

М. В. Міщенко, С. Ю. Штриголь

Дослідження взаємодії потенційного антиконвульсанту 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з речовинами стимулювальної та пригнічувальної дії на центральну нервову систему

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: похідні тіазолідинону, психотропні властивості, протисудомні засоби

Епілепсія – захворювання головного мозку, що характеризується аномальною мозковою активністю, викликає появу нападів або незвичних форм поведінки, відчуттів, а іноді вимкнення свідомості. Епілепсія призводить до неврологічних, когнітивних, психологічних і соціальних наслідків і становить значну частку глобального тягаря захворювань, налічуючи близько 70 млн хворих [1]. Лікування епілепсії шляхом фармакотерапії є основним та найефективнішим методом боротьби з судомами. Відповідно до рекомендацій Міжнародної протиепілептичної ліги, одним з критеріїв зняття діагнозу епілепсії вважається відсутність нападів упродовж 10 років, з яких останні 5 років без фармакотерапії [2]. У 25–30 % випадків пацієнти не дають терапевтичної відповіді на антиконвульсантну фармакотерапію [1]. Тому застосування протисудомних засобів є тривалим і часто позитивним. Важливим аспектом у разі пошуку нових протиепілептичних препаратів є не лише ефективність проти судом, а й безпечний профіль супутніх психотропних властивостей і взаємодії з речовинами та

препаратами, які впливають на центральну нервову систему (ЦНС).

У попередніх дослідженнях нами за допомогою загальноприйнятих моделей хемо- та електроіндукованих судом *in vivo* визначено високу ефективність нового оригінального похідного тіазолідинону 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону під лабораторним шифром Les-6222, який синтезовано під керівництвом професора Р. Б. Лесика [3]. Профіль супутніх психотропних властивостей потенційного антиконвульсанту є сприятливим і позбавленим депривувальних побічних ефектів [4].

Мета дослідження – з'ясувати характер взаємодії потенційного антиконвульсанту 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з речовинами стимулювальної та пригнічувальної дії на ЦНС і проаналізувати її можливі механізми.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 66 білих нелінійних статевозрілих мишах обох статей масою 20–27 г. Тварин утримували за стандартних умов у віварії Національного фармацевтичного університету. Роботу виконано на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації з дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин,

яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ. Досліджувану сполуку вводили тваринам в ефективній протисудомній дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії за 30 хв до проведення випробовувань. Тварини групи контролю отримували в/ш воду очищену в аналогічному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси тварини).

У дослідженні взаємодії сполуки Les-6222 зі стимулятором ЦНС кофеїном використано тест відкритого поля. Кофеїн-бензоат натрію («Кофеїн-бензоат натрію», розчин для ін'єкцій 100 мг/мл, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) вводили внутрішньоочеревинно (в/о) у дозі 20 мг/кг [7]. У тесті відкритого поля, який проводили через 30 хв після введення кофеїну, вивчали локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність та її вегетативний супровід протягом 3 хв. Тварин поміщали в центр поля, реєстрували кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, обстежених отворів, актив грумінгу, фекальних болюсів та уринацій [5, 6].

Для оцінки взаємодії Les-6222 з нейротоксикантом депримвального типу дії використано етаноловий наркоз. Розчин етилового спирту в концентрації 12,5 % (об/об) вводили мишам в/о з розрахунку 5,5 г абсолютного спирту на 1 кг маси тварини [8]. Реєстрували час наркозної фази інтоксикації з моменту прийняття тваринами бічного положення до пробудження [5, 6].

Досліджували також взаємодію Les-6222 з наркозним препаратом тіопенталом натрію («Тіопентал-КМП», порошок для приготування розчину для ін'єкцій 0,5 г, ВАТ «Київмедпре-

парат», Україна). Розчин тіопенталу натрію в дозі 70 мг/кг вводили в/о, реєстрували латентний час наркозу, тривалість бічного положення та кількість тварин, які досягли наркозної фази [8, 9].

Як препарат порівняння в дослідях з депримвальними нейротропними речовинами використано ноотропний засіб пірацетам («Пірацетам-Дарниця», таблетки 200 мг, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії за 30 хв до введення етанолу або тіопенталу натрію. Пірацетам вводили в/ш у дозі 400 мг/кг в/ш, яка чинить захисну дію при порушенні функції головного мозку внаслідок гіпоксії та інтоксикації [8, 9].

