

М. В. Міщенко, С. Ю. Штриголь

Спектр антиконвульсантної активності та гостра токсичність 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: протиепілептичні засоби, похідні тіазолідинону, протисудомна дія, гостра токсичність

Епілепсія – одне з найпоширеніших захворювань центральної нервової системи (ЦНС), яке охоплює близько 70 млн хворих та за відсутності адекватного лікування набуває хронічного перебігу, часто рецидивує та створює низку соціально-економічних проблем [1, 2]. Незважаючи на активний пошук нових протиепілептичних препаратів протягом останніх 25 років, третина хворих страждає на неконтрольовану рефрактерну епілепсію [3]. Тому актуальним залишається пошук нових лікарських засобів з політропним впливом на різні нейрохімічні механізми розвитку судомного синдрому. Перспективними в цьому аспекті є похідні тіазолідинону [5–7]. У нашому попередньому дослідженні [4] проведено скринінг нових похідних тіазолідинону на антиконвульсантну активність на двох базових моделях судом. На пентилентетразоловій моделі, яка базується на антагонізмі до ГАМК_A-рецепторного комплексу, та на моделі максимального електрошоку, що пов'язана з впливом на потенціал-залежні натрієві канали, виявлено сполуку-лідер – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон під лабораторним шифром Les-6222, яка за протисудомною активністю не поступається препаратам порівняння вальпроату

натрію та карбамазепіну й характеризується широким діапазоном ефективних доз. Наступним кроком є з'ясування інших можливих мішеней протисудомної дії, що потребує використання низки відповідних тестуючих речовин, та визначення гострої токсичності перспективної сполуки.

Мета дослідження – з'ясування спектра антиконвульсантної активності 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на моделях судомного синдрому з різним патогенезом для розуміння можливої спрямованості механізмів дії та орієнтовне визначення гострої токсичності цієї сполуки.

Матеріали та методи. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон під лабораторним шифром Les-6222 (рисунок) синтезовано у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом професора Р. Б. Лесика.

Спектр антиконвульсантної активності досліджено на моделях судом, які індуковано тіосемікарбазидом,

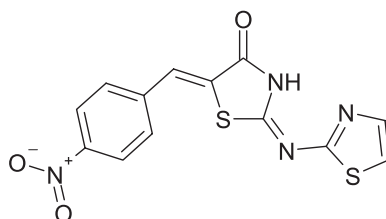


Рисунок. Структурна формула 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (сполука Les-6222)

© Колектив авторів, 2020

стрихніном, пікротоксином, камфорою та кофеїном відповідно до методичних рекомендацій [5–7] на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету.

Досліди виконано на 115 білих нелінійних мишах самцях масою 18–25 г, що утримувались у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету за стандартних умов. Протокол дослідження не суперечить положенням Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Європейської Конвенції щодо захисту тварин, які використовуються з науковою метою (Страсбург, 1986 р.). Для кожної моделі тварин рандомним способом розподілено на три групи: 1 група – контрольна патологія (КП), неліковані судоми; 2 група – тварини, яким вводили прийнятні для даної моделі препарати порівняння; 3 група – тварини, які внутрішньошлунково (в/ш) отримували Les-6222 в ефективній на обох скринінгових моделях дозі 100 мг/кг [4] у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії. У групі КП мишам вводили воду очищену у відповідному об'ємі. Досліджувану сполуку та препарати порівняння тварини отримували за 30 хв до ін'єкції конвульсанта. Тіосемікарбазид (Sigma, США) вводили в дозі 25 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) у вигляді водного розчину, стрихнін (Sigma, США) – у дозі 1,2 мг/кг підшкірно (п/ш) у вигляді водного розчину, пікротоксин (Sigma, США) – 3 мг/кг п/ш у вигляді водного розчину, кофеїн (Кофеїн-бензоат натрію, Дарниця, Україна) – 650 мг/кг в/о у вигляді водного розчину, камфору (Sigma, США) – 1000 мг/кг в/о у вигляді олійного розчину [8, 10]. Як

препарат порівняння на моделях тіосемікарбазидних, пікротоксинових і камфорних судом використано вальпроат натрію (Депакін, Санофі-Авентіс, Франція) у дозі 300 мг/кг в/ш. Як специфічний агоніст на моделі стрихнінових судом використано водний розчин гліцину (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг в/о, а на моделі кофеїн-індукованих судом – агоніста денозинових рецепторів інозин (Рибоксин, Артеріум, Україна) у дозі 1000 мг/кг в/о [8, 10, 11].

