

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 547.789.1:615.214.21:615.213

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.53>М. В. Міщенко¹, С. Ю. Штриголь¹, А. В. Лозинський², Р. Б. Лесик²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Психотропні властивості потенційного антиконвульсantu 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону

Мета роботи. Визначити спектр психотропних властивостей нової оригінальної сполуки з протисудомною активністю 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на білих нелінійних мишах обох статей масою 20-27 г. Локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність вивчали в тесті відкритого поля, тривожність – у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту, вплив сполуки на депресивну поведінку – у тесті підвішування за хвіст, здатність впливати на пам'ять – у тесті умовної реакції пасивного уникнення, вплив на тонус скелетних м'язів і координацію рухів – у тесті стрижня, що обертається, актопротекторні властивості – у тесті плавання з навантаженням 10 % від маси тварини.

Результати та їх обговорення. Вивчено супутні психотропні ефекти 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону, який у попередніх дослідженнях виявив виразний антиконвульсantний ефект на моделях судом з різним механізмом розвитку. Визначено, що в інтактних мишей 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон у дозі 100 мг/кг за внутрішньошлункового введення не впливає на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність та її вегетативний супровід, на тривожність, депресивну поведінку (на відміну від препарату порівняння класичного антиконвульсantu вальпроату натрію, який виявив про-депресивні властивості), формування пам'ятного сліду. Досліджувана сполука не виявляє негативного впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів, проте статистично достовірно підвищує фізичну витривалість тварин, лише тенденційно поступаючись класичному стимулятору ЦНС кофеїну.

Висновки. Результати проведеного дослідження дозволяють висувати, що 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон у дозі 100 мг/кг можна розглядати як потенційний антиконвульсant без супутніх психотропних ефектів з актопротекторними властивостями.

Ключові слова: похідні тіазолідинону; психотропні властивості; протисудомні засоби

M. V. Mishchenko¹, S. Yu. Shtrygol¹, A. V. Lozynskyi², R. B. Lesyk²¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Psychotropic properties of a potential anticonvulsant of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone

Aim. To study the range of psychotropic properties of a new original compound of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone with the anticonvulsant activity.

Materials and methods. Adult nonlinear white mice of both sexes weighing 20-27 g were used in the experiments. The locomotor, exploratory, emotional activities were studied in the open field test. The elevated plus maze was used to study anxiety. The effect of the compound on depressive behavior was studied by the tail suspension test. The passive avoidance test was used to study memory. The influence of the compound on the skeletal muscle tone and coordination was studied in the rotarod test. Actoprotective properties were studied in a swimming test with a load of 10 % by weight of the animal.

Results and discussion. In the previous studies, 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone showed a pronounced anticonvulsant effect in seizure models with different pathogenesis. In this study the related psychotropic effects of the test compound were studied. It was found that in intact mice 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone in the dose of 100 mg/kg by intragastrical administration did not affect the locomotor, exploratory, emotional activity and its vegetative support, anxiety, depressive activity (in contrast to the reference drug – a classic anticonvulsant sodium valproate, which showed depressive properties), and memory. The test compound did not have a negative effect on the skeletal muscle tone and coordination, but statistically significantly increased the physical endurance of animals, being only slightly inferior to the classic CNS stimulant caffeine.

Conclusions. Thus, 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone in the dose of 100 mg/kg can be considered as a potential anticonvulsant without related psychotropic effects and with actoprotective properties.

Key words: thiazolidinone derivatives; psychotropic properties; anticonvulsants

М. В. Мищенко¹, С. Ю. Штрыголь¹, А. В. Лозинский², Р. Б. Лесык²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

² Львівський національний медичинський університет імені Данила Галицького, Україна

Психотропні свойства потенціального антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинона

Цель работы. Изучить спектр психотропных свойств нового оригинального соединения с противосудорожной активностью 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинона.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых нелинейных мышцах обоего пола массой 20-27 г. Локомоторную, ориентировочно-исследовательскую, эмоциональную активность изучали в тесте открытого поля, тревожность – в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, влияние соединения на депрессивное поведение – в тесте подвешивания за хвост, способность влиять на память – в тесте условной реакции пассивного избегания, влияние на тонус скелетных мышц и координацию движений – в тесте вращающегося стержня, актопротекторные свойства – в тесте плавания с нагрузкой 10 % от массы животного.