Для статистичної обробки використано програму Statistica 12.0. Оцінку нормальності розподілу проводили використовуючи метод boxplot, критерії Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Вілка. Якщо в одному з тестів розподіл не був нормальним, то гіпотезу про нормальність відхиляли. Використовували U-критерій Манна-Вітні для попарного порівняння. Результати наведено у вигляді $Me [Q^{25}; Q^{75}]$. Відмінності вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$ [10].

Результати та їх обговорення. Результати дослідження взаємодії сполуки Les-6222 зі стимулювальною дозою кофеїн-бензоату натрію наведено в таблиці 1. Під дією психостимулятора активність тварин статистично значуще підвищилась. Сума всіх показників тесту відкритого поля зросла на 25,71 %: кількість перетнутих квадратів збільшилась майже вдвічі ($p < 0,01$), проте на орієнтовно-дослідницьку діяльність вплив відсутній.

У попередніх експериментах з дослідження поведінки тварин у тесті відкритого поля виявлено відсутність

Показники поведінки мишей у тесті відкритого поля під впливом сполуки Les-6222 і введення стимулювальної дози кофеїну-бензоату натрію, $M [Q^{25}; Q^{75}]$

Група, препарат, кількість тварин	Доза, мг/кг	Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	Орієнтовно-дослідницька діяльність			Емоційні реакції та їхній вегетативний супровід				Сума всіх активностей
			стійки	отвори	сума	болюси	уринації	грумінг	сума	
Інтактний контроль (n = 8)	-	24,5 [22,5; 30,5]	8 [5; 12]	12,5 [9; 14,5]	21 [17,5; 24,5]	1 [1; 1]	-	1 [1; 2]	1 [1; 2]	52,5 [41,5; 57]
Кофеїн (n = 8)	20	47 [43,5; 50,5]**	10 [5; 12]	11 [9,5; 15]	18,5 [13; 27]	-	1 [1; 1]	1 [1; 2]	1 [0,5; 1,5]	66,0 [61,5; 78,0]**
Les-6222 + кофеїн (n = 8)	100 + 20	27 [16,5; 32,5]##	4 [2; 13]	11 [10; 13,5]	19,5 [11,5; 26,5]	2,5 [2; 3]	-	1 [1; 3]	0,5 [0; 2]	44,0 [34,0; 65,0]#

Примітки. * $p < 0,05$ щодо групи інтактного контролю, ** $p < 0,01$ щодо групи інтактного контролю, # $p < 0,05$ щодо групи інтактного контролю, ## $p < 0,01$ щодо групи інтактного контролю, * $p < 0,01$ щодо групи кофеїну-бензоату натрію.

впливу сполуки Les-6222 на рухову, орієнтовно-дослідницьку активність та емоційний стан [11]. У комбінації з кофеїну-бензоатом натрію ця сполука нівелювала збуджувальний вплив психостимулятора: на 42,55 % ($p < 0,01$) зменшилася локомоторна активність тварин порівняно з групою кофеїну, сума всіх показників тесту знизилася на 33,33 % ($p < 0,05$). Такі результати є закономірними, зважаючи на високу активність сполуки Les-6222 проти кофеїнових судом (650 мг/кг) [4]. Таким чином, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон виявляє антагонізм до кофеїну, очевидно, посилюючи аденозинергічні гальмівні механізми.

Оскільки антиконвульсанти є речовинами пригнічувального типу дії, доцільним було перевірити взаємодію 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з класичними депримувальними речовинами, зокрема, тіопенталом натрію та етанолом.

У таблиці 2 наведено результати дослідження впливу цієї сполуки на перебіг тіопенталового наркозу. Як свідчать результати, сполука Les-6222 не потенціювала пригнічувальний вплив тіопенталу – різниця між показниками групи контролю та сполуки відсутня.

