

Скринінгове дослідження нових похідних тiazолідинону на протисудомну активність

М. В. Міщенко¹, С. Ю. Штриголь^{1*}, Р. Б. Лесик²,
А. В. Лозинський², С. М. Голота²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
протиепілептичні засоби, епілепсія, похідні тiazолідинону.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 840-846

*E-mail:
shtrygol@ukr.net

Актуальним є пошук нових протиепілептичних лікарських засобів, які б мали більшу широту терапевтичної дії та водночас менше побічних реакцій. Тiazолідинони – перспективний клас для розроблення нових антиконвульсантів.

Мета роботи – здійснити скринінгове дослідження нових похідних тiazолідинону на протисудомну активність на моделях судом, що спричинені пентилентетразолом і максимальним електрошоком, проаналізувати зв'язок «структура – активність», виявити сполуку-лідера, дослідити дозозалежність її дії.

Матеріали та методи. Використали базові скринінгові моделі пентилентетразолових і спричинених максимальним електрошоком судом у мишей.

Досліджували 9 оригінальних похідних тiazолідинону (100 мг/кг) та референс-препарати вальпроат натрію (300 мг/кг), карбамазепін (40 мг/кг) вводили внутрішньошлунково за 30 хв до підшкірного введення пентилентетразолу (90 мг/кг) або індукції максимального електрошоку з силою струму 50 мА та частотою 50 Гц протягом 0,2 с.

Для вивчення дозозалежності сполуку-лідера вводили в широкому діапазоні доз 25–150 мг/кг внутрішньошлунково.

Результати. З 9 сполук, які дослідили, 3 не вплинули на перебіг експериментальних судом, 2 мали проконвульсивний, 4 – протисудомний ефект. Визначили сполуку-лідера – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-іліміно)-4-tiazолідинон під лабораторним шифром Les-6222, що показала найвиразніші антиконвульсантні властивості.

Проаналізували взаємозв'язок «структура – протисудомна активність» у ряду похідних тiazолідинону. На двох моделях судом дослідили дозозалежність антиконвульсантного ефекту 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-іліміно)-4-tiazолідинону, визначили найефективнішу дозу – 100 мг/кг.

Висновки. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-іліміно)-4-tiazолідинон – перспективна сполука для поглиблених досліджень на протисудомну та супутні види фармакологічної активності для розроблення нового оригінального антиконвульсанта.

Key words:
antiepileptic drugs, epilepsy, thiazolidinone derivatives.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (6), 840-846

Screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity

M. V. Mishchenko, S. Yu. Shtrygol, R. B. Lesyk, A. V. Lozynskyi, S. M. Holota

The search for new antiepileptic drugs that would have greater margins of safety and fewer adverse effects is relevant. Thiazolidinone are a promising class for the development of new anticonvulsants.

Aim. To conduct a screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity on a seizure model induced by pentylenetetrazole and maximal electroshock; to analyze the structure – activity relationship; to reveal a lead-compound and investigate its dose-dependent manner.

Materials and methods. Basic screening seizure models of pentylenetetrazol and maximal electroshock test were used in mice.

The test original 9 thiazolidinone derivatives (100 mg/kg) and the reference drugs of sodium valproate (300 mg/kg), carbamazepine (40 mg/kg) were administered intragastrically 30 minutes before subcutaneous administration of pentylenetetrazol (90 mg/kg) or induction with maximal electroshock by giving a current with strength of 50 mA and frequency of 50 Hz for 0.2 s.

In order to study the dose-dependent manner, the lead-compound was administered intragastrically in doses ranging from 25 mg/kg to 150 mg/kg.

Results. A total of 9 compounds were studied, of which 3 did not affect experimental convulsions, 2 showed proconvulsive activity, and 4 had an anticonvulsant effect. The lead-compound 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone was determined under laboratory code Les-6222, which exhibited the highest anticonvulsant properties.

The “structure–anticonvulsant activity” relationship in a series of thiazolidinone derivatives was analyzed. The dose-dependent manner of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone anticonvulsant effect was studied using 2 seizure models, and the most effective dose of 100 mg / kg was identified.

Conclusions. 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylamino)-4-thiazolidinone is a promising compound for in-depth studies on anticonvulsant and related pharmacological activities in order to develop new original anticonvulsants.

Скрининговое исследование новых производных тиазолидинона на противосудорожную активность

М. В. Мищенко, С. Ю. Штрыголь, Р. Б. Лесык, А. В. Лозинский, С. Н. Голота

Актуален поиск новых противосудорожных лекарственных средств, которые обладали бы большей широтой терапевтического действия и одновременно меньшим количеством побочных эффектов. Тиазолидиноны – перспективный класс для разработки новых антиконвульсантов.

Цель работы – провести скрининговое исследование новых производных тиазолидинона на противосудорожную активность на моделях судорог, вызванных пентилентетразолом и максимальным электрошоком, проанализировать связь «структура – активность», установить соединение-лидер и исследовать дозозависимость его действия.

