

Методы исследований. Исследование противосудорожной активности 8 соединений (1-8) проводили на белых лабораторных мышах обоего пола массой 18-24 г. Использовали модели судорог, вызванных коразолом (пентилентетразол), никотином, ареколином и электрическим током [10]. О противосудорожной и прогностической транквилизирующей активности соединений судили по предупреждению коразоловых клонических судорог [10], являющихся моделью малых судорожных припадков. Коразоловые клонические судороги получали при подкожном введении коразола в дозе 90 мг/кг, и эффективность препаратов определяется предупреждением клонических судорог. Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка максимального электрошока (МЭШ), который является моделью больших судорожных припадков, никотиновых судорог (никотин вводили в/б в дозе 8 мг/кг) и ареколинового тремора (ареколин вводили п/к в дозе 15 мг/кг), указывающей на центральное N-холинолитическое действие. Параметры максимального электрошока – 50 мА, длительность – 0.2 с, частота колебаний – 50 имп/с, критерием оценки является предупреждение тонико-экстензорной фазы судорожного припадка. Вещества вводили внутрибрюшинно в дозах 50, 75, 100, 200, 300 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой (“Виади-Ингредиенты”) с твин-80 (“Ferak Berlin”) за 45 мин до введения судорожных агентов и нанесения электрического раздражения. Контрольным животным вводили эмульгатор. Каждую дозу соединений по каждому тесту изучали на 5 животных. Аналогом сравнения служили известный противоэпилептический препарат этосуксимид (заронтин), применяющийся при лечении абсансов и миоклонических судорог, который вводили мышам в дозах 50-300 мг/кг внутрибрюшинно, а также известный миорелаксант периферического действия дитилин [11], который по структуре имеет сходство с изучаемыми соединениями и был введен мышам в дозе 0.25 мг/кг внутривенно для изучения противосудорожного действия и в дозах от 1 до 5 мг/кг для выявления миорелаксации при внутрибрюшинном введении.

Изучено побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений и этосуксимида в дозах от 50 до 400 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Миорелаксацию исследовали по тесту “вращающегося стержня” у мышей [11]. С этой целью мышей помещали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, который вращался со скоростью 5 оборотов в минуту. Определяли число животных, не способных удерживаться на нем в течение 2 мин.

Результаты экспериментов были статистически обработаны путем расчета их эффективных 50% (ED₅₀) и нейротоксических 50% (TD₅₀) доз и с использованием t-критерия Стьюдента [12]. Защитные (ЗИ=TD₅₀/ЭД₅₀) индексы были рассчитаны. Антидепрессивное воздействие изучали по влиянию на активность моноаминоксидазы (МАО) в условиях *in vitro*.

АнтиМАО активность соединений в условиях *in vitro* была изучена в мозге крыс. Сравнение проводили с антидепрессантом индопаном и ми-

орелаксантом дитилином. Источником фермента являлся 50%-ный гомогенат мозга [13]. Продолжительность преинкубации соединений с ферментами составила 30 мин. Концентрация исследуемого соединения и индопана в пробе составляет 1.0 мкмоль/мл. Серотонин (5-ОТ) использовали в качестве субстрата. Средние значения рассчитаны по 4-6 испытаниям. Результаты статистически обработаны [12].

Результаты и обсуждение. Результаты исследований показали, что изучаемые соединения – этосуксимид и дитилин не проявляют антиэлектрощокового действия, не предупреждают никотиновых судорог (что указывает также на отсутствие центрального н-холинолитического действия) и ареколинового тремора (это указывает также на отсутствие центрального м-холинолитического действия). В дозе 200 мг/кг не выявлено миорелаксантного действия исследуемых соединений и сравняемого заронтина. Дитилин в дозах от 1 до 5 мг/кг вызывает миорелаксацию при внутрибрюшинном введении.