Сполуці Les-6222 властивий ГАМК-ергічний ефект, який підтверджується виразним антагонізмом на моделях пентилентетразолових і пікротоксिनних судом [4]. Можливо припустити більш слабкий афінітет Les-6222 до ГАМК-рецепторного комплексу, ніж у тіопенталу натрію, який зв'язується з рецептором і викликає максимальний фармакологічний ефект. Референс-препарат пірацетам достовірно не вплинув на перебіг тіопенталового наркозу. Відсутність ефекту пірацетама,

*Перебіг тіопенталового наркозу в мишей
під впливом сполуки Les-6222, M [Q²⁵; Q⁷⁵]*

Група, препарат, доза, кількість тварин	Кількість тварин, в яких настало бічне положення, %	Латентний період бічного положення, хв	Тривалість бічного положення, хв
Тіопентал, 70 мг/кг (контроль), n = 7	100	2,92 [2,52; 3,62]	9,87 [7,32; 18,75]
Пірацетам, 400 мг/кг + тіопентал 70 мг/кг, n = 7	100	2,48 [1,83; 3,23]	10,97 [7,8; 17,42]
Les-6222, 100 мг/кг + тіопентал, 70 мг/кг, n = 7	100	2,02 [1,95; 3,18]	8,77 [6,13; 14,25]

Таблиця 3

*Перебіг етанолового наркозу в мишей
під впливом сполуки Les-6222, M [Q²⁵; Q⁷⁵]*

Група, препарат, доза, кількість тварин	Кількість тварин, в яких настало бічне положення, %	Латентний період бічного положення, хв	Тривалість бічного положення, хв
Етанол, 5,5 г/кг, (контроль), n = 7	100	2,47 [1,8; 3,1]	76,82 [55,87; 83,7]
Пірацетам, 400 мг/кг + етанол, 5,5 г/кг, n = 7	100	3,00 [2,81; 7,08]	94,64 [36,00; 131,97]
Les-6222, 100 мг/кг + етанол, 5,5 г/кг, n = 7	100	3,14 [2,68; 4,58]	94,53 [86,7; 103,76]*

Примітка. *p < 0,05 щодо групи інтактного контролю.

можливо, пояснюється одноразовим введенням препарату.

Результати взаємодії з етанолом надано в таблиці 3. Усі тварини трьох досліджуваних груп були чутливими до дії етилового спирту. Статистично значущих міжгрупових відмінностей латентного періоду бічного положення не виявлено. Препарат порівняння пірацетам не спричинив достовірного впливу на тривалість бічного положення, хоча тенденційно збільшував його. На тлі сполуки Les-6222 спостерігали достовірне подовження часу перебування тварин у бічному положенні на 23,05 % порівняно з показником контролю (p < 0,05).

Таким чином, результати експериментів підтверджують отримані раніше дані щодо ймовірного механізму дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. На підставі

характеру взаємодії сполуки Les-6222 з кофеїн-бензоатом натрію та протисудомної ефективності зазначеної сполуки на моделі кофеїнових судом [4] логічно припустити аденозинергічний механізм із посиленням гальмівних процесів у ЦНС.

Депримувальні агенти в нашому дослідженні мають різну фармакодинамічну основу для оцінки взаємодії зі сполукою Les-6222, оскільки тіопенталу натрію притаманний рецепторний механізм дії (впливає на алостеричну ділянку ГАМК_A-бензодіазепін-барбітурового комплексу з підвищенням афінітету ГАМК до рецепторів), а ефект етанолу не має чітко окресленого рецепторного механізму й зумовлений переважно змінами міжнейрональних комунікацій внаслідок високого афінітету етанолу до мембранних ліпідів нейронів [8].

Доведено, що 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон стимулює ГАМК-ергічні гальмівні процеси, що підтверджується антагонізмом із пентилентетразолом і протидією блокаді хлорного каналу ГАМК_A-рецепторного комплексу пікротоксином [4]. Проте наявність такого механізму не забезпечила потенціювання дії тіопенталу натрію досліджуваною сполукою.

Частина центральних ефектів етанолу пов'язана з пригніченням відкриття кальцієвих каналів, опосередкованим зв'язуванням інгібувального нейромедіатора ГАМК з ГАМК_A-рецепторами, або шляхом гальмування NMDA-рецепторів глутамату [12]. Ці особливості, а також вплив етилового спирту на мембрани ліпідів нейронів, можливо, беруть участь у досліджуваній фармакодинамічній взаємодії.

Імовірно, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон, певним чином посилюючи ГАМК-ергічні процеси, не впливає на стимуляцію метаболічних ГАМК_B-рецепторів, оскільки за результатами попередніх досліджень не погіршує показники тесту обертового стрижня та, відповідно, не знижує тону м'язів і координацію рухів, на противагу агоністам цих рецепторів, наприклад, баклофену, який є центральним міорелаксантом [13].

Отже, потенційний антиконвульсант 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон виявляє антагонізм з кофеїном, помірно подовжує пригнічувальний вплив етанолу на ЦНС і не впливає на наркозний ефект тіопенталу натрію.

