

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ԱԿԱԴԵՄԻԿՈՍ Լ.Ա.ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ**

ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ ՌՈՒԶԱՆՆԱ ԳԱՌՆԻԿԻ

**ՆՈՐ ԱԶՈՏ-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ
ԷՊԻԼԵՊՏԱԶԱ ՎԻՃԱԿՆԵՐԻ ԿԱՍԵՑՄԱՆ ՀԱՄԱՐ**

**Գ.00.09. «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա» մասնագիտությամբ
կենսաբանական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության**

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ - 2021

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Л.А.ОРБЕЛИ**

ПАРОНИКЯН РУЗАННА ГАРНИКОВНА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ
ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ СОСТОЯНИЙ В ОРГАНИЗМЕ
ЖИВОТНЫХ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 03.00.09 - «Физиология человека и животных»**

ЕРЕВАН – 2021

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա.Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում:

Գիտական խորհրդատու՝

քիմ.գիտ.դոկտոր

Արթուր Արմենի Հարությունյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

կ.գ.դ., պրոֆ.

Ջոն Սարգիսի Սարգսյան

կ.գ.դ., պրոֆ.

Աստղիկ Չավենի Փեփոյան

դեղ.գ.դ.,պրոֆ.

Սվետլանա Ալեքսանդրի Իվասենկո

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կկայանա «20» հուլիսի 2021 թ. ժ. 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում գործող ԲՈԿ-ի 023-Ֆիզիոլոգիա մասնագիտական խորհրդի նիստում: Հասցեն՝ 375028, Երևան, Օրբելու եղբ.փ., 22:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա.Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և www.physiol.sci.am կայքում:

Սեղմագիրն առաքված է 09.06. 2021թ.

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,

կենսաբ.գիտ.թեկնածու.



Ն.Է. Թադևոսյան

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Института Физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА

Научный консультант:

доктор хим. наук,

Артур Арменович Арутюнян

Официальные оппоненты:

доктор биол. наук, профессор

Джон Саргисович Саргсян

доктор биол. наук, профессор

Астгик Заветовна Пепоян

доктор фарм. наук, профессор

Светлана Александровна Ивасенко

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится «20» июля 2021г. в 13⁰⁰ на заседании специализированного совета ВАК 023-Физиология при Институте Физиологии НАН РА им акад. Л.А. Орбели (РА, 0028, ул. Бр. Орбели 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института Физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА и на сайте www.physiol.sci.am

Автореферат разослан 09. 06. 2021 года.

Ученый секретарь специализированного совета,
к.б.н.



Татевосян Н. Э.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Нейротропные препараты центрального действия, применяемые при различных неврологических нарушениях, являются одним из главных реестрных лекарственных средств [Машковский М.Д., 2010].