Материалы и методы. Использованы базовые скрининговые модели пентилентетразоловых и вызванных максимальным электрошоком судорог у мышей. Исследуемые 9 оригинальных производных тиазолидинона (100 мг/кг) и референс-препараты вальпроат натрия (300 мг/кг), карбамазепин (40 мг/кг) вводили внутривенно за 30 мин до подкожного введения пентилентетразола (90 мг/кг) или индукции максимальным электрошоком с силой тока 50 мА и частотой 50 Гц в течение 0,2 с. Для изучения дозозависимости соединения-лидера вводили в широком диапазоне доз 25–150 мг/кг внутривенно.

Результаты. Из 9 исследованных соединений 3 не повлияли на течение экспериментальных судорог, 2 оказали проконвульсивный, 4 – противосудорожный эффект. Определено соединение-лидер – 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинон под лабораторным шифром Les-6222, которое проявило наиболее выраженные антиконвульсантные свойства. Проанализирована взаимосвязь «структура – противосудорожная активность» в ряду производных тиазолидинона. На 2 моделях судорог исследована дозозависимость антиконвульсантного эффекта 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона и определена наиболее эффективная доза – 100 мг/кг.

Выводы. 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинон – перспективное соединение для углубленных исследований на противосудорожную и сопутствующие виды фармакологической активности для разработки нового оригинального антиконвульсанта.

Ключевые слова:

противо-эпилептические средства, эпилепсия, производные тиазолидинона.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 840-846

Епілепсія – одне з найпоширеніших неврологічних захворювань, що діагностоване в понад 70 мільйонів людей у світі. Воно характеризується стійкою схильністю до виникнення спонтанних епілептичних нападів і має численні негативні нейробіологічні, когнітивні, психосоціальні наслідки [1].

Нині є чимало протисудомних препаратів, які здебільшого треба приймати протягом усього життя, але з часом, а інколи й відразу розвивається зниження чутливості до них або повна толерантність. Приблизно третина пацієнтів мають фармакорезистентну форму епілепсії [2,3]. Тому пошук нових потенційних антиконвульсантів не припиняється. Перспективними є похідні тиазолидинону, для яких встановлений широкий спектр нейротропних фармакологічних ефектів, зокрема антиконвульсантні [4–11].

На підставі результатів дослідження 246 похідних 4-тиазолидинону на моделях пентилентетразолових (PTZ) судом і максимального електрошоку (МЕШ) обґрунтовано пошук нових антиконвульсантів у цьому ряді на підставі аналізу «структура – активність» [12]. До такого пошуку серед похідних 4-азолідонону спонукають і відомі протисудомні властивості дифенілгідантоїну, що має елементи структурної схожості з цими сполуками. Синтез нових сполук ряду тиазолидинону триває. Так, у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького отримали 9 оригінальних похідних.

Мета роботи

Здійснити скринингове дослідження нових похідних тиазолидинону на протисудомну активність на моделях судом, що спричинені PTZ і МЕШ, проаналізувати зв'язок «структура – активність», визначити сполуку-лідера, дослідити дозозалежність її дії.

Матеріали і методи дослідження

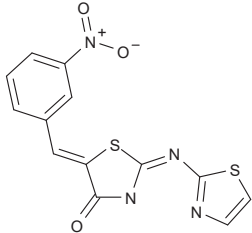
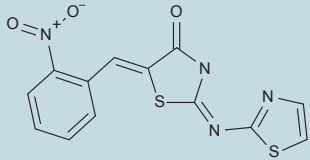
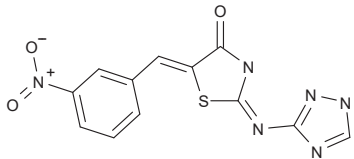
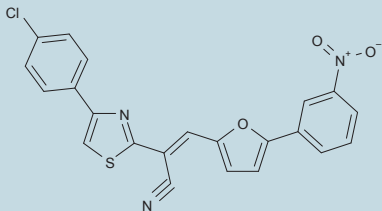
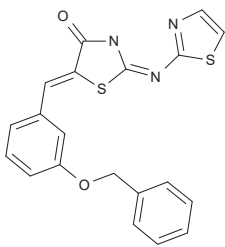
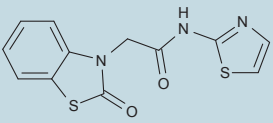
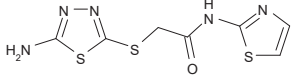
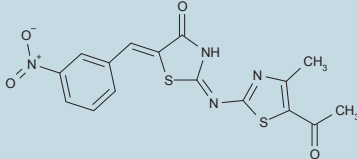
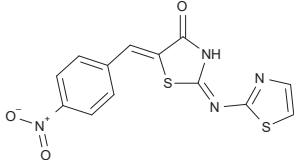
Дослідження виконали на білих нелінійних мишах обох статей масою 18–23 г (201 особина). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води, при постійній вологості та температурному режимі +22–23 °С у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Протокол дослідження не суперечить положенням Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директиви Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, які використовуються для наукових цілей (2010 р.). Експерименти виконали на базі навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету.

Похідні тиазолидинону (табл. 1) синтезували на кафедрі фармацевтичної, органічної, біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом професора Р. Б. Лесика.

