульсантів, що є структурно подібними ГАМК.

Матеріали і методи. Серед відомих протиепілептичних засобів можна виділити препарати різних хімічних груп, які не мають між собою структурної подібності. Аналіз дії протисудомних засобів доводить наявність трьох механізмів (ГАМК-ергічний, глутаматергічний, прямий вплив на проведення електричного імпульсу регуляцією іонних каналів нейронів), переважним з яких є ГАМК-ергічний. Визнання ролі порушення ГАМК-ергічної системи в розвитку судомних нападів стало стимулом для розробки антиконвульсантів, що впливають на різні ланки ГАМК-ергічної синаптичної передачі. Одним з напрямків пошуку антиконвульсантів, що активують ГАМК-ергічну передачу є створення агоністів ГАМК-рецепторів – похідних барбітурової кислоти (фенобарбітал, бензобаміл, гексамідин, бензонал), бензодіазепінів (карбамазепін, діазепам, клоназепам), похідних бурштинової кислоти (етосуксимід), або близьких за будовою до ГАМК сполук (дифенілгідантоїн, пропіонова кислота). Ці препарати взаємодіють з