

## НЕЙРОХИМИЯ

УДК 615.213:615.214

С. А. Казарян, Р. Г. Пароникян

### N-замещенные нейроаминокислоты и дипептиды как противосудорожные средства

(Представлено чл.-кор. НАН РА В.О. Топузяном 31/III 2017)

**Ключевые слова:** *противосудорожные соединения, коразоловые су-  
дороги, нейроаминокислоты, дипептиды*

В последние годы поиску новых противосудорожных средств посвящено много исследований. Как известно, противосудорожные средства – класс лекарственных средств, применяемых для предупреждения и прекращения припадков, главным образом, при эпилепсии [1]. В терапии противозлепептическими препаратами, в основном II поколения, намечается тенденция оптимизации лечения, направленная на использование антиконвульсантов с расширенными комбинированными свойствами [2]. Одновременно все большее внимание привлекает возможность фармакологической регуляции синаптических процессов, осуществляемых при участии аминокислот – глицина, ГАМК, глутамата. Кроме того, ряд авторов предполагает, что и некоторые другие аминокислоты могут быть нейромедиаторами или нейромодуляторами (L-аспартат, β-аланин, триптофан, валин и др.). В связи с этим для новых противосудорожных препаратов немаловажно и нейропротекторное действие, т.е. предупреждение повреждений нервной ткани, возникающих вследствие пароксизмальной активности нейронов [3, 4].

Предлагаемое сообщение является продолжением ранее проводимых исследований по изучению противосудорожной активности различных производных нейроаминокислот [5-7].

**Материал и методы.** Исследование противосудорожной активности 8 соединений – 4 нейроаминокислот (N-п-пропоксибензоил-ГАМК, N-п-изопропокси-бензоил-ГАМК, N-п-бутоксибензоил-ГАМК, N-п-изобутоксибензоил-ГАМК) и 4 дипептидов (N-п-пропоксибензоил-β-аланил-ГАМК, N-п-изопропоксибензоил-β-аланил-ГАМК, N-п-бутоксибензоил-β-аланил-ГАМК, N-п-изобутоксибензоил-β-аланил-ГАМК) проводили на белых лабораторных мышцах обоего пола массой 18-24 г. Использовали мо-

дели судорог, вызванных коразолом (пентилентетразол), никотином, ареколином и электрическим током [8-12]. О противосудорожной и прогностической транквилизирующей активности соединений судили по предупреждению коразоловых клонических судорог [8]. Коразоловые клонические судороги получали при подкожном введении коразола в дозе 90 мг/кг. Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка максимального электрошока (МЭШ), никотиновых судорог (никотин вводили в/б в дозе 8 мг/кг) и ареколинового тремора (ареколин вводили п/к в дозе 15 мг/кг). Параметры максимального электрошока – 50 мА, длительность – 0.2 с, частота колебаний – 50 имп/с, критерием оценки является предупреждение тонико-экстензорной фазы судорожного припадка.

Нейроаминокислоты вводили внутривентриально в дозах 50-200 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой с твин-80 за 45 мин до введения судорожных агентов и нанесения электрического раздражения. Дипептиды нерастворимы и вводились перорально в персиковом масле. Контрольным животным вводили эмульгатор. Каждую дозу соединений по каждому тесту изучали на 5 животных. Аналогом сравнения служил известный противозащитный препарат этосуксимид (заронтин), применяющийся при лечении абсансов и миоклонических судорог [1], который вводился мышам в дозах 50-300 мг/кг внутривентриально.

Изучено побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений и этосуксимида в дозах от 50 до 600 мг/кг при внутривентриальном введении. Миорелаксацию исследовали по тесту «вращающегося стержня» у мышей [13,14]. С этой целью мышам 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, а также острую суточную токсичность соединений при внутривентриальном введении. Для определения 50%-ных эффективных доз – ЭД<sub>50</sub> (вызывающих противосудорожный эффект у 50% животных), а также 50%-ных нейротоксических доз – ТД<sub>50</sub> и 50%-ных летальных доз – ЛД<sub>50</sub> использовали статистический метод пробит анализа по Литчфильду и Уилкоксона [15].