Антиконвульсантні властивості сполук вивчали на базових скринингових моделях судом із різним патогенезом, що спричинені PTZ і МЕШ, згідно з методичними рекомендаціями [13,14]. Скринингові дослідження виконали у два етапи. Перший передбачав дослідження 9 нових синтезованих сполук на моделі PTZ, на другому етапі на моделі МЕШ дослідили тільки 2 сполуки-лідери для розуміння можливої політропності механізмів їхньої дії з огляду на патогенетичні відмінності моделей. Тварин рандомізували на групи: 1 – контрольна патологія (КП, неліковані судоми), 2 група – тварини з модельними судомами, які отримували препарат порівняння, решта груп – тварини із судомами, яким вводили досліджувані сполуки.

Сполуки вводили одноразово внутрішньовенно (в/ш) у дозі 100 мг/кг у вигляді стабілізованої твіном-80

Таблица 1. Нові похідні тiazолідинону

Лабораторний шифр	Структурна формула	Mm	Брутто формула
Les-1628		332,36	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂
Les-6180		332,36	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂
Les-6187		316,30	C ₁₂ H ₈ N ₆ O ₃ S
Les-2518		433,87	C ₂₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S
Les-3436		393,48	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂
Les-3296		291,35	C ₁₂ H ₈ N ₃ O ₂ S ₂
Les-3817		273,35	C ₇ H ₇ N ₅ OS ₃
Les-6223		388,43	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₂
Les-6222		332,36	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂

суспензії за 30 хв до індукції судом. Цю дозу обрали на підставі її ефективності, що встановлена під час дослідження інших похідних тiazолідинону [11,12].

У PTZ-тесті, коли судомі виникають шляхом пригнічення ГАМК_A-рецепторного комплексу [13], як препарат порівняння використали вальпроат натрію (Депакін, Санофі-Авентіс, Франція) в/ш у дозі 300 мг/кг [13,14] у вигляді сиропу для перорального застосування. У групі КП тварини отримували в/ш воду очищену у відповідному об'ємі, після чого через 30 хв вводили PTZ (Коразол, Sigma, США) у вигляді водного розчину в дозі 90 мг/кг підшкірно (п/ш). Кожну мишу вміщували в окремий прозорий пластиковий циліндричний контейнер об'ємом 5 л і безперервно спостерігали за твариною протягом 60 хв. Протисудомну активність сполук оцінювали за показниками: тривалість латентного періоду судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину, % мишей у групі окремо з клонічними та тонічними судомі, тяжкість судом у балах (1 бал – поодинокі здригання, 2 – «манежний» біг, 3 – клонічні судомі, 4 – клоніко-тонічні судомі, 5 – тонічна екстензія, 6 балів – тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі, летальність. Якщо судомі не виникали протягом 1 год, вважали, що латентний період становить 60 хв [13].

Тест МЕШ використовують для дослідження здатності субстанцій запобігати генералізації судомного нападу та парціальних пароксизмів. Електричний струм, проходячи через корнеальні електроди, вибірково впливає на структури з найменшим порогом збудливості (гіпокамп, лімбічна система, гіпоталамус). Здатність препарату запобігати судомам під впливом електрошоку пов'язана з його властивістю гальмувати поширення імпульсу нервовою тканиною. Тварин піддавали впливу МЕШ із силою струму 50 мА та з частотою 50 Гц протягом 0,2 с через 30 хв після введення досліджуваних субстанцій [13]. Сполуки вводили у вигляді тонкої суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 100 мг/кг в/ш, а рекомендований для цієї моделі препарат порівняння карбамазепін (Фінлепсин, TEVA, Ізраїль/Польща) – в/ш у дозі 40 мг/кг у вигляді водної суспензії, що стабілізована твіном-80 [11,13]. Оскільки для моделі МЕШ типове бічне положення тварин із відсутністю рухомості після судомного нападу, для тварин, які вижили, реєстрували також час виходу з бічного положення та відновлення рухової активності.

Під час дослідження дозозалежності антиконвульсантного ефекту на моделі PTZ-індукованих судом сполуку-лідер вводили в широкому діапазоні доз (25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг в/ш) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії.

Статистичне опрацювання даних здійснили з використанням комп'ютерної програми Statistica 10.0, розраховуючи середнє значення та його стандартну похибку. Вірогідність відмінностей між групами оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) у разі нормального розподілу та за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) при розподілі, що відрізняється від нормального. Результати, зареєстровані в альтернативній формі, оцінювали з використанням кутового перетворення Фішера (φ).

Результати

На першому етапі скринінгу на моделі судом, що індуковані PTZ, дослідили 9 сполук (табл. 2). Препарат порівняння вальпроат натрію показав характерний антагонізм щодо PTZ. На тлі його застосування вірогідно ($p < 0,05$) зменшувалася кількість тварин із клонічними судомами на 16,67 %, тяжкість судом знизилася в 1,34 раза, летальність зменшилася на 43,75 %.