Результаты и их обсуждение. Изучены сопутствующие психотропные эффекты 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинона, который в предыдущих исследованиях выявил выраженный антиконвульсантный эффект на моделях судорог с различным механизмом развития. Установлено, что у интактных мышцей 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон в дозе 100 мг/кг при внутривенном введении не влияет на локомоторную, ориентировочно-исследовательскую, эмоциональную активность и ее вегетативное сопровождение, на тревожность, депрессивное поведение (в отличие от препарата сравнения классического антиконвульсанта вальпроата натрия, который проявил продепрессивные свойства), формирование памятного следа. Исследуемое соединение не оказывает негативного влияния на тонус скелетных мышц и координацию движений, однако статистически достоверно повышает физическую выносливость животных, лишь в виде тенденции уступая классическому стимулятору ЦНС кофеину.

Выводы. Таким образом, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон в дозе 100 мг/кг может рассматриваться как потенциальный антиконвульсант без сопутствующих психотропных эффектов с актопротекторными свойствами.

Ключевые слова: производные тиазолидинона; психотропные свойства; противосудорожные средства

Вступ. Епілепсія – значна медико-соціальна проблема, яка чинить негативний вплив на всі сторони життя хворого та його оточення, формування емоційних розладів [1]. Коморбідні психічні розлади, зокрема депресія або когнітивні труднощі, у разі епілепсії часто трапляються у хворих усіх вікових груп. Їх вважають пов'язаними з певними характеристиками епілепсії, як-от: локалізація епілептогенного вогнища або тип судом [2]. Складнощі викликає питання доцільності додаткової терапії антидепресантами, нейролептиками, безпеки й ефективності поєднання протиепілептичної та психотропної терапії. Фармакотерапія епілепсії з урахуванням її значної тривалості повинна не тільки забезпечувати контроль над нападами судом, а й позитивно впливати на психічні й поведінкові розлади, які передують їм або виникають у міжсудомний період.

Перспективним класом сполук для створення нових антиконвульсантів є тіазолідинони [3]. У попередніх дослідженнях [4] виявлено протисудомну активність оригінальної похідної тіазолідинону – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (лабораторний шифр Les-6222) та досліджено спектр її антиконвульсантної активності [5]. Цю сполуку (рис.) синтезовано у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом професора Р. Б. Лесика. На моделях судом із різним патогенезом досліджено широкий спектр протисудомних властивостей сполуки Les-6222. З огляду на це доцільним видається подальше поглиблене вивчення її супутніх психотропних властивостей.

Мета дослідження – визначити вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на

поведінкові реакції, тривожність, депресивність, пам'ять, тонус м'язів та координацію рухів, а також на фізичну витривалість тварин.

Матеріали та методи. Роботу виконано на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах. Дослідження виконано на 71 білій нелінійній статевозрілій миші обох статей масою 20-27 г. Тварин утримували за стандартних умов у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Досліджувану сполуку вводили тваринам у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії за 30 хв до проведення тесту. Тварини в групі контролю отримували в/ш воду очищену в аналогічному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси тварини).

У тесті відкритого поля вивчали вплив сполуки Les-6222 на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність та її вегетативний супровід протягом 3 хв. Тварин розміщували в центрі поля, реєстрували кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, обстежених отворів, активів грумінгу, фекальних болосів і уринацій [6, 7].