По данным ВОЗ сейчас в мире около пятидесяти миллионов человек страдают эпилептиформными нарушениями. В последние годы арсенал противосудорожных средств ощутимо расширился. Благодаря этому терапия больных эпилепсией стала более дифференцированной, избирательной и индивидуальной [Болдырев А.И., 1984; Benbadis R. et al., 2001]. Первоочередными задачами современного этапа терапии эпилепсий и эпилептических синдромов являются: повсеместное внедрение новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) с инновационными механизмами действия на «мишени» патологической эпилептической системы; применение новых ПЭП не только в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных эпилепсий, но, возможно, более быстрый переход на новые формы препаратов на самых ранних этапах неэффективного лечения базисными ПЭП [Авакян Г.Н., 2014]. Однако, в последнее время при терапии противоэпилептическими препаратами, в основном II поколения, намечается тенденция оптимизации лечения, направленная на использование антиконвульсантов с расширенными комбинированными свойствами [Воронкова К.В. и др., 2017]. Так, известны эпилептические расстройства настроения, сумеречное помрачение сознания, эпилептические психозы, эпилептические изменения личности, нарушения эмоциональной сферы. Новое направление в лечении позволяет подобные препараты применять в разных смежных областях неврологии и психиатрии, когда становится необходимо смягчать эмоциональное напряжение, вызывать успокоение и седацию, стабилизировать или предотвращать колебания настроения при биполярных расстройствах маниакально-депрессивных состояний [Robert M. A. Hirschfeld, 2011; Meldrum B. S. 1991]. Однако, несмотря на значительные успехи в деле изыскания лекарственных веществ, применяемых для купирования эпилептиформных состояний, дальнейшая работа в этом направлении продолжает оставаться весьма актуальной. Особенно надо отметить, что в настоящее время все эффективные противоэпилептические средства не лишены существенных побочных эффектов. Так, большинство из них действуют угнетающим образом на психические функции: вызывают слабость, сонливость, подавляют эмоционально-интеллектуальную сферу или, наоборот, обуславливают психическое возбуждение [Белоусов Д.Ю., 2008]. Кроме того, при длительном применении противосудорожные препараты вызывают, как правило, серьезные осложнения со стороны кроветворной системы и печени [Zaccara G. et al., 2007]. К типичным дозозависимым симптомам, которые могут отмечаться при приеме всех ПЭП, относят тошноту, диплопию, головокружение, головную боль, усталость, седативный эффект и атаксию [Perucca E., Tomson T., 2011]. Некоторые препараты оказывают тератогенное и эмбриотоксическое действие [Tomson T. et al., 2011; Meador K.J. et al., 2009].

Методологически наиболее рациональным подходом для изучения новых фармакологически активных соединений для купирования эпилептиформных состояний является метод экспериментальной терапии эпилептиформных состояний у животных. Это обусловлено тем, что эпилептиформные состояния являются единственными симптомами эпилепсии, которые легко воспроизводятся у животных. Однако не все эпилептиформные припадки могут служить моделью эпилептических припадков у людей, но только те экспериментально вызванные припадки могут быть моделью эпилепсии, которые сопровождаются сходными изменениями электрической активности мозга [Эди М.Ж., Тайрер Дж.Х., 1983; Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., 2012]. Для обнаружения

противосудорожных препаратов используется набор тестов: электрошок используется для моделирования больших эпилептических припадков; антагонизм с коразолом считается уникальным тестом для выбора эффективных средств при малых эпилептических припадках. Кроме того, применяются ряд судорожных веществ, вызывающих клонические, тонические судороги, такие как пикротоксин, тиосемикарбазид, никотин, камфара, стрихнин и другие. Модель парциальной эпилепсии получают с использованием различных химических веществ, например, пенициллином или раскачкой-миндалины и т. д. [Лаврецкая Э.Ф., 1985].

Одним из направлений научных исследований, проводимых в Институте тонкой органической химии (ИТОХ) им. А.Л.Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии (НТЦОФХ) НАН РА в течение ряда лет, является целенаправленный синтез и фармакологическое изучение новых малотоксичных и эффективных противосудорожных препаратов. В результате проводимых исследований, среди различных классов органических соединений, таких как пиранотиенопиримидины, тиенопиридины, морфолинопропанола, бензо[*h*]хинозолон, замещенные аминокислоты и др. были найдены новые высокоактивные производные с противосудорожным действием. Эти исследования создали надежную базу для создания и внедрения в клиническую практику новых противосудорожных лекарственных средств. Так, был создан и вошел в клинику противосудорожное лекарственное средство Пуфемид, на доклинических испытаниях находится нейротропный препарат, условно названный Пиратидином, всесторонне и глубоко изучен новый оригинальный препарат №3212, обладающий противосудорожными и психотропными свойствами [Պարոնիկյան Ռ. և ուրիշներ, Արտ. N3007 А, 2016].

Процесс успешного изыскания и внедрения в медицинскую практику новых лекарственных препаратов неразрывно связан с усовершенствованными экспериментальными методами оценки функционального состояния организма с использованием инновационной научно-исследовательской аппаратуры.