Висновки

1. Досліджено взаємодію потенційного антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з речовинами стимулювальної (кофеїнбензоат натрію) та пригнічувальної (тіопентал натрію й етанол) дії на ЦНС.
2. Виявлено антагонізм 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону щодо стимулювального впливу кофеїну-бензоату натрію на ЦНС.
3. Доведено відсутність взаємодії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з тіопенталом натрію та подовження наркозного ефекту етанолу.
4. Результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчення механізму дії перспективного антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону.

1. Epilepsy in adults. R. D. Thijs, R. Surges, T. J. O'Brien, J. W. Sander. *Lancet*. 2019. V. 393 (10172). P. 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
2. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. I. E. Scheffer et al. *Epilepsia*. 2017. V. 58 (4). P. 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
3. Скринінгове дослідження нових похідних тіазолідинону на протисудомну активність. М. В. Міщенко, С. Ю. Штриголь, Р. Б. Лесик та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 6 (123). С. 840–846. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218463>.
4. Міщенко М. В., Штриголь С. Ю. Спектр антиконвульсантної активності та гостра токсичність 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 15, № 6. С. 389–396.
5. Hock F. J. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*; Ed. F. J. Hock. Springer International Publishing, 2016. 4314 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1; под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
7. Zuniga A., & Cunningham C. L. Rewarding and aversive doses of caffeine alter activity but not conditioned place preference induced by ethanol in DBA/2J mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2019. V. 187. P. 172799. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172799>.

8. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. 2nd ed. R. E. Fish, M. J. Brown, P. J. Danneman, A. Z. Karas (eds). New York : Academic Press, 2008. 672 p.
9. Гаврилов І. О., Штриголь С. Ю. Фармакодинамічна взаємодія модифікованого аналога кінцевого фрагмента нейропептиду Y з речовинами, що пригнічують або збуджують центральну нервову систему. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021. № 15 (1). С. 3–9.
10. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б., Маевский Е. И. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая; под ред. А. Н. Миронова. Москва : Гриф и К, 2012. С. 890–940.
11. Психотропні властивості потенційного антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. М. В. Міщенко, С. Ю. Штриголь, Р. Б. Лесик, А. В. Лозинський. *Вісник фармації*. 2021. № 2. С. 96–103.
12. Little H. J. The contribution of electrophysiology to knowledge of the acute and chronic effects of ethanol. *Pharmacol. Ther.* 1999. V. 84. 333–353.
13. Kent C. N., Park C., Lindsley C. W. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS chemical neuroscience*. 2020. V. 11 (12). P. 1740–1755. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00254>.

М. В. Міщенко, С. Ю. Штриголь

Дослідження взаємодії потенційного антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з речовинами стимулювальної та пригнічувальної дії на центральну нервову систему

Мета дослідження – з'ясувати характер взаємодії потенційного антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з речовинами стимулювальної та пригнічувальної дії на центральну нервову систему (ЦНС) і проаналізувати її можливі механізми.

Експеримент проведено на 66 білих нелінійних мишах. Досліджувану сполуку вводили внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг. Взаємодію з кофеїну-бензоатом натрію (20 мг/кг, внутрішньоочеревинно) вивчали в тесті відкритого поля. Для оцінки взаємодії зі сполуками депримувальної дії використано модель етанолового (12,5 % (об/об) внутрішньоочеревинно) та тіопенталового наркозу (70 мг/кг внутрішньоочеревинно), препарат порівняння – пірацетам у дозі 400 мг/кг внутрішньошлунково.

При дослідженні взаємодії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону з кофеїну-бензоатом натрію в стимулювальній дозі виявлено нівелювання збуджувального впливу: на 42,55 % ($p < 0,01$) зменшилася локомоторна активність тварин порівняно з показником групи кофеїну, сума всіх показників тесту знизилася на 33,33 % ($p < 0,05$). На моделі тіопенталового наркозу 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон не потенціював пригнічувальний вплив барбітурату. За дослідження взаємодії з етанолом виявлено достовірно подовження часу перебування тварин у бічному положенні на 23,05 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), що може свідчити про фармакодинамічну взаємодію.