Кожну мишу вміщували в окремий прозорий пластиковий циліндричний контейнер об'ємом 5 л і безперервно спостерігали за твариною протягом 60 хв. Антиконвульсантну активність оцінювали за такими показниками: тривалість латентного періоду судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину, відсоток мишей у групі окремо з клонічними та тонічними судомами, тяжкість судом у балах (1 бал – поодинокое 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 [9–11].

Гостру токсичність сполуки-лідера визначали експрес-методом Т. В. Пастушенко за одноразового введення в дозі 5000 мг/кг в/ш трьом тваринам. Загальний стан тварин оцінювали через 30 хв, 1, 3, 6, 12 і 24 год, а також щодня впродовж 14 діб [12].

Для статистичної обробки використовували t-критерій Ст'юдента за умов нормального розподілу, за його відсутності – U-критерій Манна-Вітні. Результати в альтернативній формі оцінювали з використання кутового перетворення

Фішера (φ*). Аналіз проводили з використанням програми Statistica 13.5. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [13].

Результати та їх обговорення. Результати дослідження впливу сполуки Les-6222 на судомний синдром, який викликаний різними хемоконвульсантами, наведено в таблиці.

На моделі пікротоксинових судом, механізм яких полягає в блокуванні хлорних каналів ГАМК-барбітурат-бензодіазепінового комплексу [14], сполука Les-6222, впливаючи на всі досліджувані показники, виявила виразну активність, за якою не поступалася референс-препарату вальпроату натрію. На тлі застосування препарату порівняння латентний період збільшився на 37,88 %, більш ніж удвічі скоротилася кількість судом на 1 тварину, на 66,67 % зменшилася частка тварин з тонічними судомами, тяжкість пароксизмів зменшилася на 2,06 бала, а тривалість судомного періоду – у 2,36 разу. Вальпроат натрію забезпечив абсолютний захисний ефект проти летальності. Досліджувана сполука порівняно з групою КП (пікротоксин) подовжувала латентний період настання судом на 64,98 %, на 50,55 % зменшувала кількість пароксизмів на 1 тварину, на 66,67 % – частку мишей з тонічними судомами, на 1,47 бала – тяжкість судом; тривалість судомного періоду скорочувала в 3,29 разу, а летальність – з 69,23 до 25,0 %.

На підставі цих даних, виходячи з механізму пікротоксинових судом, можливо припустити прямий стимулювальний вплив сполуки Les-6222 на ГАМК_A-рецепторний комплекс за рахунок протидії блокаді хлорного каналу.

Механізм тіосемікарбазидних судом полягає в інгібуванні глутаматдекарбоксілази зі збільшенням концентрації глутамату та порушенням утворення ГАМК [15]. На цій моделі сполука

Таблиця
Спектр протисудомної активності 5-[I(Z)]-(4-нітробензиліден)]-2-(міазол-2-ілміно)-4-міазолідинону (Les-6222), $M \pm m$

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	Відсоток мишей з судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Судоми, що їх індуковано пікротоксином										
Контрольна патологія (пікротоксин)	13	3	12,62 ± 1,07	3,62 ± 0,47	100	100	5,39 ± 0,27	19,85 ± 2,63	34,13 ± 2,10	69,23
Вальпроат натрію	6	300	17,40 ± 1,61*	1,50 ± 0,22**	100	33,33**	3,33 ± 0,21**	8,40 ± 3,74*	-	0**
Les-6222	12	100	20,82 ± 2,48**	1,83 ± 0,27**	100	33,33**	3,92 ± 0,40**	6,04 ± 2,24**	25,42 ± 3,67	25,00**