Три сполуки – Les-6187, Les-3296 та Les-3817 – не вплинули на жоден показник експериментальних судом. Сполуки Les-2518 і Les-3436 мали проконвульсантний ефект, збільшуючи тяжкість судом до летальної тонічної екстензії та викликаючи загибель 100 % тварин. Дві сполуки – Les-1628 і Les-6223 – характеризувалися слабкою захисною дією, оскільки вірогідно щодо групи К_{PTZ} впливали тільки на один показник. Так, сполука Les-1628 вірогідно ($p < 0,05$) знижувала летальність на 31,25 %, тенденційно зменшувала частку мишей, в яких розвивалися тонічні судоми, скорочувала тривалість судомного періоду. Під впливом сполуки Les-6223 вірогідно ($p < 0,05$) подовжувався латентний період судом у 2,4 раза щодо групи К_{PTZ}. Визначили дві сполуки-лідери – Les-6180 і Les-6222. На тлі дії сполуки Les-6180 вірогідно ($p < 0,05$) на 31,25 % зменшувалася частка тварин із тонічними судомами, хоча кількість судом на одну мишу зросла в 1,52 раза, тяжкість судом вірогідно менша на 20,31 % порівняно з К_{PTZ} ($4,63 \pm 0,53$ бала проти $5,81 \pm 0,19$ бала; $p < 0,05$). Летальність – інтегральний показник захисного протисудомного ефекту – під дією сполуки Les-6180 знизилася на 43,75 %. Сполука-лідер Les-6222 з високою вірогідністю ($p < 0,01$) впливала майже на всі ключові показники антиконвульсантного ефекту. Під її впливом латентний період настання судом подовжився в 6,64 раза ($24,57 \pm 8,94$ хв проти $3,7 \pm 0,46$ хв; $p < 0,05$), зменшилась кількість не тільки тонічних, але й клонічних судом на 38,19 % і 33,33 % відповідно, тяжкість судом зменшилася в 1,69 раза. Виразний захисний ефект сполуки Les-6222 підтверджується зменшенням летальності на 49,31 % ($p < 0,01$) порівняно з К_{PTZ}.

Отже, на першому етапі скринінгу на моделі PTZ виокремили дві сполуки – Les-6180 і Les-6222, – які показали виразний протисудомний ефект.

На другому етапі скринінгу на моделі МЕШ дослідили протисудомні властивості двох лідерів першого етапу – Les-6180, Les-6222 (табл. 2). На цій моделі судоми виникали відразу після електричного розряду, латентний період відсутній. Препарат порівняння карбамазепін (механізм дії якого пов'язаний переважно з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів [11]) показав виразний протисудомний ефект: вірогідно ($p < 0,01$) на 57,14 % зменшував частку тварин із тонічними судомами, статистично значуще ($p < 0,01$) на 2,16 бала знижував тяжкість пароксизмів, у 7,00 раза скорочував тривалість судомного періоду ($0,03 \pm 0,03$ хв проти $0,21 \pm 0,03$ хв, $p < 0,01$) та на 79,53 % ($p < 0,01$) знижував летальність тварин порівняно з К_{МЕШ}.

Досліджувана сполука Les-1628 вірогідно ($p < 0,05$) зменшувала тяжкість судом на 12,73 % щодо групи К_{МЕШ}; це вірогідно ($p < 0,01$) гірше порівняно з карбамазепіном. Летальність на тлі застосування сполуки Les-1628 вірогідно ($p < 0,01$) знижувалася на 36,67 %, а тривалість судомного періоду тенденційно зменшувалася, але вірогідно ($p < 0,05$) гірше, ніж у групі препарату порівняння. Сполука Les-6180 викликала вірогідне ($p < 0,05$) зменшення тяжкості судом на 12,73 %, але вірогідно ($p < 0,01$) не перевершила ефект карбамазепіну. Хоча на тлі застосування сполуки Les-6180 летальність тварин знижувалася ($p < 0,01$) на 53,34 %, тривалість судомного періоду вірогідно ($p < 0,01$) довша, ніж у групі препарату порівняння. Сполука Les-6222 з високим ступенем статистичної значущості ($p < 0,01$) покращувала всі ключові показники захисного протисудомного ефекту та за жодним із них вірогідно не поступалася препарату порівняння карбамазепіну. Щодо К_{МЕШ} сполука Les-6222 статистично ($p < 0,01$) значуще усувала тонічні судоми на 50 %, тяжкість пароксизмів знижувала на 1,73 бала, скорочувала тривалість судомного періоду в 4,2 раза, а також зменшувала загибель експериментальних тварин на 61,62 %. Час виходу мишей із бічного положення – маркер перебігу відновного періоду – тенденційно менший, ніж у групі К_{МЕШ}.

Отже, на підставі результатів першого та другого етапів скринінгу на моделі PTZ- і МЕШ-індукованих судом сполуку Les-6222 обрали як абсолютний лідер. У наступному експерименті дослідили дозозалежність її протисудомного ефекту (табл. 3). У дозі 25 мг/кг сполука Les-6222 статистично значуще вплинула тільки на один показник – знизила кількість судом на 1 тварину у 2,76 раза, а основний показник захисного ефекту – летальність – знижувала тільки тенденційно, але статистично вірогідно гірше, ніж у дозі 100 мг/кг. У дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг і 150 мг/кг сполука Les-6222 статистично вірогідно впливала на усі показники, які аналізували. Найбільше це виявлялось у дозі 50 мг/кг.