В настоящей работе оценка эффективности исследованных химических соединений для купирования эпилептиформных состояний экспериментальных животных осуществлена на основе принципиального нового аппаратного комплекса «Биоскоп», разработанного в Институте физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА [Draayer J.P. et al., 2007; Sargsyan R.Sh. et al., 2010a]. Многочисленные эксперименты показали высокую эффективность использования комплекса «Биоскоп» при изучении особенностей влияния различных фармакологических препаратов [Саркисян Р.Ш. и др., 2009] в процессе формирования эмоционально-звукового стресса [Нагапетян и др., 2012], раннего прогнозирования инфицированности животных паразитами [Саркисов и др., 2010] и успешного завершения инкубации куриного эмбриона [Джагинян А.В., 2015], а также раннего прогнозирования начала формирования рака у мышей [Даниелян И.А. и др., 2017]. Проведенные исследования показали, что в отличие от обычной аппаратуры, ориентированной на регистрацию различных физико-химических показаний организма, показания «Биоскопа» непосредственно отражают целостное состояние исследуемой системы [Sargsyan R.Sh. et al., 2010b]. В свою очередь, целостное состояние системы тесным образом связано с физическими показателями ее подсистем. Поскольку любое изменение в каком-либо органе организма – функциональное или патологическое – должно приводить к изменению его целостного состояния, регистрация этих изменений с использованием аппаратного комплекса «Биоскоп» имеет диагностическую значимость.

В связи с этим представляется актуальным проведение цикла исследований с применением аппаратного комплекса «Биоскоп» для оценки эффективности

использования противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма.

В ходе исследований нейротропных свойств N-содержащих гетероциклов выявлены новые перспективные группы соединений, проявляющие выраженное нейротропное действие. Для выяснения аффинитета отдельных изученных препаратов к соответствующим рецепторам и лучшему пониманию молекулярных основ их фармакологического действия, в работе использованы метод молекулярного моделирования, в частности, молекулярный докинг. Последний метод интенсивно используется в современной фармацевтической химии и рациональном драг-дизайне для анализа специфических групп, отвечающих за взаимодействие «биомишень-лиганд» и конструирования нового лиганда, максимально отвечающего установленным требованиям (минимизация энергии, водородные связи, гидрофобные взаимодействия) [Anurag T.K., Baidya et al., 2020].

Цель и задачи исследования.

Цель настоящей работы заключалась:

В экспериментальном исследовании оценить эффективность новых азот-содержащих соединений для купирования эпилептиформных состояний в организме животных, а также с применением аппаратного комплекса «Биоскоп» разработать новую неинвазивную методологию оценки возможности использования противосудорожного препарата.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- Провести первичный скрининг среди новых гетероциклических соединений, синтезированных в ИТОХ НТЦОФХ НАН РА для выявления противосудорожной активности с использованием экспериментальных животных и судорожных моделей максимального электрошока и коразола.
- Выявить взаимосвязи между химическим строением и биологической активностью в исследованных группах соединений на основе вышеописанных моделей.
- Из различных фармакологически активных химических веществ отобрать наиболее активные и проводить исследование спектра нейротропной активности, демонстрируя дифференцированный интегративный подход на различных экспериментальных животных с использованием пакета разных судорожных моделей, включая модель «амигдала-киндлинг», а также пакет моделей для психотропных исследований, таких как «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт, ПКЛ», «принудительное плавание», «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ), «вращающегося стержня», «конфликтной ситуации» и другие тесты.
- Провести оценку эффективности новых азот-содержащих соединений для купирования эпилептиформных состояний в организме животных. Провести электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) отобранного активного соединения.
- Провести тестирование токсичности активных соединений, включая изучение нейротоксичности. Подтвердить достоверность полученных результатов на основе статистического анализа.
- Провести сравнение нейротропных свойств отобранных отдельных соединений с известными и широко используемыми в медицине лекарственными средствами.
- Провести исследование некоторых новых химических препаратов, синтезированных в ИТОХ НТЦОФХ НАН РА, обладающих противосудорожным и нейротропным действием, с использованием аппаратного комплекса «Биоскоп».

- Изучить механизм действия некоторых отобранных групп веществ, используя *in silico* исследование с применением молекулярного моделирования, в частности, метода PASS и молекулярного докинга.

