



**Материал и методы.** Исследование противосудорожной активности 16 N-пара-алкоксибензоил-ГАМК [№ 7203 (N-пара-метоксибензоил-ГАМК), 7204 (N-пара-этоксибензоил-ГАМК), 7205 (N-пара-пропоксибензоил-ГАМК), 7206 (N-пара-изопропоксибензоил-ГАМК), 7207 (N-пара-бутоксибензоил-ГАМК), 7208 (N-пара-изобутоксибензоил-ГАМК), 7209 (N-пара-амилоксибензоил-ГАМК), 7210 (N-пара-изоамилоксибензоил-ГАМК)] и соответствующих литиевых солей (№ 7175, 7176, 7177, 7178, 7179, 7180, 7181, 7182) проводили на белых мышах обоего пола массой 18-24 г с применением моделей судорог, вызванных коразолом, электрическим током, тиосемикарбазидом (ТСК), а также ареколином и никотином [12-15]. О противосудорожной и прогностической транквилизирующей активности соединений судили по предупреждению коразоловых клонических судорог. Коразоловые клонические судороги получали при подкожном введении коразола в дозе 90 мг/кг («Acrosorganics»). Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка максимального электрошока. Параметры максимального электрошока – 50 мА, длительность – 0.2 с, частота колебаний – 50 имп/с, критерием оценки является предупреждение тонико-экстензорной фазы судорожного припадка [14]. О центральном м- и н-холинолитическом эффекте судили по предохранению от ареколинового тремора и никотиновых тонических судорог. Ареколин вводили подкожно в дозе 15 мг/кг, а никотин – внутривнутрибрюшинно в дозе 8 мг/кг [12], центральную холинолитическую активность определяли по трехбалльной системе. Тиосемикарбазид, вводимый мышам подкожно в дозе 18 мг/кг в виде 0.5 %-го раствора, вызывает у животных клонические судороги, которые кончаются гибелью. Антитиосемикарбазидную активность оценивали по латентному времени наступления судорог и по их предотвращению. Определяли повышение порога (I) в сравнении с контролем по латентному времени наступления судорог.

Вещества вводили внутривнутрибрюшинно в дозах 25, 50, 75, 100, 200, 300 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой («Виادي – Ингредиенты») с твин-80 («FerahBerlin») 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 [4, 16], который вводился мышам в дозах 25-300 мг/кг внутривнутрибрюшинно.

Изучено также побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений и этосуксимида в дозах от 50 до 600 мг/кг при внутривнутрибрюшинном введении. Миорелаксацию исследовали у мышей по тесту «вращающегося стержня» [17, 18]. С этой целью их 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. Для определения 50%-

ных эффективных ( $ЭД_{50}$ ), вызывающих противосудорожный эффект у 50% животных и 50%-ных нейротоксичных ( $ТД_{50}$ ) доз использовали статистический метод пробит анализа по Литчфильду и Уилкоксоу [19].

Результаты исследований показали, что изучаемые соединения не проявляют антиэлектрошокового действия и не предупреждают ареколинового тремора и никотиновых судорог, т.е. не проявляют центрального холинолитического действия. Однако у них выявлен антагонизм с коразолом и тиосемикарбазидом. В табл. 1 представлены антикоразоловое