Таким чином, доведено відсутність у 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону потенціувальної взаємодії з барбітуратами, виявлено сприятливий модулювальний вплив на ефект кофеїну. Алкопротекторної активності в досліджуваній сполуці не виявлено, навпаки, вона подовжує наркозний ефект етанолу. Результати свідчать про доцільність подальшого вивчення механізму дії перспективного антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону.

Ключові слова: похідні тіазолідинону, психотропні властивості, протисудомні засоби

М. В. Мищенко, С. Ю. Штриголь

Исследование взаимодействия потенциального антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідинона с веществами стимулирующего и угнетающего действия на центральную нервную систему

Цель исследования – выяснить характер взаимодействия потенциального антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідинона с веществами стимулирующего и угнетающего действия на центральную нервную систему (ЦНС) и проанализировать его возможные механизмы.

Експеримент проведено на 66 білих нелінійних мишах. Исследуемое соединение вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг. Взаимодействие с кофеином-бензоатом натрия (20 мг/кг, внутривентрикулярно) изучали в тесте открытого поля. Для оценки взаимодействия с соединениями депримирующего действия использована модель етанолового (12,5 % (об/об) внутривентрикулярно) и тиопенталового наркоза (70 мг/кг внутривентрикулярно), препарат сравнения – пирацетам в дозе 400 мг/кг внутривентрикулярно.

При исследовании взаимодействия 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідинона с кофеином-бензоатом натрия в стимулирующей дозе обнаружено нивелирование возбуждающего действия: на 42,55 % ($p < 0,01$) снизилась локомоторная активность животных по

сравнению с группой кофеина, сумма всех показателей теста уменьшилась на 33,33 % ($p < 0,05$). На модели тиопенталового наркоза 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинон не потенцировал угнетающее действие наркоза. При исследовании взаимодействия с этанолом обнаружено достоверное удлинение времени пребывания животных в боковом положении на 23,05 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о фармакодинамическом взаимодействии.

Таким образом, доказано отсутствие у 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона потенцированного взаимодействия с барбитуратами, обнаружено благоприятное модулирующее влияние на эффект кофеина. Алкопротекторной активности у исследуемого соединения не обнаружено, наоборот, оно продлевает наркотический эффект этанола. Результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения механизма действия перспективного антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона.

Ключевые слова: производные тиазолидинона, психотропные свойства, противосудорожные препараты

M. V. Mishchenko, S. Yu. Shtrygol

Experimental research of the potential anticonvulsant 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidine in interaction with CNS stimulants and depressants

The aim of the study – to find out possible interactions of a potential anticonvulsant 5 [(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone with CNS stimulants and depressants and to analyze its possible mechanisms of action.

The experiments were performed on 66 white nonlinear mice. The test compound was administered intragastrically at a dose of 100 mg/kg. Interaction with caffeine sodium benzoate (20 mg/kg, intraperitoneally) was studied in an open field test. To assess the interaction with compounds of depressing action, models of ethanol (12.5 %, intraperitoneally) and thiopental-induced anesthesia (70 mg/kg, intraperitoneally) were used. Piracetam was used as a reference drug at a dose of 400 mg/kg intragastrically.

In studying the interaction of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone with caffeine sodium benzoate in a stimulating dose, a decrease in the stimulating effect was found: the locomotor activity of animals decreased by 42.55 % ($p < 0.01$) in comparison with the caffeine group, the sum of all test parameters decreased by 33.33 % ($p < 0.05$). On the thiopental-induced anesthesia model, 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone did not potentiate the inhibitory effect of anesthesia. In studying the interaction with ethanol, a significant lengthening of the time spent by animals in the lateral position was found by 23.05 % compared with the control group ($p < 0.05$), which may indicate a pharmacodynamic interaction.

Thus, the absence of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone potentiated interaction with barbiturates proved. Beneficial modulating influence on effects of caffeine was revealed. No alcohol-protective activity was found in the test compound; on the contrary, it prolongs the anesthetic effect of ethanol. The results highlight the feasibility of further pharmacological studying the mechanism of action of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone.

Key words: thiazolidinone derivatives, psychotropic properties, anticonvulsants

ORCID ID авторів:

Мищенко М. В. (ORCID ID 0000-0003-1564-758 X);

Штриголь С. Ю. (ORCID ID 0000-0001-7257-9048).

Надійшла: 1 жовтня 2021 р.

Прийнята до друку: 26 жовтня 2021 р.

Контактна особа: Мищенко Марія Віталіївна, здобувач наукового ступеня PhD, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: mischmasha@gmail.com