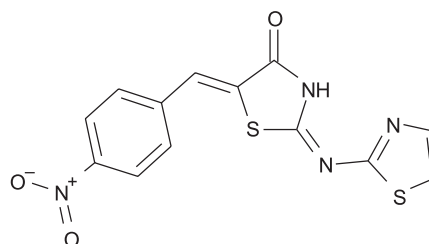


Рис. Хімічна структура 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (сполуки Les-6222)

У тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту з'ясовували вплив сполуки Les-6222 на тривожність. Тварину розміщували на центральному майданчику головою до освітленого рукава. Протягом 5 хв фіксували латентний час входу до темного рукава, час перебування та кількість відвідувань освітлених і темних рукавів, а також вегетативний супровід емоційних реакцій (фекальні болюси та уринації) [6, 7].

В іммобілізаційному тесті підвищування за хвіст вивчали вплив сполуки Les-6222 на депресивну поведінку. Протягом 6 хв реєстрували латентний час нерухомого зависання, кількість актів та тривалість іммобілізації [7].

Вплив сполуки Les-6222 на пам'ять інтактних тварин визначали в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ). Тварин розміщували на освітленому майданчику пристрою та вимірювали латентний час входу в темну камеру, де мишей піддавали електробольовому подразненню електричним струмом силою 0,3-0,6 мА. Через 24 год мишей вдруге розташовували на освітленому майданчику пристрою та реєстрували кількість незавершених спроб і латентний час входу. Тварин, які протягом 3 хв не входили в темну камеру, вважали такими, що досягли критерію навченості [7].

У тесті стрижня, що обертається, оцінювали вплив сполуки Les-6222 на тонус м'язів і координацію рухів. Протягом 5 хв реєстрували кількість тварин, що протягом певних інтервалів часу впали зі стрижня, який обертається зі швидкістю 10 обертів/хв [6, 7].

Вплив сполуки Les-6222 на фізичну витривалість вивчали в тесті примусового плавання з навантаженням. На корінь хвоста мишей прикріплювали вантаж (10 % від маси тіла), після чого тварин поміщали в басейн з водою температури 23-24 °С. Реєстрували час плавання до моменту, доки тварина не могла випірнути з води протягом 10 с [7].

Як препарат порівняння використано класичний антиконвульсант вальпроат натрію з доведеними нормативними властивостями в дозі 300 мг/кг в/ш у вигляді сиропу для орального застосування (Депакін, Sanofi-Aventis, Франція) [3, 11]. У тесті УРПУ використано пірацетам (Пірацетам-Дарниця, Дарниця, Україна)

у дозі 200 мг/кг в/ш як препарат з ноотропними властивостями [8]. У тесті плавання з навантаженням як референс-препарат, для якого характерне посилення фізичної витривалості за рахунок екстреної мобілізації резервних можливостей організму, використано кофеїн-бензоат натрію (Кофеїн-бензоат натрію-Дарниця розчин д/ін. 100 мг/мл, Дарниця, Україна) у дозі 20 мг/кг внутрішньоочередовно [9].

Для статистичного оброблення результатів використовували програму Statistica 12.0. Спершу проводили перевірку на нормальність розподілу, використовуючи метод boxplot, критерії Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Вілка. Якщо в одному з тестів розподіл не був нормальним, гіпотезу про нормальність відхилили. Використовували критерій Краскела-Волліса для множинного порівняння та U-критерій Манна-Вітні для попарного порівняння. Результати наведено у вигляді $Me[Q^{25}; Q^{75}]$. Відмінності вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$ (з урахуванням перерахунку на кількість досліджуваних груп) [10].

