

экстензорной фазы судорожного припадка максимального электрошока, 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.

Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозах 50-200 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой с твин-80 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 служил известный противоэпилептический препарат этосуксимид (заронтин), применяющийся при лечении абсансов и миоклонических судорог [1].

Изучено побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений и этосуксимида в дозах от 50 до 600 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Миорелаксацию исследовали у мышей по тесту «вращающегося стержня» [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. Определяли также острую суточную токсичность соединений при внутрибрюшинном введении. Для определения 50%-ных эффективных доз – ЭД₅₀ (вызывающих противосудорожный эффект у 50% животных), а также 50%-ных нейротоксических доз – ТД₅₀ и 50%-ных летальных доз – ЛД₅₀ использовали статистический метод пробит-анализа по Литчфильду и Уилкоксона [12].

Результаты и обсуждение. Результаты исследований показали, что изучаемые соединения и этосуксимид не проявляют антиэлектрошоковое действие, не предупреждают никотиновые судороги (что указывает также на отсутствие центрального н-холинолитического действия) и ареколиновый тремор (это указывает также на отсутствие центрального м-холинолитического действия). В дозе 200 мг/кг у литиевых производных салицилиден-аминокислот и сравниваемого заронтина не выявлено миорелаксантное действие, тогда как цинкпроизводные начиная с дозы 50 мг/кг проявляют некоторое миорелаксантное действие. У всех изучаемых цинкпроизводных-аминокислот выявлен выраженный антагонизм с коразолом, а литиевые производные обладают более слабым антикоразоловым действием (таблица). Кроме литиевых солей салицилиден DL-β-фенил-α-аланина, DL-β-фенил-β-аланина, β-аланина, остальные соединения проявляют 40%-ную эффективность. В таблице представлено антикоразоловое действие наиболее активных соединений, миорелаксация и острая суточная токсичность этих веществ и сравниваемого противосудорожного препарата этосуксимида.

Как видно из таблицы, ЭД₅₀ изучаемых соединений по антагонизму с коразолом находится в пределах от 35 до 145 мг/кг. По антикоразоловой активности и нейротоксичности литиевые соли салицилиден-аминокислот проявляют примерно одинаковое действие по сравнению с этосуксимидом. У этих веществ острая суточная токсичность обнаруживается в дозах,

в несколько раз превышающих противосудорожные дозы (LD_{50} находится в пределах от 760 до 880 мг/кг). Этосуксимид несколько менее токсичен в сравнении с вышеуказанными исследованными веществами (LD_{50} равняется 1325 мг/кг). По терапевтическому индексу ($TI=LD_{50}/ED_{50}$) и защитному индексу ($ZI=TD_{50}/ED_{50}$) изучаемые соединения почти не уступают этосуксимиду. Наиболее активны цинкпроизводные салицилиден-аминокислот. По антикоразоловой активности они в несколько раз превосходят этосуксимид, но более нейротоксичны и токсичны (TD_{50} и LD_{50} находятся в пределах от 58 до 130 мг/кг).

Противосудорожное действие и токсичность наиболее активных литиевых и цинкпроизводных салицилиден-аминокислот и этосуксимида

Соединение (химическое название)	Антагонизм с коразолом (ED_{50} мг/кг)*	TD_{50} , мг/кг*	LD_{50} , мг/кг*
Литиевая соль салицилиден DL-β-фенил-α-аланина	110 (73.5÷165)	425(354÷510)	800(597÷1072)
Литиевая соль салицилиден DL-β-фенил-β-аланина	105(87.5÷131.25)	560(430÷728)	880(520÷1490)
Литиевая соль салицилиден β-аланина	145(112÷189)	400(320÷500)	760(608÷950)
Цинковая соль салицилиден DL-валина	37(33.3÷41.1)	80(57.1÷112)	120(92.3÷156)
Цинковая соль салицилиден DL-β-фенил-α-аланина	37(26.4÷51,8)	58(48.3÷69.6)	130(104÷162.5)
Цинковая соль салицилиден D-β-фенил-α-аланина	48(32÷72)	69(46÷103.5)	90(73.8÷109.8)
Цинковая соль салицилиден β-аланина	40(27.05÷78.2)	70.0(53.8÷91)	95(79.2÷114)
Цинковая соль салицилиден ξ-аминокапроновой кислоты	35(29.1÷42)	9.0(56.3÷144)	100(80÷120)
Этосуксимид	155(117.5÷204.5)	520(412.6÷655)	1325(1200÷1460)

*Доверительные интервалы при уровне вероятности P=0.05

Таким образом, среди литиевых производных наибольшую противосудорожную активность по антагонизму с коразолом проявляют литиевые соли салицилиден β-аланина, DL-β-фенил-α-аланина, β-фенил-β-аланина. Среди цинкпроизводных салицилиден-аминокислот все изученные соединения проявляют выраженную противосудорожную активность по тесту коразоловых судорог.

Следует отметить, что у всех изученных литиевых и цинкпроизводных салицилиден-аминокислот в той или иной степени выявлено противосудорожное действие по антагонизму с коразолом. Новые синтезированные производные аминокислот представляют биологическую ценность как нейротропные вещества, обладающие противосудорожными свойствами. Цинкпроизводные салицилиден-аминокислот более активны по сравнению

с литиевыми солями, но одновременно более токсичны. Изученные вещества перспективны для создания новых противоэпилептических препаратов.