Доцільно також визначити дози з найвиразнішою дією на моделі МЕШ (табл. 3). Препарат порівняння карбамазепін мав виразний протисудомний ефект: вірогідно ($p < 0,01$) на 66,67 % зменшував частку тварин із тонічними судомами, статистично вірогідно ($p < 0,05$) на 2,00 бала знижував тяжкість пароксизмів, у 8,22 раза скорочував тривалість судомного періоду ($0,09 \pm 0,09$ хв проти $0,74 \pm 0,38$ хв, $p < 0,05$) та на 66,66 % ($p < 0,01$) знижував летальність порівняно з К_{МЕШ}.

У тесті МЕШ за здатністю запобігати розвитку первинно-генералізованих судом доза сполуки-лідера 50 мг/кг статистично вірогідно поступалася дозі 100 мг/кг. У дозі 100 мг/кг сполука Les-6222 статистично вірогідно зменшувала частку тварин із тонічними судомами на 66,67 %, знижувала тяжкість судом на 2,17 бала, скорочувала тривалість судомного періоду в 8,22 раза порівняно з групою контролю, а також виявляла повний захисний ефект щодо летальності. Отже, надалі для досліджень обрали найефективнішу дозу сполуки-лідера Les-6222 – 100 мг/кг.

Отже, на підставі результатів першого та другого етапів скринінгу на моделі PTZ- і МЕШ-індукованих судом сполуку Les-6222 обрали як абсолютний лідер. У наступному експерименті дослідили дозозалежність її протисудомного ефекту (табл. 3). У дозі 25 мг/кг сполука Les-6222 статистично значуще вплинула тільки на один показник – знизила кількість судом на 1 тварину у 2,76 раза, а основний показник захисного ефекту – летальність – знижувала тільки тенденційно, але статистично вірогідно гірше, ніж у дозі 100 мг/кг. У дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг і 150 мг/кг сполука Les-6222 статистично вірогідно впливала на усі показники, які аналізували. Найбільше це виявлялось у дозі 50 мг/кг.

Обговорення

Як свідчать результати, сполука Les-6222 – абсолютний лідер серед низки оригінальних похідних тіазолідинону, потенційних антиконвульсантів. Вона забезпечує максимальний захисний ефект за інтегральним критерієм – виживаністю тварин – на двох загальноприйнятих скринінгових моделях PTZ- та МЕШ-індукованих судом,

Таблиця 2. Скринінг нових похідних тіазолідинону на протисудомну активність у мишей (M ± m)

Група тварин, доза, n	Латентний період, хв	Кількість судомних нападів на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виходу з бічного положення, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
			клонічними	тонічними					
Модель РТЗ-індукованих судом									
КП _{РТЗ} (90 мг/кг), n = 16	3,70 ± 0,46	1,81 ± 0,19	100	93,75	5,81 ± 0,19	7,10 ± 1,92	–	10,99 ± 2,09	93,75
Вальпроат натрію (300 мг/кг), n = 12	13,12 ± 9,39	2,33 ± 0,67	83,33*	83,33	4,33 ± 0,96*	9,01 ± 2,82	–	15,67 ± 2,41	50,00*
Les-1628 (100 мг/кг), n = 8	3,12 ± 0,99	1,75 ± 0,31	100	75,00	5,00 ± 0,50	4,98 ± 1,99	–	11,09 ± 2,55	62,50*
Les-6180 (100 мг/кг), n = 8	3,66 ± 0,59	2,75 ± 0,37**	100	62,5*	4,63 ± 0,53*	10,96 ± 2,92	–	18,43 ± 4,42	50,00**
Les-6187 (100 мг/кг), n = 6	3,45 ± 0,97	1,67 ± 0,33	100	83,33	5,50 ± 0,50	4,93 ± 2,71	–	6,33 ± 1,13 [#]	83,33
Les-2518 (100 мг/кг), n = 6	2,84 ± 0,97	1,67 ± 0,33	100	100	6,00 ± 0,00	3,06 ± 1,60*	–	5,90 ± 1,76 [#]	100 ^{##}
Les-3436 (100 мг/кг), n = 6	2,51 ± 0,45	2,83 ± 0,54	100	100	6,00 ± 0,00	9,57 ± 2,43	–	12,09 ± 2,35	100 ^{##}
Les-3296 (100 мг/кг), n = 6	4,81 ± 1,12	2,00 ± 0,37	100	66,66	5,00 ± 0,63	5,37 ± 1,53	–	11,14 ± 1,47	66,66
Les-3817 (100 мг/кг), n = 6	4,58 ± 0,66	3,33 ± 0,56*	100	100	5,67 ± 0,33	9,85 ± 2,43	–	13,71 ± 3,39	83,33
Les-6222 (100 мг/кг), n = 9	24,57 ± 8,94**	1,11 ± 0,31	66,67**	55,56**	3,44 ± 0,93**	7,02 ± 2,17	–	14,44 ± 2,99	44,44**
Les-6223 (100 мг/кг), n = 6	8,74 ± 2,53*	1,50 ± 0,22	100	83,33	5,50 ± 0,50	5,01 ± 2,36	–	13,39 ± 2,82	83,33
Модель МЕШ									
КП _{МЕШ} , n = 15	–	1,00 ± 0,00	100	100	5,73 ± 0,18	0,21 ± 0,03	0,41 ± 0,13	0,25 ± 0,02	86,67
Карбамазепін (40 мг/кг), n = 14	–	1,00 ± 0,00	100	42,86 ^{&&}	3,57 ± 0,23 ^{&&}	0,03 ± 0,03 ^{&&}	0,59 ± 0,21	0,35	7,14 ^{&&}
Les-6180 (100 мг/кг), n = 9	–	1,00 ± 0,00	100	100	5,00 ± 0,29 ^{&S;}	0,23 ± 0,06 ^{&S;}	0,86 ± 0,25	0,34 ± 0,04	33,33 ^{&S;}
Les-6222 (100 мг/кг), n = 12	–	1,00 ± 0,00	100	50 ^{&&}	4,00 ± 0,37 ^{&&}	0,05 ± 0,03 ^{&&}	0,39 ± 0,09	0,21 ± 0,02	25,00 ^{&&}