Научная новизна работы и значимость:

Впервые у ряда новых азот-содержащих соединений, принадлежащих к различным химическим классам на модели антагонизма с коразолом были выявлены противосудорожные свойства. В результате работы были выявлены противосудорожные и психотропные эффекты в следующих группах гетероциклических соединений:

А) Новые гетероциклические соединения – пирано(тиопирано)тиенопиридо-пиримидины, тетрагидротienoпиримидины, конденсированные тиенопиримидины, амиды и амины тетрагидропиранов, пиранопиридины, пиранофуоропиридины, пиразолопирано(тиопирано)пиридины, пиразолоизохинолины, изотиазолопирано(тиопирано)пиридины, изотиазоло 2,7-нафтиридины, изотиазоло 2,7-пиранотриазолопиридины;

Б) Группы веществ, принадлежащих к разным химическим классам, производные альфа-, бета-дегидродипептидов, производные биологически активных аминокислот – N-о-замещенные аминокислоты, N-н-замещенные аминокислоты, салицилиден аминокислоты и их хелаты, литиевые соли салицилиден аминокислот, гидантоины аминокислот, дифенилацетил-аминокислоты и их литиевые соли, серебряные и цинковые соли бензоил-ГАМК, серебряные соли дифенилацетил глицина, N-н-замещенные ГАМК и их этиловые эфиры, а также производные морфолино-, аминопропанолов, бета-карболинов, индоллин (броминдоллин)спиротетракарболинов, спироиндолазепинов, бензо[h]хиназолинов и др.

Выявлена взаимосвязь между химическим строением и противосудорожной активностью для соединений разных исследованных групп. Сделаны выводы о роли различных заместителей для выявления и силы исследуемой активности у большого количества азотсодержащих соединений.

Впервые были проведены углубленные исследования с отобранными активными соединениями как с точки зрения спектра противосудорожного действия, так и с точки зрения изучения их психотропных свойств. Глубоко изучались производные пиранотриазолопиридинов и пиранотиенопиридинов, а также новые нейротропные активные препараты ИТОХ (Пуфемид и Пиратидин), многие из которых подверглись докинг - моделированию в Греческом университете Аристотеля и Российско-Армянском университете Армении, в результате чего был выявлен механизм действия веществ: сродство к различным рецепторам.

Впервые обнаружено новое высокоактивное противосудорожное средство №3212 (производное тетрагидробензотиенопиримидина). В соответствии с требованиями внедрения новых противосудорожных (противоэпилептических) соединений в медицинскую практику, проведено его углубленное изучение на разных животных в острых и хронических опытах с применением современных моделей, проведены исследования токсичности, нейротоксичности. Было проведено также ЭЭГ исследование соединения. №3212 на животных. При электроэнцефалографическом анализе центрального действия отобранного соединения изучено влияние на ЭЭГ показателей функционального состояния коры и подкорки, а также воздействие на эпилептиформный очаг парциальной эпилепсии, вызванный аппликацией бензилпенициллина и эффект на модели раскачки миндалины.

Исследования, проведенные с применением аппаратного комплекса «Биоскоп», привели к разработке новой неинвазивной методологии оценки возможности использования противосудорожного препарата для купирования судорожных состояний организма. Эффективность разработанной методологии показана для ряда известных

противосудорожных препаратов: Диазепама, Депакина, Фенобарбитала, Дилантина, Ламотриджина, Топирамата, Заронтина, а также препаратов, синтезированных в ИТОХ: Пуфемид, Пиратидина, соединения №3212.

Научно–практическое значение:

Проведенное исследование имеет фундаментальное и практическое значение.