Результати та їх обговорення. Результати тесту відкритого поля наведено в табл. 1. Отримані дані свідчать про відсутність статистично достовірного впливу 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку активність та емоційний стан тварин. Проте під дією сполуки Les-6222 рухова активність тенденційно підвищилась у 1,19 раза, сума показників орієнтовно-дослідницької діяльності зменшилась у 1,15 раза, а сума всіх активностей збільшилась на 17,45 %. Однак незначна виразність цих змін і відсутність статистичної значущості свідчать, що за цих умов 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон не виявляє ані седативних, ані стимулювальних властивостей. Вальпроат натрію незначно зменшував проти контролю показники кожного субтесту й суму всіх активностей (на 10,7 %). Статистично значущі відмінності між показниками поведінки мишей у відкритому полі під впливом вальпроату натрію та сполуки Les-6222 відсутні.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що в тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон виявив

Таблиця 1

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на поведінку мишей у тесті відкритого поля, $Me[Q^{25}; Q^{75}]$

Група, кількість тварин	Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	Орієнтовно-дослідницька діяльність			Емоційні реакції та їх вегетативний супровід				Сума всіх активностей
		Стійки	Отвори	Сума	Болюси	Уринації	Грумінг	Сума	
Контроль (n=8)	33,5 [24,5; 41,5]	5 [4; 6]	33 [22,5; 38]	38,5 [28; 45,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,5 [0,5; 2]	1,5 [1; 2,5]	74,5 [56; 86,5]
Вальпроат натрію (n=8)	31 [22,5; 41]	4 [2; 10,5]	24,5 [17,5; 30]	32,5 [21; 43,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,5 [0; 1]	0,5 [0; 1]	66,5 [61; 76,5]
Сполука Les-6222 (n=8)	40 [34,5; 57]	4 [2; 13,5]	23,5 [19,5; 42,5]	33,5 [25; 52]	0,5 [0; 2]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	1 [1; 3]	87,5 [64,5; 100,5]

Таблиця 2

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на тривожність мишей у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту, Me[Q25;Q75]

Група, кількість тварин	Латентний час входу в темну камеру, с	Час перебування		Кількість відвідувань			Вегетативний супровід емоційних реакцій		
		в освітлених рукавах, с	в темних рукавах, с	освітлених рукавів	темних рукавів	центрального майданчика	болюси	уринації	сума
Контроль (n=8)	17 [3,5; 56]	99,5 [73; 160]	200,5 [140; 227]	4,5 [3,5; 6]	5 [4,5; 6,5]	8,5 [7; 11]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0,5]
Вальпроат натрію (n=8)	6 [4,5; 12,5]	49 [12,5; 71]	251 [229; 287,5]	3,5 [1; 5,5]	3 [1; 5,5]	5,5 [1; 10]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0,5]
Сполука Les-6222 (n=8)	33,5 [24; 46] #	126 [77; 154] #	174 [149; 223] #	5 [3; 7,5]	5,5 [3,5; 7,5]	9,5 [5,5; 14]	0,5 [0; 1,5]	0 [0; 1]	1 [0; 2]

Примітка: # – статистично значущі відмінності з показниками групи вальпроату натрію ($p < 0,05$).

слабкий анксиолітичний ефект у вигляді тенденції – його параметри не сягнули статистично значущого рівня. Досліджувана сполука недостовірно щодо контролю подовжувала латентний період входу в темну камеру в 1,97 раза, збільшувала час перебування в освітлених рукавах у 1,27 раза та скорочувала тривалість перебування в темних рукавах у 1,16 раза. Класичний антиконвульсант вальпроат натрію виявив помірний, хоча й недостовірний анксиогенний вплив. Він спричинив скорочення латентного періоду входу в темну камеру щодо показника групи контролю у 2,83 раза, скорочував тривалість перебування тварин в освітлених рукавах у 1,26 раза та пролонгував перебування в темних рукавах у 1,25 раза. Проти ефекту вальпроату натрію сполука Les-6222 достовірно збільшувала латентний час входу мишей у темний відсік і тривалість перебування в освітленому рукаві, зменшуючи час перебування в затемненому.