*: p < 0,05; **: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{РТЗ}; #: p < 0,05; ##: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою вальпроату натрію; &: p < 0,05; &&: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{МЕШ}; \$: p < 0,05; \$\$: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою карбамазепіну.

Таблиця 3. Визначення дозозалежності впливу субстанції-лідера Les-6222 на перебіг судом у мишей (M ± m)

Група тварин, доза, n	Латентний період, хв	Кількість судомних нападів на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виходу з бічного положення, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %	
			клонічними	тонічними						
Модель РТЗ-індукованих судом										
КП _{РТЗ} (90 мг/кг), n = 7	4,41 ± 0,94	2,29 ± 0,52	100	85,71	5,57 ± 0,43	9,66 ± 4,34	–	15,44 ± 4,50	85,71	
Вальпроат натрію (300 мг/кг), n = 6	60,00 ± 0,00**	0,00 ± 0,00**	0**	0**	0**	0**	–	–	0**	
Les-6222	(25 мг/кг), n = 6	14,85 ± 9,04 ^{##}	0,83 ± 0,17* ^{##}	83,33 ^{##}	66,67 ^{##}	4,33 ± 0,99 ^{##}	1,87 ± 1,65 ^{##}	–	9,31 ± 2,87	50 ^{##,##}
	(50 мг/кг), n = 6	24,60 ± 11,21* [#]	0,67 ± 0,21* [#]	66,67* [#]	33,33* [#]	2,33 ± 0,76* [#]	0,07 ± 0,02* [#]	–	–	0**
	(100 мг/кг), n = 7	13,11 ± 7,91 ^{##}	1,86 ± 1,03 ^{##}	85,71 ^{##}	42,85* ^{##}	3,29 ± 0,68* ^{##}	5,78 ± 5,40 ^{##}	–	2,34	14,28**
	(150 мг/кг), n = 6	19,15 ± 8,58* ^{##}	0,83 ± 0,17* ^{##}	83,33 ^{##}	33,33* [#]	2,83 ± 0,60* ^{##}	0,08 ± 0,02* ^{##}	–	–	0**
Модель МЕШ										
КП _{МЕШ} , n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	100	5,67 ± 0,33	0,74 ± 0,38	0,2	0,87 ± 0,43	83,33	
Карбамазепін (40 мг/кг), n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	33,33 ^{&&}	3,67 ± 0,49 ^{&}	0,09 ± 0,09 ^{&}	0,56 ± 0,25	0,52	16,67 ^{&&}	
Les-6222	(100 мг/кг), n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	33,33 ^{&&}	3,50 ± 0,34 ^{&&}	0,09 ± 0,09 ^{&}	1,32 ± 0,35	–	0 ^{&&}
	(50 мг/кг), n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	83,33 ^{&}	5,00 ± 0,52	0,36 ± 0,20	1,88 ± 0,04 ^{&}	0,66 ± 0,32	50,00

*: p < 0,05; **: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{РТЗ}; #: p < 0,05; ##: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою вальпроату натрію; φ: p < 0,05; φφ: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою Les-6222 100 мг/кг; &: p < 0,05; &&: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{МЕШ}; \$: p < 0,05; \$\$: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою карбамазепіну.

що відрізняються за патогенетичними механізмами [13,14]. Отже, механізм протисудомної дії може бути пов'язаний і з посиленням ГАМК-ергічних гальмівних процесів у ЦНС, і з пригніченням деполаризації нейронів, що відбувається внаслідок входу іонів Na⁺. Важливо, що сполука Les-6222 не поступається за ефективністю класичним антиконвульсантам вальпроату натрію та карбамазепіну, що є загальноживаними референс-препаратами на моделях РТЗ- і МЕШ-індукованих судом відповідно. Позитивна особливість сполуки, яку дослідили, – стабільність антиконвульсанта ефекту в доволі широкому діапазоні доз 50–150 мг/кг на базовій моделі РТЗ-індукованих судом.