Фундаментальное значение работы заключается в том, что впервые в новых рядах и классах полициклических гетероциклов, содержащих атомы N-, O-, S-, на экспериментальных животных изучены и выявлены физиологически активные соединения, обладающие противосудорожными и психотропными свойствами, выявлена взаимосвязь химическая структура – биологическая активность исследуемых групп соединений и проведены *in silico* исследования некоторых групп этих соединений. Исследованы новые нейротропные свойства препаратов Пуфемид и Пиратидина, превосходящих таковые известные психотропные препараты;

Практическое значение работы заключается в том, что среди отобранных соединений выявлен новый потенциальный противоэпилептический препарат с психотропными свойствами – соединение №3212, являющийся высокоактивным, малотоксичным веществом. Оно рекомендовано для проведения предклинических испытаний для последующего внедрения в медицинскую практику. Впервые показана целесообразность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для быстрой оценки эффективности использования новых противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформных состояний в организме животных.

Апробация работы и публикации.

Материалы диссертации доложены на: конференции "Химическая наука Армении на пороге XXI века ", Ереван, 2000; Международной научно-технической конференции, Самара, 2004; конференциях армянского химического общества (I, III, IV,V,VI).Акт. проблемы химической науки Армении, 2008, 2012, 2014, 2017, 2019, Ереван; 4-ой международной конференции “Современные аспекты химии гетероциклов”, Санкт-петербург, 2010; International Conferencis dedicated to the 90th anniversary of ysmu foundation, Erevan 2010; International Conference “Frontiersin Chemistry”, Yerevan, Armenia, 2013, 2018; 3-rd International Scientific Conference on “Dialogues on Sciences”, Yerevan, Armenia,2015; Dombay Organic Conference cluster “DOCC-2016”, Dombay; 17th Hellenic Symposium on Medicina lChemistry, Thessaloniki, 2017; XXXI международной научно-технической конференции “Реактив-2018”, Минск; Международной конференции, "От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет", Пермь 2018; VII, VIII, IX и X Международных Форумах эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния», Сочи, 2016, 2017, 2019; Ростов-на-Дону, 2018; 10th International Symposium on CMTPI-2019, Ioannina, Greece, 2019. International online conference dedicated to the 90th anniversary of academician Armen Galoyan "Neurobiology in the 21st century" Armenia, Yerevan. 2020.

Основное содержание диссертационной работы резюмировано в 82 научных публикациях (из них 3 авторские свидетельства СССР, 7 патентов РА) и 22 тезисах конференций.

Структура и объем работы.

Диссертационная работа изложена на 300 страницах и состоит: из введения, обзора литературы, методов исследований, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, 48 рисунков, 123 таблиц, списка литературы (442 библиографических ссылок) и приложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование противосудорожных свойств соединений проводили на животных с экспериментально вызванными судорогами, главным образом на белых беспородных мышках обоего пола массой 18-24 г. Невозможность создания моделей судорог, полностью соответствующих патологическим состояниям человека, компенсировалась применением в эксперименте нескольких видов судорог. Нерастворимые в воде соединения вводили животным внутрибрюшинно за 45-60 минут до электрической стимуляции или введения судорожных химических агентов в виде 1%-ной коллоидной взвеси в 0.5% растворе карбоксиметилцеллюлозы, иногда с твин-80, а растворимые в воде соединения вводились за 30 минут. Контрольным животным вводили коллоидный раствор или дистиллированную воду в том же объеме. Подопытных животных делили на равные по численности группы мышей (5-10 в каждой) и для каждого соединения испытывали 5-6 доз.

Для нахождения средних противосудорожных доз ($ЭД_{50}$) соединений был использован графический метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону [Беленький М.Л., 1963]. С целью сравнительной оценки противосудорожной активности соединений, используются найденные для каждого соединения $ЭД_{50}$ и критерий Краскела-Уоллиса при $P \leq 0,05$ [Унгурияну Т.Н, Гржибовский А.М., 2014]. Результаты экспериментов подвергали также статистической обработке, используя критерий “t” Стьюдента. Однако, с практической точки зрения, величина противосудорожной активности соединений представляет интерес только в сопоставлении с показателями его токсичности. Поэтому для каждого активного соединения определяли острую токсичность и вычисляли терапевтический индекс – ТИ (TI) = $ЛД_{50}/ЭД_{50}$. Учитывая, что многие противосудорожные средства, наряду с основным действием, вызывают нежелательные побочные эффекты, для них определяли защитный индекс, представляющий собой отношение средней нейротоксической дозы, вызывающий, например, нарушение координации движений по тесту “вращающегося стержня” ($ТД_{50}$), к средней эффективной дозе ($ЭД_{50}$) – ЗИ (PI) = $ТД_{50}/ЭД_{50}$.