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

С. А. Казарян, Р. Г. Пароникян

**Литиевые и цинкпроизводные салицилиден-аминокислот
как новые нейротропные средства**

Исследовалось нейротропное действие новых соединений – 11 литиевых и цинкпроизводных салицилиден-аминокислот на различных 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 литиевых и цинкпроизводных салицилиден аминокислот в той или иной степени выявлено противосудорожное действие по антагонизму с коразолом. По широте фармакологического и защитного действия литиевые производные салицилиден аминокислот сходны с известным противоэпилептическим препаратом этосуксимид. Наиболее выраженную активность проявляют цинкпроизводные салицилиден аминокислот, которые по антагонизму с коразолом превосходят этосуксимид. Изученные нейротропные средства перспективны для создания новых противоэпилептических препаратов.

Ս. Հ. Ղազարյան, Ռ. Գ. Պարոնիկյան

**Սալիցիլիդեն-ամինաթթուների լիթիումական և ցինկ ածանցյալները
որպես նոր նեյրոտրոպ միջոցներ**

Ուսումնասիրվել է սալիցիլիդեն-ամինաթթուների նոր 11 լիթիումական և ցինկ աղերի նեյրոտրոպ ազդեցությունը զանազան ջղաձգական մոդելների վրա՝ կորազոլային ցնցումների, մաքսիմալ էլեկտրաշոկի, նիկոտինային ցնցումների և արեկոլինային տրեմորի թեստերով: Հետազոտվել են նաև նեյրոտոքսիկ (մկանաթուլացնող) կողմնակի էֆեկտները և նրանց սուր օրական թունավորությունը: Սալիցիլիդեն ամինաթթուների բոլոր ուսումնասիրված լիթիումական և ցինկ ածանցյալների մոտ այս կամ այն չափով բացահայտված է հակացնցումային ազդեցություն կորազոլային ցնցումների թեստով: Լիթիումի ածանցյալները կորազոլային անտագոնիզմի թեստով, դեղաբանական և պաշտպանիչ ազդեցության լայնությամբ նման են հայտնի հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց Էտոսուկսիմիդին: Առավել արտահայտված ազդեցություն ցուցաբերում են սալիցիլիդեն ամինաթթուների ցինկ ածանցյալները, որոնք հակացնցումային ակտիվությամբ գերազանցում են Էտոսուկսիմիդին: Հետազոտված նեյրոտրոպ միացությունները հեռանկարային են նոր հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցների ստեղծման համար:

S. A. Ghazaryan, R. G. Paronikyan

**Lithium and Zinc Derivatives of Salicylidene-Amino Acids
as New Neurotropic Drugs**

The neurotropic effect of the new compounds – 11 lithium and zinc-derivatives of salicylidene-amino acids on various common convulsive models was studied: corazol convulsions, maximum electroshock, nicotine convulsions and arecolin tremor. Neurotoxic (muscle relaxant) side effects and their acute daily toxicity were also studied. In all studied lithium and zinc derivatives of salicylidene-amino acids, an anticonvulsant effect on antagonism with corazole has been revealed to varying degrees. Lithium derivatives, although less toxic than zinc derivatives, but are yielding them by activity. On antagonism with corazole, in the breadth of pharmacological and protective action they are similar to the known anticonvulsant drug Ethosuximide. The most pronounced activity is exhibited by zinc-derivatives of salicylidene amino acids, which exceed Ethosuximide in antagonism with corazole. The studied neurotropic compounds are promising for the creation of new antiepileptic drugs.

Литература

1. *Meldrum B. S.* In: Excitatory Amino Acids. Eds: Meldrum B.S., Moroni F. and Simon R.P. New York. Raven Press. 1991. P. 655-670.
2. *Харкевич Д. А.* Фармакология. М. Геотар-Медия. 2006. 750 с.
3. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Агаронян А.С., Самвелян В. М., Гевондян А. И., Григорян К. П.* – Хим. фарм. ж. 2001. Т. 35. №2. С.7-8.
4. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Экмекджян Э. А., Григорян К. П., Тадевосян А. А.* Кровь. 2012. 1(13). С.43-45.
5. *Պիրիվիլյան Ռ. Գ., Նիզադրյան Ս. Հ., Ջաղաղապուրյան Բ.Ա., Սուրբաշյան Ռ. Ս., Նիզադրյան Բ. Ս., Հախրյան Հ. Հ., Թադևոսյան Ս. Հ.* – Фарма. 2015. N 11, 7-13.
6. *Казарян С. А., Пароникян Р.Г., Назарян И. М., Акобян А. Г., Григорян М. А., Григорян К. П., Кобалян Е. В., Гринвей Ф. Т.* В кн.: V научная конференция армянского химического общества «Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии». 3-7 октября 2017 г. Ереван. С. 85.
7. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г.* – ДНАН РА. 2017. Т. 117 № 4, стр.328-332.
8. *Vogel H. G., Vogel W. H.* In: Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays. W. H. Vogel (Eds.). Berlin and N.Y. Springer. 2008. P.569-874.
9. *Swinyard E. A.* In: Experimental models of Epilepsy. New York. Raven press. 1992. P. 433-458
10. *Геворкян К. А., Папаян Г. Л., Чимаритян С. Г., Пароникян Р. Г.* – Хим. фарм. ж. 1987. Т. 21(2). С. 167-170.
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.