Продовження таблиці

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	Відсоток мишей з судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
					клонічні	тонічні				
Судоми, що їх індуковано тіосемікарбазидом										
Контрольна патологія (тіосемікарбазид)	6	25	66,89 ± 9,26	2,33 ± 0,33	100	100	6,0 ± 0	27,71 ± 8,87	94,56 ± 17,52	100
Вальпроат натрію	6	300	160,81 ± 38,73*	1,83 ± 0,48	83,33	50,00**	3,83 ± 0,95*	28,10 ± 16,29	96,68 ± 1,01	33,33**
Les-6222	6	100	63,26 ± 4,72#	2,17 ± 0,31	100	100 #	6,0 ± 0#	15,94 ± 4,26	79,20 ± 3,98#	100#
Судоми, що їх індуковано стрихніном										
Контрольна патологія (стрихнін)	9	1,2	3,48 ± 0,36	1,0 ± 0	100	100	6,0 ± 0	0,16 ± 0,02	3,64 ± 0,38	100
Гліцин	6	100	3,73 ± 0,28	1,0 ± 0	100	100	6,0 ± 0	0,53 ± 0,33	4,26 ± 0,35	100
Les-6222	11	100	4,80 ± 0,35**	1,0 ± 0	100	100	6,0 ± 0	0,44 ± 0,10*	5,33 ± 0,42**	100
Судоми, що їх індуковано кофеїном										
Контрольна патологія (кофеїн)	6	650	8,23 ± 3,53	2,50 ± 0,96	100	100	6,0 ± 0,0	9,58 ± 5,80	51,23 ± 39,46	100
Інозин	6	1000	59,08 ± 21,45*	0,83 ± 0,31	66,67*	50,0**	3,50 ± 1,20	0,50 ± 0,36	16,46 ± 9,52	50,0**
Les-6222	6	100	47,97 ± 23,27	0,83 ± 0,31	66,67*	50,0**	3,50 ± 1,20	1,98 ± 1,91*	17,67 ± 9,03	50,0**
Судоми, що їх індуковано камфорою										
Контрольна патологія (камфора)	7	1000	7,39 ± 2,30	3,71 ± 1,13	100	85,71	5,57 ± 0,43	32,53 ± 14,45	43,13 ± 16,47	85,71
Вальпроат натрію	6	300	12,11 ± 3,08	5,0 ± 1,29	100	66,67	4,50 ± 0,56	30,62 ± 9,19	33,49 ± 8,26	33,33*
Les-6222	6	100	13,91 ± 3,88	3,83 ± 0,87	100	100	5,33 ± 0,42	20,86 ± 6,03	27,52 ± 2,97	66,67

Примітка. Статистично значущі відмінності з відповідною групою КТ: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; із відповідною групою препарату порівняння: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$.

Les-6222 не вплинула на перебіг пароксизмів. У той самий час препарат порівняння вальпроат натрію статистично значуще порівняно з групою КП (тіосемікарбазид) подовжував латентний період судом у 2,04 разу, удвічі зменшував частку тварин з тонічними судомами, знижував тяжкість судом на 2,17 балу та скорочував летальність на 2/3. Таким чином, антиглутаматних властивостей у досліджуваної сполуки не виявлено.

Жорстку модель стрихнінових судом використано з метою визначення наявності гліцинергічних властивостей [16] у досліджуваної сполуки. Ця модель викликає тонічну екстензію та швидку загибель 100 % тварин. Сполука Les-6222 виявила антагонізм до стрихніну, достовірно подовжуючи латентний період на 37,93 %, тривалість життя тварин до загибелі – у 1,46 разу, уповільнюючи розвиток пароксизмів, оскільки тривалість судомного періоду подовжувалася в 2,75 разу порівняно з групою КП (стрихнін). Гліцин достовірно не впливав на перебіг судом, лише тенденційно збільшуючи латентний час їхнього настання, тривалість судомного періоду та час до загибелі. Таким чином, отримані результати доводять, що сполуці Les-6222 притаманна помірна гліцинергічна дія [16].

Модель кофеїн-індукованих судом обрано з метою дослідження участі пуринергічної системи в механізмі дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону, оскільки кофеїн є антагоністом аденозинових рецепторів [17]. На цій моделі сполука Les-6222 виявила виразний протисудомний ефект, за виразністю зіставлюваний з дією агоніста аденозинових рецепторів інозину. Антиконвульсанта активність виявлялася зменшенням частки тварин з клонічними судомами на 33,33 % ($p <$

0,05) та тонічними – на 50 % ($p <$ 0,01), за рахунок протидії найнебезпечнішій тонічній екстензії летальність знизилася на 50 % ($p <$ 0,01) і в групі інозину, і в групі сполуки Les-6222. У групі препарату порівняння достовірно ($p <$ 0,05) у 7,17 разу подовжився латентний період пароксизмів. У групі досліджуваної сполуки статистично значуще порівняно з групою КП (кофеїн) скоротилася тривалість судомного періоду в 4,84 разу, що корелює з тенденцією до зменшення кількості судом на 1 тварину. Результати дослідження на моделі кофеїнових судом свідчать про можливий механізм дії сполуки Les-6222, який пов'язано з впливом на центральні аденозинові рецептори.