Результати іммобілізаційного тесту наведено в табл. 3. Вальпроат натрію виявив депресогенний ефект, про що свідчить достовірне подовження тривалості нерухомого зависання на 11,11 %, збільшення кількості актив іммобілізації у 1,5 раза та збільшення середньої тривалості іммобілізації у 2,09 раза проти показників

контролю. Вальпроат натрію призначають у разі біполярних розладів як нормотимічний засіб, проте спектр його нормотимічної дії пов'язаний більшою мірою із запобіганням розвитку маніакальних фаз, ніж депресивних [11]. На тлі застосування 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону достовірних відмінностей з групою контролю не спостерігали. Отже, досліджувана сполука Les-6222 не виявила ані депресивного, ані антидепресивного ефекту.

На моделі УРПУ 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон скорочував вихідний латентний період входу до темної камери в 3,05 раза (табл. 4). Пірацетам впливав на цей показник аналогічно. Це могло б свідчити про анксиогенні властивості пірацетаму та сполуки Les-6222, але пірацетамові вони не притаманні, а у сполуки Les-6222, як зазначено вище, їх не виявлено (див. табл. 2). На формування пам'ятного сліду досліджувана сполука майже не впливала, про що свідчить відсутність достовірних відмінностей з показником групи контролю. Доза пірацетаму 200 мг/кг у нашому досліді виявилась недостатньою для достовірного мнемотропного ефекту – він лише тенденційно збільшив кількість тварин із закріпленим УРПУ.

Таблиця 3

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на депресивну поведінку мишей в іммобілізаційному тесті, Me[Q25;Q75]

Група, кількість тварин	Латентний період, с	Тривалість нерухомого зависання, с	Кількість актив іммобілізації	Середня тривалість іммобілізації, с
Контроль (n=8)	52,5 [37,5; 70,5]	193,5 [131,5; 208,5]	12 [9; 16]	16,21 [7,5; 23,27]
Вальпроат натрію (n=8)	50,5 [44; 60]	215 [205; 246] *	8 [6; 8,5] *	34 [26,78; 34,58] *
Сполука Les-6222 (n=8)	48 [35; 60]	184,5 [176; 203] #	9,5 [7; 12,5]	19,12 [15,68; 27,07] #

Примітка. Статистично значущі відмінності: * – з групою контролю ($p < 0,05$); # – з групою вальпроату натрію ($p < 0,05$).

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на поведінку інтактних мишей у тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), M[Q25;Q75]

Група, кількість тварин	Доза, мг/кг	Латентний період входу до темної камери, с		Кількість мишей, що досягли критерію навченості		Кількість незавершених спроб входу (через 24 год)
		вихідний	через 24 год	абсолютна	%	
Інтактний контроль (n=7)	–	32 [19; 43]	165 [149; 180]	3	42,86	4 [2; 5]
Пірацетам (n=8)	200	12 [9,5; 41]	129,5 [28; 180]	4	50,00	4 [3; 5]
Сполука Les-6222 (n=8)	100	10,5 [8; 13]**	167,5 [34; 180]	4	50,00	4 [1; 4]

Примітка: ** – статистично значущі відмінності з групою контролю ($p < 0,01$).

Результати дослідження впливу 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону та вальпроату натрію на м'язовий тонус і координацію рухів наведено в табл. 5. Отримані дані свідчать про відсутність в обох досліджуваних сполук негативного впливу на тонус скелетних м'язів і координацію рухів (статистично значущі відмінності з показником групи контролю відсутні).

Актопротекторні властивості 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону та препарату порівняння кофеїну-бензоату натрію наведено в табл. 6. Обидві сполуки з високим ступенем достовірності ($p < 0,01$) подовжували плавання тварин з навантаженням: похідна тіазолідинону – у 2,40 раза, а кофеїн-бензоат натрію – у 3,18 раза. Отже, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону притаманна сприятлива властивість підвищувати фізичну витривалість.

Постає закономірне питання про причини відсутності виразного впливу 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на показники поведінкових тестів. Безумовно, відсутність впливу пов'язана з механізмом дії цієї нової сполуки. На нинішньому етапі її дослідження точна й повна характеристика механізму дії не є можливою, але наявні дані фармакологічного аналізу дозволяють зробити деякі обґрунтовані припущення.