Однако выявлен антагонизм изучаемых соединений с коразолом. Литиевые и дилитиевые соли янтарной (2), аспарагиновой (8), глутаминовой (6, 7) кислоты и их амиды (3-5) в дозах 50-100 мг/кг проявляют антикоразоловое действие (табл. 1). В таблице представлены антикоразоловое действие изучаемых соединений, миорелаксация этих веществ и сравниваемых препаратов этосуксимида и дитилина.

Как видно из таблицы, ЭД₅₀ изучаемых соединений, наиболее активных по антагонизму с коразолом, находится в пределах от 32 до 175 мг/кг. По антикоразоловой активности исследуемые соли превосходят этосуксимид. По нейротоксичности все вышеуказанные соединения проявляют почти одинаковое действие по сравнению с этосуксимидом, а по защитному индексу изучаемые производные не уступают этосуксимиду. Дитилин в изученной дозе проявляет слабое (40%) антикоразоловое действие и миорелаксацию вызывает в очень низких дозах.

Выявлена связь между химическим строением исследуемых соединений с их фармакологической активностью. Так, наибольшую противосудорожную активность по антагонизму с коразолом проявляют дилитиевые соли изучаемых аминокислот (1, 2, 6-8). По активности им уступают литиевые соли, и особенно амиды.

Как видно из табл. 2, соединения в исследованных концентрациях достоверно ингибируют дезаминирование 5-ОТ, кроме соединения (1), которое процесс дезаминирования активизирует. Соединения изучены только в концентрации 1.0 мкмоль/мл пробы, тогда как индопан изучен в двух концентрациях – 0.5 и 1.0 мкмоль/мл пробы, а дитилин в трех – 0.5; 1.0 и 5.0. Высокое ингибирование активности MAO проявляют соединения (2) (дилитиевая соль янтарной кислоты) и (1) (дилитиевая соль L-аспарагиновой кислоты), которые ингибируют активность MAO на 58 и 67%, но уступают дитилину в концентрации 5.0 мкмоль/мл пробы (73%) и индопану в концентрации 1.0 мкмоль/мл пробы (86%).

Таблица 1

**Противосудорожное действие и нейротоксичность
изучаемых соединений, этосуксимида и дитилина**

Соединение (N и химическое название)	Антагонизм с коразолом, 100 мг/кг		Миорелаксация, ТД ₅₀ , мг/кг*	ЗИ
	в %-ах	ЭД ₅₀ , мг/кг*		
1, дилитиевая соль DL-аспарагиновой кислоты	60	84(70÷101)**	375(300 ÷ 469)	4.46
2, дилитиевая соль янтарной кислоты	50	95(79÷114)**	325(260÷406)	3.4
3, литиевая соль DL-аспарагина	40	-	>300	-
4, литиевая соль L-аспарагина	40	-	>300	-
5, литиевая соль L-глутамина	50	102(84 ÷ 124)	365(304 ÷ 438)	3.7
6, дилитиевая соль L-глутаминовой кислоты	50	98 (82 ÷ 117)**	335(279 ÷ 402)	3.94
7, дилитиевая соль DL-глутаминовой кислоты	50	105(90÷117)**	282(235 ÷ 338)	2.7
8, дилитиевая соль L-аспарагиновой кислоты	60	90(75÷108)**	350(254 ÷ 420)	3.89
Этосуксимид (200 мг/кг)	60	155(118 ÷205)	520(412.6÷655.2)	3.35
Дитилин (0,25 мг/кг)	40	-	<5.0; >1.0	-

*Доверительные интервалы при уровне вероятности P=0.05.