Изучение спектра противосудорожного действия активного соединения проводили на следующих моделях судорог, вызванных химическими конвульсантами и электростимуляцией: тонико-клонические судороги с экстензией, вызванные максимальным электрошоком (МЭШ); максимальные коразоловые судороги (коразоловое титрование), минимальный судорожный припадок (кодажное введение коразола); гиперкинез, вызванный центральными холиномиметиками – никотином и ареколином; стрихниновые тетанические судороги; клонические судороги, вызванные камфорой; судороги, вызванные антагонистами ГАМК – пикротоксином и тиосемикарбазидом; модель парциальной эпилепсии, полученной с помощью пенициллина; судорожные послеразряды в ЭЭГ после электростимуляции лимбической структуры подпороговыми и пороговыми разрядами; с помощью киндлинговой парциальной модели (киндлинг амигдалы) [Vogel H.G., 2008].

Изучение нейрорепрогенеративных эффектов новых производных различных гетероциклов проведено с использованием стандартных нейрорепрогенеративных моделей и методов, изложенных в “Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств” (Москва, 2012), в частности применяли следующие модели: «открытое поле», «ПКЛ», «принудительное плавание», «конфликтная ситуация по Vogel», «электрошоковая ретроградная амнезия», «вращающегося стержня», «антимоноаминоксидазная (антиМАО) активность» и др.

Кроме того, были проведены исследования с применением нового аппаратного комплекса “Биоскоп” с целью оценки эффективности использования нового неинвазивного метода при поиске новых противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформной активности.

In silico исследование разработанных соединений было выполнено с помощью компьютерной программы PASS 2014, а также методом молекулярного докинга [Goodman L.S., Gilman A., 1996].

При выполнении экспериментов соблюдали нормы и принципы, утвержденные Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным (2000 г.) и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.) [Большаков О.П. и др., 2002].

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ N-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ СОСТОЯНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

В последние годы особенно интенсивно развивается проблема изучения связи между химической структурой и функцией биологически активных соединений. В этой главе представлены основные группы исследованных соединений и выявлен взаимосвязь между химической структурой и биологической активностью этих соединений.

Первая и самая большая группа исследованных веществ являются гетероциклы, содержащие азот-, серу- и кислород, которые синтезированы в лаборатории синтеза психотропных препаратов Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА с целью выявления и изучения биологических свойств синтезированных соединений.

Исследованы производные различных гетероциклических систем – 3(6)-аминопиридинов, пиазоло[3,4-*b*]пиридинов и 8-оксо-2,7-нафтиридинов, пирино(тиопирано)[3,4-*c*]пиридинов, тиофенов, замещенных пиранопиридо-пиримидинов и т.д. Найдены некоторые закономерности между строением синтезированных соединений с их биологической активностью, что создает возможность для дальнейшего целенаправленного синтеза [Нораян А.С. и др., 1998; Пароникян Е.Г. и др., 2004].

В ряду новой гетероциклической системы на основе аннелированных тиопиранового, пиридинового и пиазолового циклов, выявлен 1-амино-8,9-дигидро-5,8,8-триметил-3,6*H*-пиазоло[3,4-*b*]тиопирано[4,3-*d*]пиримидин (I) и его гидрохлорид (II), на которые получено авторское свидетельство СССР (N1626648).

Конденсированные гетероциклы, сочлененные с пиримидином проявляют выраженные нейротропные эффекты. Анализ данных, полученных при испытаниях конденсированных 4-замещенных пирано(тиопирано)[3,4-*b*]тиено[5,4-*b*]пиримидинов показал, что в сравнении с пирано(тиопирано)фуropyридинами они обладают более выраженными антикоразоловыми свойствами.