Камфорна модель судом дозволяє виявити можливий вплив на обмін моноамінів у ЦНС [18]. На цій моделі ані вальпроат натрію, ані сполука Les-6222 не спричинили виразного антиконвульсанта ефекту. Препарат порівняння статистично значуще впливав лише на один показник – знижував летальність тварин на 52,38 %. Досліджувана сполука тенденційно подовжувала латентний період судом на 88,2 % і зменшувала летальність на 19,04 %. Отже, сполука Les-6222, вочевидь, суттєво не впливає на моноамінергічну нейротрансмісію в ЦНС.

Підсумовуючи можливі механізми антиконвульсанта дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону, варто відзначити його стимулювальний вплив на ГАМК-ергічні гальмівні процеси. Це підтверджується антагонізмом до пентилентетразолу за результатами попередніх досліджень [4] та, імовірно, протидією блокаді хлорного каналу ГАМК_A-комплексу пікротоксином. Також на підставі виразної антиконвульсанта активності на моделі кофеїнових судом логічно припустити посилення

аденозинергічних механізмів із посиленням гальмівних процесів у ЦНС. Гліцинергічна дія теж може відігравати певну, але не першорядну роль у впливі на патогенез пароксизмів. Насамкінець, можна вважати важливим пригнічення вольтаж-залежних натрієвих каналів, на яке вказує ефективність сполуки Les-6222 на моделі максимального електрошоку [4]. Загалом ця сполука виявляє антиконвульсантний ефект на 5 із 7 моделей судом, які використано в даному та попередньому [4] дослідженнях.

За визначення гострої токсичності експрес-методом Т. В. Пастушенко після одноразового в/ш введення сполуки Les-6222 у дозі 5000 мг/кг протягом 14 днів спостереження за тваринами не було зареєстровано жодних проявів інтоксикації та летальності. Це свідчить, що досліджувана сполука Les-6222 належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини, оскільки за в/ш введення мишам її LD₅₀ перевищує 5000 мг/кг.

Таким чином, оригінальне похідне тіазолідинону 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон характеризується широким спектром та, відповідно, політропним механізмом антиконвульсантної активності, а також низькою токсичністю, що обґрунтовує перспектив-

ність розробки нового протисудомного препарату на основі цієї сполуки.

Висновки

1. Досліджено спектр протисудомної дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на моделях судом, що їх індуковано тіосемікарбазидом, пікротоксином, стрихніном, кофеїном і камфорою.
2. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон має досить широкий спектр антиконвульсантної активності, виявляючи виразний ефект на моделях пікротоксичних і кофеїнових судом, помірний – на моделі стрихнінових судом. Результати свідчать про сприятливу здатність досліджуваної сполуки впливати на низку різних нейрохімічних ланок патогенезу судомного синдрому.
3. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини, оскільки LD₅₀ > 5000 мг/кг.
4. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон є перспективною сполукою для подальших поглиблених досліджень механізму протисудомної дії та супутніх нейротропних ефектів.

1. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new anti-epileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. Z. Chen et al. *JAMA Neurol.* 2018. № 75. P. 279–286.
2. Ali A. Global Health: Epilepsy. *Seminars in Neurology.* 2018. № 38. P. 191–199. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646947>.
3. Golyala A., Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure.* 2017. № 44. P. 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.022>.
4. Скринінгове дослідження нових похідних тіазолідинону на протисудомну активність. М. В. Міщенко, С. Ю. Штриголь та ін. *Запорізький медичний журнал.* 2020. Т. 22, № 6 (123). С. 840–846.
5. Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. M. Mishchenko, S. Shtrygol', D. Kaminsky, R. Lesyk. *Sci. Pharm.* 2020. № 88 (1). P. 16. <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>.
6. Мироненко С. І., Плінякко О. Р., Лесик Р. Б. Скринінг сполук з протисудомною активністю серед похідних 4-тіазолідинону. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2015. № 4–5. С. 33–38.
7. Патент № 143265, UA, МПК А61К 31/425 (2006.01), C07D 277/00, А61Р 25/08 (2006.01), А61Р 21/02 (2006.01). 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон, що виявляє антиконвульсантну активність. Міщенко М. В., Штриголь С. Ю., Лесик Р. Б. Камінський Д. В. № u 201910680; заявл. 28.10.2019; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14, 2020.