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследований показали, что изучаемые соединения и этосуксимид не проявляют антиэлектрошокового действия, не предупреждают никотиновые судороги (что указывает также на отсутствие центрального н-холинергического действия) и ареколиновый тремор (это указывает также на отсутствие центрального м-холинергического действия). В дозе 200 мг/кг у исследованных соединений и сравнимого заронтина не выявлено миорелаксантного действия. Однако у соединений выявлен антагонизм с коразолом. N-замещенные нейроаминокислоты в дозе 200 мг/кг проявляют выраженное антикоразоловое действие (таблица), тогда как N-замещенные дипептиды – более слабое действие. Кроме соединений с изопропоксibenзоил радикалом остальные дипептиды проявляют 40%-ную эффективность. В таблице представлены антикоразоловое действие наиболее активных соединений, миорелаксация

и острая суточная токсичность этих веществ и сравниваемого противосудорожного препарата этосуксимида.

Как видно из таблицы, ЭД<sub>50</sub> изучаемых соединений по антагонизму с коразолом находится в пределах от 105 до 175 мг/кг. По антикоразоловой активности и нейротоксичности вышеуказанные соединения проявляют одинаковое действие по сравнению с этосуксимидом. У этих веществ острая суточная токсичность обнаруживается в дозах, в несколько раз превышающих противосудорожные дозы (ЛД<sub>50</sub> находится в пределах от 750 до 880 мг/кг). Этосуксимид несколько менее токсичен по сравнению с исследуемыми веществами (ЛД<sub>50</sub> равняется 1325 мг/кг). По терапевтическому индексу (ТИ= ЛД<sub>50</sub>/ ЭД<sub>50</sub>) изучаемые соединения почти не уступают этосуксимиду. Наиболее активное соединение – N-п-изопропоксибензоил-ГАМК по широте фармакологического действия сходно с этосуксимидом.

**Противосудорожное действие и токсичность  
наиболее активных соединений и этосуксимида**

Соединение (химическое название)	Антагонизм с коразолом (ЭД <sub>50</sub> мг/кг)*	ТД <sub>50</sub> мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг*
N-п-пропоксибензоил-ГАМК	125 (100 ÷ 156)	425(354÷510)	800(597÷1072)
N-п-изопропоксибензоил-ГАМК	105(87.5÷131.25)	560(430÷728)	880(520÷1490)
N-п-бутоксибензоил-ГАМК	175(113 ÷ 271)	500(385÷650)	750(577÷975)
N-п-изобутоксибензоил-ГАМК	145 (100 ÷ 181)	465(372÷581)	780(624÷975)
N-п-пропоксибензоил-β-аланил-ГАМК	135(112.5÷ 68.7)	525(438÷630)	860(661÷1118)
Этосуксимид	155(117.5÷204.5)	520(412.6÷655.2)	1325(1200÷1460)

\*Доверительные интервалы при уровне вероятности P=0.05.

Выявлена связь между химическим строением исследуемых соединений и их фармакологической активностью. Так, наибольшую противосудорожную активность по антагонизму с коразолом проявляют N-замещенные нейроаминокислоты по сравнению с N-замещенными дипептидами. Среди N-замещенных нейроаминокислот самое интересное вещество имеет изопропокси-радикал, а среди дипептидов – пропокси-радикал.

Таким образом, у всех изученных N-замещенных нейроаминокислот и дипептидов в той или иной степени выявлено противосудорожное действие по антагонизму с коразолом.

Новые синтезированные производные аминокислот представляют биологическую ценность, особенно как противосудорожные вещества, которые малотоксичны и имеют высокие терапевтические и защитные индексы. N-замещенные нейроаминокислоты более перспективны для дальнейших исследований по выявлению противосудорожной активности и

создания новых противоэпилептических препаратов по сравнению с дипептидами.

Наиболее выраженную активность проявляет соединение N-п-изопропокси-бензоил-ГАМК, которое по активности и широте фармакологического действия сходно с известным противосудорожным препаратом этосуксимид. Фактически для противосудорожной активности дипептидов определяющей является не только роль пара-алкокси групп, но и последовательность аминокислотных остатков в дипептидной цепи.

Полученные результаты дают основание для продолжения исследований противосудорожной активности в этом ряду соединений.

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

**С. А. Казарян, Р. Г. Пароникян**  
**N-замещенные нейроаминокислоты и дипептиды как**  
**противосудорожные средства**

Исследовалось противосудорожное действие новых соединений – 8 N-замещенных нейроаминокислот и дипептидов на различных и общепринятых судорожных моделях (коразоловые судороги, максимальный электрошок, никотиновые судороги и ареколиновый тремор). Изучены также побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений и их острая суточная токсичность. У всех изученных N-замещенных нейроаминокислот и дипептидов в той или иной степени выявлено противосудорожное действие по антагонизму с коразолом. Наиболее выраженную активность проявляет соединение N-п-изопропоксибензоил-ГАМК, которое по активности и широте фармакологического действия сходно с известным противосудорожным препаратом этосуксимид.