З огляду на результати досліджень взаємодії сполуки Les-6222 з різними судомними отрутами [4, 5], механізм дії яких добре відомий, вона може посилювати ГАМК-ергічні (виразний антагонізм з пентилентетразолом, пікротоксином), гліцинергічні (помірний антагонізм зі стрихніном) та аденозинергічні гальмівні процеси (виразний антагонізм з кофеїном).

Також цілком можлива здатність блокувати натрієві канали, про що свідчить ефективність у тесті максимального електрошоку. Результати, викладені в цій статті, дають підставу припустити, що сполука Les-6222, можливо, не є безпосереднім стимулятором іонотропних ГАМК_A-рецепторів, агоністам яких притаманна виразна анксиолітична дія (прикладом є бензодіазепінові транквілізатори, фенібут тощо). Для 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону вона не характерна. Показово, що, наприклад, габапентин – антиконвульсант, який модулює обмін ГАМК, але безпосередньо з ГАМК-рецепторами не зв'язується, а є лігандом $\alpha 2\delta$ -субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів, також не має виразних протитривожних властивостей [12]. Проте інший антиконвульсант прегабалін, структурний аналог ГАМК зі складним механізмом дії, у якому також доведено зв'язування з $\alpha 2\delta$ -субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів і не є типовою стимуляція ГАМК_A-рецепторів, чинить виразну анксиолітичну дію [12]. Ці зіставлення підкреслюють надзвичайну складність психотропних ефектів, механізми яких часто не піддаються вичерпному поясненню. Зроблене на підставі виразного антагонізму з пікротоксином припущення, що сполука Les-6222 може стимулювати ГАМК_A-рецепторний комплекс за рахунок протидії пікротоксин-індукованій блокаді хлорного каналу [5], не суперечить вищенаведеним поясненням: механізм анксиолітичної дії є складним і його окремі ланки інтерферують. Цілком можливо, що сполука Les-6222 впливає на метаболізм ГАМК та/або є алостеричним модулятором ГАМК-рецепторів.

Імовірно, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон, певним чином посилюючи

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на м'язовий тонус та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається

Група, кількість тварин	Кількість мишей, що впали зі стрижня, абс./%			
	до 30 с	до 1хв	до 2 хв	до 5 хв
Контроль (n=8)	2 / 25 %	2 / 25 %	2 / 25 %	2 / 25 %
Вальпроат натрію (n=8)	4 / 50 %	2 / 25 %	1 / 12,5 %	1 / 12,5 %
Сполука Les-6222 (n=8)	2 / 25 %	2 / 25 %	3 / 37,5 %	1 / 12,5 %

Таблиця 6

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на фізичну витривалість мишей у тесті примусового плавання з навантаженням 10% від маси тіла, M[Q25; Q75]

Показник	Інтактний контроль (n=8)	Сполука Les-6222, 100 мг/кг (n=8)	Кофеїн-бензоат натрію, 20 мг/кг в/о (n=8)
Тривалість плавання до виснаження, хв	10,42 [8,25;15,42]	25,00 [19,38; 40,78]**	33,11 [26,72; 53,85]**

Примітка: ** – статистично значущі відмінності з групою контролю ($p < 0,01$).

ГАМК-ергічні процеси, не є прямим стимулятором метаботропних ГАМК_B-рецепторів, оскільки не погіршує показники тесту обертового стрижня, а отже, не знижує тонус м'язів і координацію рухів. Агоністи цих рецепторів (наприклад, баклофен) є центральними міорелаксантами [13].

Слабкість можливої гліцинергічної ланки механізму дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону, про яку свідчить лише подовження латентного періоду стрихнінових судом без захисного ефекту у вигляді зниження летальності [5], може частково пояснювати відсутність достовірної анксиолітичної дії досліджуваної сполуки.