8. Експериментальне визначення спектру протисудомної дії нових похідних піразоло[3,4-d] піримідин-4-ону. Д. П. Каврайський, С. Ю. Штриголь та ін. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2016. № 1. С. 10–17.
9. Hock F. J. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*; Ed. F. J. Hock. Springer International Publishing, 2016. 4314 p.
10. 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.
11. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: методичні рекомендації; під ред. акад. М. Я. Головенка, проф. Л. О. Громова. Київ : ДФЦ МОЗ України, 2003. 46 с.
12. Пастушенко Т. В., Маруший П. Б., Жуков А. А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ. *Гигиена и санитария*. 1985. № 6. С. 46–49.
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва : Практика, 1998. 459 с.
14. GABA_A receptor signalling mechanism revealed by structural pharmacology. S. Masiulis, R. Desai, T. Uchański et al. *Nature*. 2019. С. 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0832-5>.
15. The effect of propoxazepam on development of thiosemicarbazide-induced GABA-deficient seizures in mice. M. Ya. Golovenko et al. *Clinical pharmacy*. 2017. P. 34–40. <http://dx.doi.org/10.24959/cphj.17.1419>.
16. An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors. M. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Rederet et al. *Neurochem. J.* 2017. № 11. P. 302–308. <https://doi.org/10.1134/S1819712417040043>.
17. Caffeine and seizures: A systematic review and quantitative analysis. R. van Koert, P. Bauer, I. Schuitema et al. *Epilepsy&Behavior*. 2018. № 80. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.003>.
18. Noncompetitive inhibition by camphor of nicotinic acetylcholine receptors. T.-J. Park. *Biochem. Pharmacol.* 2001. V. 61. P. 787–793.

М. В. Мищенко, С. Ю. Штриголь

Спектр антиконвульсантної активності та гостра токсичність 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину

Мета дослідження – з'ясувати спектр антиконвульсантної активності 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину на моделях судом із різним патогенезом та орієнтовно визначити гостру токсичність цієї сполуки.

Експеримент проведено на 115 білих нелінійних мишах самцях масою 18–25 г. Нейромедіаторний профіль активності 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину визначали на моделях судом, що індуковані тіосемікарбазидом, стрихніном, пікротоксином, камфорою та кофеїном. Досліджувану сполуку та препарати порівняння вводили внутрішньошлунково за 30 хв до внутрішньоочеревинного (тіосемікарбазид, камфора, кофеїн) або внутрішньошлункового введення (стрихнін, пікротоксин) конвульсанта. Гостру токсичність досліджували за експрес-методом Т. В. Пастушенко.

Дослідження спектра антиконвульсантної дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину виявило помірну активність на моделі стрихнінових судом, що перевершує активність препарату порівняння гліцину. Це свідчить про можливий вплив сполуки на постсинаптичні гліцинові рецептори. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину виявив активність на моделі кофеїнових судом на рівні специфічного агоніста аденозинових рецепторів інозину. Ці результати вказують, що можливий механізм дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину пов'язаний з впливом на аденозинергічні процеси. На моделі пікротоксинових судом досліджувана сполука виявила активність на рівні вальпроату натрію, що може бути пов'язано з протидією блокаді хлорного каналу ГАМК-рецепторів пікротоксином. На моделях судом, що їх індуковано тіосемікарбазидом або камфорою, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину не виявив активності. Досліджувана сполука належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини, оскільки LD₅₀ > 5000 мг/кг.

Таким чином, отримані результати вказують на доцільність подальшого всебічного вивчення 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину як перспективного протисудомного засобу з політропним механізмом дії та низькою токсичністю.