** Значения статистически значимы по сравнению с этосуксимидом.

Таблица 2

**Влияние изучаемых соединений, дитилина и индопана
на активность MAO в опытах in vitro**

Соединение (N и химическое название)	Концентрация, мкмоль/мл пробы	Ингибирование активности MAO в % к контролю	P
1, дилитиевая соль DL-аспарагиновой кислоты	1.0	(+) 12 ± 32	< 0.05
2, дилитиевая соль янтарной кислоты	1.0	58 ± 4.	< 0.05
3, литиевая соль DL-аспарагина	1.0	30 ± 3.7	< 0.05
4, литиевая соль L-аспарагина	1.0	43 ± 3.5	< 0.05
5, литиевая соль L-глутамина	1.0	50 ± 4.1	< 0.05
6, дилитиевая соль L-глутаминовой кислоты	1.0	17 ± 2.9	< 0.05
7, дилитиевая соль DL-глутаминовой кислоты	1.0	43 ± 3.8	< 0.05
8, дилитиевая соль L-аспарагиновой кислоты	1.0	67 ± 4.6	< 0.05
Дитилин	0.5	33 ± 3.2	< 0.05
	1.0	53 ± 4.5	< 0.05
	5.0	73 ± 7	< 0.05
Индопан	0.5	54 ± 10	< 0.05
	1.0	86 ± 6	< 0.05

Примечание. За 100 % принята активность фермента в контрольных пробах.

Таким образом, у всех изучаемых веществ в той или иной степени выявлено противосудорожное действие по антагонизму с коразолом. По сравнению с аналогом этосуксимидом они более активны. В in vitro исследованиях все соединения проявляют антидепрессантное действие. Выявлены высокоактивные вещества, не уступающие индопану и дитилину. В ходе исследований у некоторых аминокислот при изучении их противосудорожной и антидепрессантной активности выявлена корреляция между холиновым остатком и катионом лития.

Новые синтезированные литиевые и дилитиевые производные аспарагиновой (1), янтарной (2), глутаминовой (5-7) кислот представляют научный интерес как противосудорожные и антидепрессантные вещества. Они перспективны для дальнейших исследований по выявлению новых психотропных препаратов.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН РА, Институт тонкой органической химии им. А. Мнджояна
e.mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

С. А. Казарян, Р. Г. Пароникян, А. С. Григорян, М. С. Григорян

Выявление корреляции между холиновым остатком и литиевым катионом у некоторых аминокислот в случае их противосудорожной и антидепрессантной активности

Исследовалось противосудорожное действие восьми новых соединений из ряда дилитиевых солей аминодикарбоновых кислот – аспарагиновой и глутаминовой, а также дилитиевой соли янтарной кислоты и дихолинового эфира янтарной кислоты – дитилина. Опыты проведены на различных общепринятых судорожных моделях: коразоловых судорогах, максимальном электрошоке, никотиновых судорогах и ареколиновом треморе. Изучено также побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие этих соединений; сравнение проводили с известным противосудорожным препаратом – этосуксимидом, а также с известным миорелаксантом периферического действия – дитилином. Все изученные соединения проявляют противосудорожную активность по антагонизму с коразолом. Наиболее выраженную активность проявляют дилитиевые соли янтарной, аспарагиновой и глутаминовой кислот. Выявлена корреляция между холиновым остатком и катионами лития – явление, которое представляет научный интерес для дальнейшего синтеза и исследования новых психотропных средств.

Ս. Հ. Ղազարյան, Ռ. Գ. Պարոնիկյան, Ա. Ս. Գրիգորյան, Մ. Ս. Գրիգորյան

Խոլինային մնացորդի և լիթիումական կատիոնի միջև կորելյացիայի բացահայտում որոշակի ամինաթթուների մոտ՝ հակացնցումային և հակադեպրեսանտ ակտիվության առկայության դեպքում