Несподіваною є виразна актопротекторна дія 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. Збільшення фізичної витривалості – нетиповий ефект для сполуки з вибіркоким пригнічувальним (протисудомним) впливом на ЦНС, особливо з огляду на те, що за виразністю актопротекторної дії сполука Les-6222 майже не поступається класичному стимулятору кофеїну (див. табл. 6). Механізм цього ефекту складно пояснити. Пов'язати його з пригніченням гальмівних аденозінергічних впливів, характерним для препарату порівняння кофеїну, неможливо: навпаки, оскільки сполука Les-6222 ефективно протидіє кофеїн-індукованим судомам на рівні референс-препарату інозину [5], вона, очевидно, стимулює аденозінергічні процеси.

Отже, вивчення спектра центральних ефектів 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону зумовлює важливий напрям подальшого дослідження цієї сполуки – з'ясування нейротрансмітерних механізмів її дії. Унаслідок гальмівного впливу протиепілептичних препаратів на ЦНС за застосування практично всіх цих засобів можуть виникати такі побічні ефекти, як сонливість, астения, запаморочення, атаксія, зниження пам'яті, ослаблення когнітивних функцій [14]. Результати нашого дослідження свідчать про відсутність несприятливих психотропних ефектів у інтактних тварин після застосування

5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. Це експериментально обґрунтовує можливість перевагу досліджуваного потенційного антиконвульсанту над наявними протисудомними препаратами в аспекті відсутності депримвальних побічних ефектів.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Визначено вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на поведінкові реакції, тривожність, депресивність, формування пам'ятного сліду, м'язовий тонус і координацію рухів, фізичну витривалість.
2. Виявлено, що після введення мишам 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону в дозі 100 мг/кг їхня локомоторна та орієнтовно-дослідницька активність, вегетативний супровід емоційних реакцій, рівень тривожності, пам'ять, показники, які характеризують депресивність, м'язовий тонус та координацію рухів, не мають достовірних відмінностей від відповідних показників інтактних тварин.
3. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон чинить нетиповий для пригнічувальних речовин актопротекторний ефект – значно збільшує фізичну витривалість мишей у тесті плавання з навантаженням.
4. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон, який за результатами попередніх досліджень не поступається вальпроату натрію за характеристикою первинної фармакодинаміки – антиконвульсантною активністю, вигідно відрізняється від препарату порівняння за характеристиками вторинної фармакодинаміки, зокрема за відсутністю продепресивного побічного ефекту.
5. Перспективним напрямом подальшого дослідження 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону вважаємо з'ясування нейротрансмітерних ланок механізму дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Berg A. T., Altalib H. H., Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*. 2017. Vol. 58, Iss. 7. P. 1123–1130. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13766>.
2. Salpekar J. A., Mula M. Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it? *Epilepsy & behavior*. 2019. Vol. 98. P. 293–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.023>.
3. Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents / M. Mishchenko et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2020. Vol. 88, Iss. 1. P. 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>.
4. Скринінгове дослідження нових похідних тiazолідинону на протисудомну активність / М. В. Міщенко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 6. С. 840–846. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218463>.
5. Міщенко М. В., Штриголь С. Ю. Спектр антиконвульсантної активності та гостра токсичність 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-ілїміно)-4-тіазолідинону. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 15, № 6. С. 389–396. DOI: <https://doi.org/10.33250/14.06.389>.
6. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed. by F. J. Hock. Springer International Publishing, 2016. 4314 p. URL: <https://link.springer.com/referencework/10.1007%2F978-3-319-05392-9>.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / под ред. А. Н. Миронова и др. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
8. Подольський І. М., Штриголь С. Ю., Гриценко І. С. Вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на фази пам'яті. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. Т. 8, № 4. С. 104–107.
9. Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice / A. Szopa et al. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2016. Vol. 389, Iss. 2. P. 211–221. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1189-z>.
10. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / под ред. А. Н. Миронова и др. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
11. Xu N., Huggon B., Saunders K. E. A. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2019. Vol. 34, Iss. 1. P. 29–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2>.
12. Greenblatt H. K., Greenblatt D. J. Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2018. Vol. 7, Iss. 3. C. 228–232. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpdd.446>.
13. Kent C. N., Park C., Lindsley C. W. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS chemical neuroscience*. 2020. Vol. 11, Iss. 12. C. 1740–1755. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00254>.
14. Stephen L. J., Wishart A., Brodie M. J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2017. Vol. 71. C. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.