**Ս. Հ. Ղազարյան, Ռ. Գ. Պարոնիկյան**

**N-տեղակալված նեյրոամինաթթուները և դիպեպտիդները որպես**  
**հակացնցումային միջոցներ**

Հետազոտվել է 8 նոր N-տեղակալված նեյրոամինաթթուների և դիպեպտիդների հակացնցումային ազդեցությունը տարբեր և ընդունված ցնցումային մոդելների վրա կորագոլային ցնցումներ, առավելագույն էլեկտրաշոկի թեստ, նիկոտինային ցնցումներ և արեկոլինային տրեմորի մոդել: Հետազոտվել է նաև միացությունների կողմնակի նեյրոտոքսիկ(մկանաթուլացնող) ազդեցությունը և նրանց սուր օրական թունավորությունը: Բոլոր N-տեղակալված նեյրոամինաթթուների և դիպեպտիդների մոտ այս կամ այն չափով դրսևորվել է հակացնցումային ազդեցություն կորագոլային անտագոնիզմի թեստով: Սմենաբարձր ակտիվություն է ցուցաբերել N-պ-իզոպրոպոքսիբենզոիլ գամմա-ամինաֆեհակարապթթուն, որն իր ակտիվությամբ և բուժազդեցության լայնությամբ նման է հայտնի հակաէպիլեպտիկ միացություն էտոսուկսիմիդին:

**S. A. Ghazaryan, R. G. Paronikyan**

**N-substituted Neuroamino Acids and Dipeptides  
as Anticonvulsants**

The anticonvulsant effect of the new compounds – 8 N-substituted neuroamino acids and dipeptides was investigated on various and common convulsive models: corazol convulsions, maximal electroshock, nicotine convulsions and arecolin tremor. Neurotoxic (muscle relaxant) side effects of compounds and their acute daily toxicity were also studied. In all studied N-substituted neuroamino acids and dipeptides, an anticonvulsant effect by antagonism with corazole seizure was revealed to varying degrees. The most pronounced activity is shown by the compound N-p-isopropoxybenzoyl-GABA, which is similar in activity and breadth of pharmacological action to a known anticonvulsant drug ethosuximide.

**Литература**

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М. Новая волна. 2010. 1216 с.
2. *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.
3. *Meldrum B.S.* In: Excitatory Amino Acids. Eds: Meldrum B.S., Moroni F., Simon R.P. New York. Raven Press. 1991. P. 655-670.
4. *Харкевич Д. А.* Фармакология. М. Гэотар-Медиа. 2006. 750 с.
5. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Агаронян А. С., Самвелян В. М., Гевондян А. И., Григорян К. П.* – Хим.-фарм. ж. 2001. Т. 35. N 2. С. 7-8.
6. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Экмекджян Э. А., Григорян К. П., Тадевосян А. А.* – Кровь. 2012. Т. 1. N 13. С. 43-45.
7. *Պարոնիկյան Ռ. Գ., Ղազարյան Ս. Հ., Ջաղացյանյան Բ. Ա., Սուրբաշյան Ռ. Ա., Նազարյան Բ. Ա., Հաղարյան Հ. Հ., Թաղևադյան Ա. Հ.* Фарма, 2015. N 11. 7-13.
8. *Pharmacological Assays* Springer. Berlin and N.Y. (2008), pp.569-874. H.G.Vogel, W.H. Vogel (Eds.) – In: Drug Discovery and Evaluation.
9. *Loscher W., Schmidt D.* – Epilepsy Res. 1988. 2. P. 145-181.
10. *Swinyard E. A.* In: Experimental models of Epilepsy. New York. Raven Press. 1992. P. 433-458
11. *Геворкян К. А., Папаян Г. Л., Чимаритян С. Г., Пароникян Р. Г.* – Хим.-фарм. ж. 1987. Т. 21. N 2. С. 167-170.
12. *Drugs used in generalized seizures.* Basic and Clinical pharmacology, 9th ed.; Katzung, B. (Ed.); Large Medical Books/McGraw-Hill. 2003.
13. *Dunham N. W., Miya T. S.* – J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 1957. V. 46. N 3. P. 208-209.
14. *Jones B. J., Roberts D. J.* – J. Pharm Pharmacol. 1968. V. 20. N 4. P. 302-304.
15. *Litchfield J. T., Wilcoxon F.* – J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949. V. 96. P. 99-113.