**Таблица 1**

**Противосудорожное действие и миорелаксация всех изученных соединений и этосуксимида**

Соединение №	Антагонизм с коразолом, ( $ЭД_{50}$ , мг/кг)*	Миорелаксация, ( $ТД_{50}$ , мг/кг)*	Латентный период ТСК судорог, мин	
			$M \pm m$	$I^{**}$
Контроль	–	–	$52 \pm 4.0$	1.0
7203	220(157 ÷ 308)	300(240 ÷ 375)	$74.8 \pm 3.5$	1.4
7204	205(164 ÷ 256.3)	445(356 ÷ 556.3)	$72.2 \pm 4.5$	1.4
7205	158(126.4 ÷ 197.5)	345(265 ÷ 448.5)	$78.1 \pm 3.2$	1.5
7206	58(46.4 ÷ 72.5)	580(414 ÷ 812)	$120 \pm 3.5$	2.3
7207	200(160 ÷ 250)	380(304 ÷ 475)	$62 \pm 5.2$	1.2
7208	170(148 ÷ 195.5)	410(342 ÷ 492)	$82 \pm 4.8$	1.6
7209	175(113 ÷ 271)	420(350 ÷ 505)	$118 \pm 4.0$	2.3
7210	188(144.6 ÷ 244.4)	480(355.5 ÷ 648)	$65 \pm 3.5$	1.2
7175	190(165 ÷ 218.5)	285(248 ÷ 328)	$68 \pm 5.6$	1.3
7176	165(138 ÷ 198)	360(313 ÷ 414)	$78 \pm 5.5$	1.5
7177	145(120.8 ÷ 174)	340(288 ÷ 401)	$88 \pm 6.5$	1.69
7178	225(188 ÷ 270)	295(257 ÷ 339)	$97 \pm 4.0$	1.8
7179	168(140 ÷ 202)	300(261 ÷ 345)	$85 \pm 4.5$	1.6
7180	180(150 ÷ 216)	310(270 ÷ 357)	$88 \pm 4.8$	1.7
7181	98(85 ÷ 113)	350(327 ÷ 396)	$125 \pm 9.2$	2.4
7182	165(137.5 ÷ 198)	315(252 ÷ 394)	$74 \pm 7.1$	1.4
Этосуксимид	155(117.5 ÷ 204.5)	520(412.6 ÷ 655.2)	–	–

\*В скобках доверительные интервалы при уровне вероятности  $P = 0.05$ .

\*\* Увеличение порога.

действие, латентный период ТСК судорог и миорелаксация соединений и сравниваемого препарата этосуксимида. Как видно из таблицы, все изу-

чаемые соединения в той или иной степени проявляют антикоразоловое действие, в той или иной степени удлиняют латентный период тиосемикарбазидных судорог и ЭД<sub>50</sub> находится в пределах от 58 до 225 мг/кг. Наиболее активны соединения № 7206, 7181, которые по антикоразоловой активности превосходят известный противосудорожный препарат этосуксимид. У всех соединений, кроме № 7206 и 7181, миорелаксация обнаруживается в дозах, близких к противосудорожным. По удлинению латентного периода ТСК судорог наиболее активны соединения № 7206, 7209, 7181, тогда как этосуксимид по этому тесту не активен. Наиболее активное соединение № 7206 и является наименее токсичным и имеет наибольшую широту защитного действия. Выявлена связь химического строения исследуемых соединений с их фармакологической активностью. Так, независимо от того, какой радикал находится у бензольного кольца, все производные ГАМК и их литиевые соли проявляют противосудорожную активность. Наиболее выражена активность соединения с изопропоксibenзоил радикалом у ГАМК, а у литиевых солей – соединение с амилоксибензоил радикалом. Литиевые соли по сравнению с производными ГАМК несколько токсичнее.

Таким образом, обнаружена выраженная противосудорожная активность у изучаемых соединений по тесту коразоловых и тиосемикарбазидных судорог. Выявлена связь между их химическим строением и биологической активностью. Установлено, что некоторые соединения по антикоразоловой и тиосемикарбазидной активности превосходят известный противоэпилептический препарат этосуксимид. 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: paronikyan.ruzanna@mail.ru

**С. А. Казарян, Р. Г. Пароникян, И. М. Бархударянц**

### **Противосудорожная активность N-п-алкоксибензоил-ГАМК и их литиевых солей**

Исследовалось противосудорожное действие 16 новых соединений N-пара-алкоксибензоил-ГАМК и их литиевых солей на различных общепринятых судорожных моделях (коразоловые судороги, максимальный электрошок, никотиновые и тиосемикарбазидные судороги и ареколиновый тремор). Изучено также побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений. Сравнение проводили с известным противоэпилептическим препаратом этосуксимид. У всех изученных N-пара-алкоксибензоил-ГАМК и их литиевых солей обнаружена выраженная противосудорожная активность по тесту коразоловых и тиосемикарба-

зидных судорог. Выявлена связь между химическим строением исследованных веществ и их биологической активностью.