REFERENCES

1. Berg, A. T., Altalib, H. H., Devinsky, O. (2017). Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*, 58 (7), 1123–1130. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13766>.
2. Salpekar, J. A., Mula, M. (2019). Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it? *Epilepsy & Behavior*, 98, 293–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.023>.
3. Mishchenko, M., Shtryhol', S., Kaminskyi, D., Lesyk, R. (2020). Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. *Scientia Pharmaceutica*, 88, 16. doi: <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>.
4. Mishchenko, M. V., Shtryhol, S. Yu., Lesyk, R. B., Lozynskiy, A. V., Holota, S. M. (2020). Screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity. *Zaporozhye medical journal*, 22 (6), 840–846. doi: [10.14739/2310-1210.2020.6.218463](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218463).
5. Mishchenko, M. V., Shtryhol, S. Yu. (2020). The range of anticonvulsant action and acute toxicity 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 15 (6), 389–396. doi: <https://doi.org/10.33250/14.06.389>.
6. Hock, F. J. (Ed.). (2016). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Springer, Cham. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>.
7. Mironov, A. N., Buniatian, N. D., Vasilev, 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. Ch. I*. Moscow: Grif i K.
8. Podolskiy, I. M. Shtryhol', S. Yu., Hritsenko, I. S. (2013). *Ukrainskiy zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 8 (4), 104–107.
9. Szopa, A., Poleszak, E., Wyska, E., Serefko, A., Wośko, S., Właż, A., Pieróg, M., Wróbel, A., Właż, P. (2015). Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 389 (2), 211–221. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1189-z>.
10. Serhienko, V. I., Bondareva, I. B., Maevsky, E. I., Mironov, A. N. (Ed.). (2012). Metodicheskie rekomendatsii po statisticheskoi obrabotke rezul'tatov doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. A. N. Mironov et al. (Eds.). (Ch. I). Moscow: Grif i K.
11. Xu, N., Huggon, B., Saunders, K. E. A. (2020). Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, 34 (1), 29–46. doi: [10.1007/s40263-019-00688-2](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2).
12. Greenblatt, H. K., Greenblatt, D. J. (2018). Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 7 (3), 228–232. doi: [10.1002/cpdd.446](https://doi.org/10.1002/cpdd.446).
13. Kent, C. N., Park, C., Lindsley, C. W. (2020). Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS chemical neuroscience*, 11 (12), 1740–1755. doi: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00254>.
14. Stephen, L. J., Wishart, A., Brodie, M. J. (2017). Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy & behavior: E&B*, 71 (Pt A), 73–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.

Відомості про авторів:

Мищенко М. В., аспірант кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-758X>

Штриголь С. Ю., доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Лозинський А. В., кандидат фармацевт. наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-2159>

Лесик Р. Б., доктор фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

Information about authors:

Mishchenko M. V., postgraduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-758X>

Shtrygol' S. Yu., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Lozynskyi A. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-2159>

Lesyk R. B., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

Сведения об авторах:

Мищенко М. В., аспирант кафедры фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-758X>

Штриголь С. Ю., доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: shtrygol@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Лозинский А. В., кандидат фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической, органической и биологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-2159>

Лесык Р. Б., доктор фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической, органической и биологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

Надійшла до редакції 25.02.2021 р.