Ключові слова: протіепілептичні засоби, похідні тіазолідину, протисудомна дія, гостра токсичність

М. В. Мищенко, С. Ю. Штриголь

Спектр антиконвульсантної активності и острая токсичность 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину

Цель исследования – изучить спектр антиконвульсантной активности 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідину на моделях судорог с различным патогенезом и ориентировочно определить острую токсичность этого соединения.

Експеримент проведено на 115 білих нелінійних мишах самцях масою 18–25 г. Нейромедіаторний профіль активності 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідінона визначали на моделях судом, індукованих тиосемікарбазидом, стрихніном, пікротоксином, камфорою і кофеїном. Досліджуване сполучення і препарати порівняння вводили внутрішньочеревно за 30 хв до внутрішньочеревної (тиосемікарбазид, камфора, кофеїн) або внутрішньочеревної введення (стрихнін, пікротоксин) конвульсанта. Острую токсичність досліджували по експрес-методу Т. В. Пастушенка.

При дослідженні спектра антиконвульсантного дієвості 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідінон проявив помірну активність на моделі стрихнінових судом, котра перевищила активність препарату порівняння гліцину. Це свідчить про можливість впливу сполучення на постсинаптичні гліцинові рецептори. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідінон проявив активність на моделі кофеїнових судом на рівні специфічного агоніста аденозинових рецепторів інозину. Ці результати вказують, що можливий механізм дієвості 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідінона пов'язаний з впливом на аденозінергічні процеси. На моделі пікротоксичних судом досліджуване сполучення проявило активність на рівні вальпроату натрію, що може бути пов'язано з протидією блокує хлорного каналу ГАМК-рецепторів пікротоксином. На моделях судом, індукованих тиосемікарбазидом або камфорою, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідінон не проявив активності. Досліджуване сполучення належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини, оскільки $LD_{50} > 5000$ мг / кг.

Таким чином, отримані результати вказують на доцільність подальшого всебічного вивчення 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-илиміно)-4-тіазолідінона як перспективного протисудорожного засобу з політропним механізмом дієвості і низькою токсичністю.

Ключові слова: протиепілептичні засоби, похідні тіазолідінона, протисудорожне дієвості, гостра токсичність

M. V. Mishchenko, S. Yu. Shtrygol'

The range of anticonvulsant action and acute toxicity of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone

The aim was to study the range of anticonvulsant action of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone in experimental models of seizures with different pathogenesis and determine acute toxicity of this compound.

The experiments were performed on 115 white nonlinear male mice weighing 18–25 g. The neurotransmitter activity profile of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylamino)-4-thiazolidinone was determined in seizure models induced by thiosemicarbazide, strychnine, picrotoxin, camphor and caffeine. The test compound and reference drugs were administered intragastrically 30 min before intraperitoneal (thiosemicarbazide, camphor, caffeine) or intragastric administration (strychnine, picrotoxin) of the convulsant. Acute toxicity was determined by the express method of T. V. Pastushenko.

Pharmacological analysis has showed that 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylamino)-4-thiazolidinone demonstrates moderate activity in the strychnine seizure model, which effect is exceeded the activity of glycine. This shows the possible effect of test compound on postsynaptic glycine receptors. It was found that 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylamino)-4-thiazolidinone demonstrated activity in caffeine-induced seizure model at the level of specific adenosine receptor agonist inosine. The results indicate a possible mechanism affecting adenosinergic processes. In the picrotoxin seizure model, the test compound was active at the level of sodium valproate, which may be associated with the antagonism of the blockade of the GABA receptor channel. In seizure models induced by thiosemicarbazide and camphor 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylamino)-4-thiazolidinone had not showed anticonvulsant effect. The test compound belongs to the V class of toxicity – practically non-toxic substances, since $LD_{50} > 5000$ mg/kg.

Thus, the results obtained indicate the feasibility of further pharmacological studies of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylamino)-4-thiazolidinone as a promising anticonvulsant with a polytropic mechanism of action and low toxicity.

Key words: antiepileptic drugs, thiazolidinone derivatives, anticonvulsant action, acute toxicity

Надійшла: 18 листопада 2020 р.

Прийнята до друку: 2 грудня 2020 р.

Контактна особа: Міщенко Марія Віталіївна, аспірант, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків, 61003. Електронна пошта: mischmasha@gmail.com