**Ս. Հ. Ղազարյան, Ռ. Գ. Պարոնիկյան, Ի. Մ. Բարխուդարյանց**

**N-պարա-ալկօքսիբենզոիլ ԳԱԿԹ-ի ածանցյալների և նրանց լիթիումական աղերի հակացնցումային ազդեցությունը**

Հետազոտվել է 16 նոր N-պարա-ալկօքսիբենզոիլ ԳԱԿԹ-ի ածանցյալների և նրանց լիթիումական աղերի հակացնցումային ազդեցությունը մկների մոտ տարբեր և ընդունված ցնցումային մոդելների վրա՝ կորագոլային ցնցումներ, մաքսիմալ էլեկտրաշոկի թեստ, նիկոտինային և թիոսեմիկարբազիդային ցնցումներ և արեկոլինային տրեմորի մոդել: Հետազոտվել է նաև միացությունների կողմնակի նեյրոտոքսիկ (մկանաթուլացնող) ազդեցությունը: Համեմատությունը կատարվել է հայտնի հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց էտոսուկսիմիդի հետ: Բացահայտվել է բոլոր ուսումնասիրված N-տեղակալված ԳԱԿԹ-ի ածանցյալների և նրանց լիթիումական աղերի հակացնցումային ազդեցություն կորագոլի և թիոսեմիկարբազիդի հետ անտագոնիզմի թեստերով: Հայտնաբերված է, որ առկա է կապ ուսումնասիրված նյութերի քիմիական կառուցվածքի և դրանց կենսաբանական ակտիվության միջև:

**S. H. Ghazaryan, R. G. Paronikyan, I. M. Barkhudaryants**

**Anticonvulsant Activity of N-p-Alkoxybenzoyl-GABA and Their Lithium Salts**

The anticonvulsant action of 16 new compounds N-p-alkoxybenzoyl-GABA and their corresponding lithium salts was studied in various and generally accepted convulsive models: corazole convulsions, maximal electroshock, nicotine and thiosemicarbazide convulsions, and arecoline tremor. The side neurotoxic (muscle relaxant) effect of the compounds was also studied. The comparison was carried out with the known antiepileptic drug ethosuximide. All studied N-p-alkoxybenzoyl-GABA and their corresponding lithium salts showed pronounced anticonvulsant activity according to the test of corazole and thiosemicarbazide seizures. The relationship between the chemical structure of the investigated substances and their biological activity was revealed.

**Литература**

1. *Воронина Т. А., Середенин С. Б.* – Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70. № 4. С. 44–58.
2. *Мирзоян Р. С.* – Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66. № 2. С. 53–56.
3. *Багметова В. В., Тюренков И. Н., Бородкина Л. Е. и др.* – Фундаментальные исследования. 2013. № 3-1. С. 22-26.
4. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М. Новая волна. 2010. 1216 с.
5. *Бородкина Л. Е., Багметова В. В., Тюренков И. Н.* – Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 8. С. 14-20.

6. Тюренов И. Н., Багметова В. В., Кривицкая А. Н. и др. – Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74. № 2. С. 3-7.
7. Oruch R., Elderbi M. A., Khattab H. A. et al. – European Journal of Pharmacology. 2014. V. 704. P. 464-473.
8. Казарян С. А., Пароникян Р. Г. – ДНАН РА. 2017. Т. 117. № 4. С. 328-332.
9. Казарян С. А., Пароникян Р. Г. – ДНАН РА. 2018. Т. 118. № 2. С. 160-165.
10. Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Григорян А. С. и др. – ДНАН РА. 2020. Т. 120. № 1. С. 67-73.
11. Пароникян Р. Г., Казарян С. А., Сукасян Р. С. и др. – Фарма. 2015. 11. 7-13 (на арм. яз.).
12. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. H. G. Vogel, W. H. Vogel (Eds.). Berlin, N. Y. Springer. 2008. P. 569-874.
13. Loscher W., Schmidt D. – Epilepsy Res. 1988. V. 2. P. 145-181.
14. Swinyard E. A. In: Experimental models of epilepsy. N. Y. Raven press. 1992. P. 433-458
15. Геворкян К. А., Папаян Г. Л., Чимаритян С. Г. и др. – Хим.-фарм. журн. 1987. Т. 21(2). С. 167-170.
16. Drugs used in generalized seizures. Basic and Clinical pharmacology, 9th ed.; Katzung, B. (Ed.); Large Medical Books/McGraw-Hill, 2003.
17. Dunham N. W., Miya T. S. – J. Am. Pharm. Ass. (Sci. ed.). 1957. V. 46. № 3. P. 208-209.
18. Jones B. J., Roberts D. J. – J. Pharm. Pharmacol. 1968. V. 20 (4). P. 302-304.
19. Litchfield J. T., Wilcoxon F. – J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949. V. 96. P. 99-113.