Հետազոտվել է ամինադիկարբոնաթթուներ՝ ասպարագինաթթվի, գլուտամինաթթվի դիլիթիումական աղերի, սաթաթթվի դիլիթիումական աղի ութ միացություն, ինչպես նաև սաթաթթվի դիլիթիումային էսթերի՝ դիթիլինի հակացնցումային ազդեցությունը տարբեր և ընդունված ցնցումային մոդելների վրա՝ կորազոլային ցնցումներ, առավելագույն էլեկտրաշոկի թեստ, նիկոտինային ցնցումներ, արեկոլինային տրեմորի մոդել: Հետազոտվել է նաև միացությունների կողմնակի նեյրոտոքսիկ (մկանաթուլացնող) ազդեցությունը: Համեմատությունը կատարվել է հայտնի հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց՝ էտոսուկսիմիդի հետ և հայտնի ծայրամասային մկանաթուլացնող՝ դիթիլինի հետ: Ուսումնասիրված բոլոր միացությունները ցուցաբերում են հակացնցումային ազդեցություն կորազոլի հետ անտագոնիզմի թեստով: Ամենաբարձր ազդեցությունը ցուցաբերում են սաթաթթվի, ասպարագինաթթվի և գլուտամինաթթվի դիլիթիումական աղերը: Գոյություն ունի կորելյացիա դրանց լիթիումական կատիոնի և դիթիլինի խոլինային մնացորդների միջև, որը գիտական հետազոտման հետաքրքրություն կարող է առաջացնել նոր նեյրոտրոպ միջոցների սինթեզի և ուսումնասիրության բնագավառում:

S. H. Ghazaryan, R. G. Paronikyan, A. S. Grigoryan, M. S. Grigoryan

**Identification of Correlation between Choline Residue and Lithium Cation
in Some Amino Acids in the Case of Their Anticonvulsant and
Antidepressant Activities**

The anticonvulsant effect of eight new compounds from a series of dilithium salts of aminodicarbonic acids – aspartic and glutamic, as well as the dilithium salt of succinic acid and dicholine ester of succinic acid – dithilin was studied. The experiments were carried out on various and generally accepted convulsive models: corazole convulsions, maximal electroshock, nicotinic convulsions, arecoline tremor. The side neurotoxic (muscle relaxant) effect of these compounds was also studied, a comparison was made with the well-known antiepileptic drug ethosuximide, as well as with the well-known peripheral muscle relaxant dithilin. All compounds studied exhibit anticonvulsant activity with antagonism by corazole. The most pronounced activity is manifested by dilithium salts of succinic, aspartic and glutamic acids. A correlation was revealed between the choline residue and lithium cation, a phenomenon that is of scientific interest for the further synthesis and study of new psychotropic drugs.

Литература

1. *Cotman C. W., Monaghan D. T., Ganong A. H.* – Ann. Rev. Neurosci. 1988. V. 11. P. 61-80.
2. *Shinozaki H.* – Progr. Neurobiol. 1988. V. 30. P. 399-435.
3. *Storm-Mathisen J., Ottersen O. P.* In.: Neurotransmitters and Cortical Function. N. Y. 1988. P. 39-70.
4. *Mooradian A. D.* – Neurobiol. Aging. 1988. V. 9. P. 31-39.
5. *Гаряев А. П., Думнис М. А., Мишин М. А. и др.* В кн.: Тезисы докл. VI всесоюзн. съезда фармакологов. Ташкент. 1988. С. 82.
6. *Oruch R., Elderbi M. A., Khattab H. A. et al.* – European Journal of Pharmacology. 2014. V. 704. P. 464-473.
7. *Robert, M. A. Hirschfeld:* Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder, 2nd Edition, in American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders 2004. Copyright ©2011, American, p.82.
8. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г.* – Доклады НАН РА. 2017. Т. 117. № 4. С. 328-332.
9. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Экмекджян Э. А. и др.* – Кровь. 2012. Т. 13. № 1. С. 43-45.
10. *Vogel H. G., Vogel W. H.* In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, ed.H. E.Vogel. Berlin and N.Y. Springer. 2008. P. 569-874.
11. *Jones B. J., Roberts D. J.* – J. Pharm. Pharmacol. 1968. V. 20. № 4. P. 302–304.
12. *Litchfield J. T., Wilcoxon F.* – J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949. V. 96. P. 99-113.
13. *Сафразбекян Р. Р., Сукасян Р. С.* – Вопр. мед. химии. 1970. Т. 16. № 6. С. 623-626.