Результати також дають підставу для розуміння закономірностей «структура – антиконвульсанта активність» похідних тіазолідинону, що необхідно для пошуку фармакофорів і цілеспрямованого синтезу високоефек-

тивних сполук. Вирішальним для прояву протисудомної активності є поєднання заміщеного нітрогрупою ариліденового та тіазол-2-ілмінового фрагментів у 4-тіазолідиноному ядрі в положенні С-5 і С-2 відповідно. Рівень протисудомної активності в активних сполуках залежить від розташування нітрогрупи ариліденового фрагменту в ряді *l*-NO₂ > *o*-NO₂ > *m*-NO₂, а також зменшується у разі введення замісників у тіазол-2-ільний фрагмент. Відсутність у структурі сполук поєднання трьох фрагментів нітробензиліден / 4-тіазолідинон / аміно(іміно)тіазол призводить до втрати протисудомної активності або до виразного проконвульсанта ефекту.

Отже, результати досліджень свідчать про доцільність поглибленого вивчення протисудомної активності сполуки-лідера під лабораторним шифром Les-6222 – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-ілміно)-4-тіазолідинону. Так, необхідні дослідження спектра та

механізму антиконвульсантної дії на моделях судом із різним патогенезом, супутніх видів фармакологічної активності. Результати також висвітлюють перспективні напрями цілеспрямованого створення оригінальних антиконвульсантів – похідних тiazолідинону.

Висновки

1. За результатами скринінгу 9 оригінальних похідних тiazолідинону на моделях пентилентетразолових судом і максимального електрошоку визначили дві сполуки-лідери з виразною протисудомною дією, дві сполуки з помірними антиконвульсантними властивостями, три індиферентні сполуки щодо модельних судом, дві сполуки з властивостями проконвульсантів.

2. За результатами скринінгу на обох моделях встановили абсолютного лідера – сполуку Les-6222 – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-ілміно)-4-tiazолідинон.

3. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» дали можливість встановити критичний вплив замісників в ариліденовому та тiazol-2-ілміновому фрагментах 4-tiazолідинового ядра на прояв антиконвульсантної активності.

4. Дослідили дозозалежність антиконвульсантного ефекту сполуки Les-6222. На моделі пентилентетразолових судом вона мала близький за виразністю захисний ефект у діапазоні доз 50–150 мг/кг, на моделі максимального електрошоку повну захисну дію забезпечила доза 100 мг/кг, яку можна вважати найефективнішою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Відомості про авторів:

Мищенко М. В., аспірант каф. фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: [0000-0003-1564-758X](https://orcid.org/0000-0003-1564-758X)

Штриголь С. Ю., д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7257-9048](https://orcid.org/0000-0001-7257-9048)

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3322-0080](https://orcid.org/0000-0002-3322-0080)

Лозинський А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7151-2159](https://orcid.org/0000-0001-7151-2159)

Голота С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9892-437X](https://orcid.org/0000-0002-9892-437X)

Information about authors:

Mishchenko M. V., PhD student of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shtrygol S. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halysky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lozynskiy A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halysky Lviv National Medical University, Ukraine.

Holota S. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halysky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Мищенко М. В., аспирант каф. фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Штриголь С. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и биологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лозинский А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Голота С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Epidemiological profile of epilepsy in low income populations / C. Espinosa-Jovel et al. *Seizure*. 2018. Vol. 56. P. 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>
- [2] Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study / Z. Chen, M. J. Brodie, D. Liew, P. Kwan. *JAMA Neurology*. 2018. Vol. 75. Issue 3. P. 279-286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- [3] Bigelow M. D., Kouzani A. Z. Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2019. Vol. 16. Issue 1. P. 126. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0605-x>
- [4] Synthesis, Biological Activity, and Docking Study of Novel Isatin Coupled Thiazolidin-4-one Derivatives as Anticonvulsants / A. P. Nikalje, A. Ansari, S. Bari, V. Ugale. *Archiv Der Pharmazie*. 2015. Vol. 348. Issue 6. P. 433-445. <https://doi.org/10.1002/ardp.201500020>
- [5] Jangam S. S., Wankhede S. B., Chitlange S. S. Molecular docking, synthesis and anticonvulsant activity of some novel 3-(2-substituted)-4-oxothiazolidine-3-yl)-2-phenylquinazoline-4(3H)-ones. *Research on Chemical Intermediates*. 2018. Vol. 45. Issue 2. P. 471-486. <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3612-9>
- [6] Archana, Saini S. Synthesis and evaluation of some newerthiazolidinonyl substituted quinazolinones as potent anticonvulsant agents. *International Journal of ChemTech Research*. 2018. Vol. 11. Issue 11. P. 09-16. <https://doi.org/10.20902/ijctr.2018.111102>
- [7] Novel 4-thiazolidinone derivatives as agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis and pharmacological evaluation / M. Faizia et al. *EXCLI Journal*. 2017. Vol. 16. P. 52-62. <http://dx.doi.org/10.17179/excli2016-692>
- [8] Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review / S. Kaur Manjal et al. *Bioorganic Chemistry*. 2017. Vol. 75. P. 406-423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
- [9] Pandey A. K. Anticonvulsant activity of novel Schiff bases of thiaziazole derivatives. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2019. Vol. 14. Issue 3. P. 127-128. <https://doi.org/10.3329/bjpp.v14i3.41543>
- [10] Мироненко С. І., Піняжко О. Р., Лесик Р. Б. Скринінг сполук з протисудомною активністю серед похідних 4-tiazолідинону. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 4-5. С. 33-38.
- [11] Тiazолзаміщені похідні 2,4-tiazолідинону, що виявляють антиконвульсантну дію : пат. 137726 Україна / Мищенко М. В., Штриголь С. Ю., Лесик Р. Б., Камінський Д. В. № u201903066 ; заявл. 28.03.19 ; опубл. 11.11.19, бюл. № 21.
- [12] Пошук нових антиконвульсантних агентів в ряду 4-tiazолідинонів та споріднених гетероциклічних систем / С. І. Мироненко та ін.

Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2012. № 1-2. С. 124-131.

- [13] Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed. F. J. Hock. Springer, Cham, 2016. 4314 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
- [14] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова и др. Москва : ЗАО «Гриф и К», 2012. 944 с.

References

- [1] Espinosa-Jovel, C., Toledano, R., Aledo-Serrano, Á., García-Morales, I., & Gil-Nagel, A. (2018). Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*, 56, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>
- [2] Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, 75(3), 279-286. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2017.3949>
- [3] Bigelow, M. D., & Kouzani, A. Z. (2019). Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 16(1), Article 126. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0605-x>
- [4] Nikalje, A. P., Ansari, A., Bari, S., & Ugale, V. (2015). Synthesis, Biological Activity, and Docking Study of Novel Isatin Coupled Thiazolidin-4-one Derivatives as Anticonvulsants. *Archiv Der Pharmazie*, 348(6), 433-445. <https://doi.org/10.1002/ardp.201500020>
- [5] Jangam, S. S., Wankhede, S. B., & Chitlange, S. S. (2018). Molecular docking, synthesis and anticonvulsant activity of some novel 3-(2-substituted)-4-oxothiazolidine-3-yl)-2-phenylquinazoline-4(3H)-ones. *Research on Chemical Intermediates*, 45(2), 471-486. <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3612-9>
- [6] Archana, & Saini, S. (2018). Synthesis and evaluation of some new-erthiazolidinonyl substituted quinazolinones as potent anticonvulsant agents. *International Journal of ChemTech Research*, 11(11), 09-16. <https://doi.org/10.20902/ijctr.2018.111102>
- [7] Faizia, M., Jahania, R., Ebadib, S. A., Tabatabaie, S. A., Rezaeic, E., Lotfalieic, M., Aminid, M., & Almasiradb, A. (2017). Novel 4-thiazolidinone derivatives as agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis and pharmacological evaluation. *EXCLI Journal*, 16, 52-62. <http://dx.doi.org/10.17179/excli2016-692>
- [8] Kaur Manjal, S., Kaur, R., Bhatia, R., Kumar, K., Singh, V., Shankar, R., Kaur, R., & Rawal, R. K. (2017). Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorganic Chemistry*, 75, 406-423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
- [9] Pandey, A. K. (2019). Anticonvulsant activity of novel Schiff bases of thiazazole derivatives. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 14(3), 127-128. <https://doi.org/10.3329/bjp.v14i3.41543>
- [10] Myronenko, S. I., Pinyazhko, O. R., & Lesyk, R. B. (2015). Skryninh spoluk z protysudomnoiu aktyvnistiu sered pokhidnykh 4-tiazolidynonu [Screening of compounds with anticonvulsant activity among 4-thiazolidinone derivatives]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (4-5), 33-38. [in Ukrainian].
- [11] Mishchenko, M. V., Shtrygol, S. Yu., Lesyk, R. B., & Kaminskyi, D. V. (2019). *Tiazolzamishcheni pokhidni 2,4-tiazolidyndionu, shcho vyivliaiut antykonvulsantru diu [Thiazole-substituted 2,4-thiazolidinone derivatives exhibiting anticonvulsant activity]* (Ukraine. Patent No. 137726). Ukraina. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=262912> [in Ukrainian].
- [12] Myronenko, S. I., Kaminskyi, D. V., Nektogayev, I. O., Pinyazko, O. R., & Lesyk, R. B. (2012). Posluk novykh antykonvulsantnykh ahentiv v riadu 4-tiazolidynoniv ta sporidnenykh heterotsyklichnykh system [Search of new anticonvulsant agents among 4-thiazolidinones and related heterocyclic systems]. *Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia*, (1-2), 124-131. [in Ukrainian].
- [13] Hock, F. J. (Ed.). (2016). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
- [14] Mironov, A. N., Bunyatyan, N. D., Vasil'ev, A. N., Verstakova, O. L., Zhuravleva, M. V., Lepakhin, V. K., Korobov, N. V., Merkulov, V. A., Orekhov, S. N., Sakaeva, I. V., Uteshev, D. B., & Yavorskii, A. N. (Eds.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one]*. ZAO «Grif i K». [in Russian].