Были получены АС СССР на: 3-Амино-10,11-дигидро-оксо-5,10,10-триметил-8*H*-пирано[4',3':4,5]тиено(2,3-*b*)пиридо[4,3-*d*]пиримидин (I), обладающий противосудорожной активностью (А.С. N695638) и производные 10*H*-тиопирано-[3',4':5,6]пиридо[3,2:4'',5'']тиено[3,2-*d*]пиримидина, обладающие психотропной активностью с противосудорожным действием (А.С. N1648067). Указанные соединения по нейротропной активности превосходят этосуксимид.

Исследование нейротропных свойств 3 производных тетрагидробензотиенопиримидинов (З. Цип. N3007A) показало, что соединения имеют выраженный антикоразоловый эффект и превосходят функциональные аналоги в несколько раз. Имеют низкую токсичность и высокие терапевтические и защитные индексы.

Производные пиридо[1,2-а]пиримидинов проявляют выраженную нейротропную активность (ЗЗ Упр. N3379А). Изученные две производные пиридо-пиримидинов оказывают противосудорожное действие на модели антагонизма с коразолом. На моделях исследовательской активности животных “открытое поле”, анксиолитического действия “ПКЛ”, антидепрессивного действия “принудительное плавание”, в *in vitro* опытах антиМАО действие показали, что исследуемые соединения обладают также психотропными свойствами.

Исследования бензо[*h*]хиназолинов показало, что многие из них проявляют психотропные, противосудорожные свойства. В ряду изученных алкилзамещенных бензо[*h*]хиназолинов антиМАО активностью обладали соединения с аллил- и метилзамещенными радикалами, а противосудорожной - лишь соединения с метилли радикалом. Биологические исследования полученных гидрохлоридов как спиро-β-карболина, так и индолазепина показали, что некоторые из них обладают противосудорожной активностью.

Изучение биологической активности гидрохлоридов 1-(*n*-замещенных фенил)-1-алкил(арил)-2-фенил(*N*)-3-аминопропанолов показало, что аминопропанолы проявляют ярко выраженную центральную М-холинолитическую активность, соизмеримую с активностью циклодолола, являющийся не только функциональным, а также и химическим аналогом этих веществ. Исследование гидрохлоридов 2-(4-хлорфенил)-3-морфолин-4-ил-(4-алкоксифенил)алканолов показало, что у части соединений обнаружен выраженный антагонизм с коразолом. Интересно отметить, что более выраженной противосудорожной активностью обладают соединения с амилокси радикалом в 4-ом положении независимо от остальных заместителей. Арилатифатические аминопропанолы, содержащие фрагменты аминокислот -*N*-[3-(4-замещенные фенил)-3-гидроксипропил]валины, - триптофаны и 3-{[3-гидрокси-3-(4-замещенные фенил) пропил]амино}-3-фенилпропановые кислоты, проявляют противосудорожную активность [Геворгян Г.А. и др., 2004].

Вторая большая группа исследованных нами веществ были производные биологически активных аминокислот и пептидов [Казарян С.А. и др., 1998]. Немаловажное значение имеют *N*-защищающие *n*-алкоксибензоильные-, *o*-алкоксибензоильные-, *N*-фенилацетильные-, *N*-фенилгидантоиновые, *N*-дифенилацетильные группы и правильное сочетание изученных нами различных производных аминокислот с катионами лития и цинка тоже привлекательно в том смысле, что эти катионы применяются для лечения и профилактики маниакально-депрессивного психоза и различных аффективных состояний.

Выявлена высокая противосудорожная активность исследованных производных *N*-*n*-алкоксибензоил ГАМК, глицина, β-аланина. В дозе 50 мг/кг соединения проявляют от 40 до 80% эффективность по тесту коразоловых судорог. Цинковые и серебряные соли *N*-*n*-алкоксибензоил ГАМК, глицина, β-аланина перспективны для создания новых противосудорожных средств с психотропными свойствами. При этом соединения с пропокси-, бутокси- и изобутокси-радикалами более активны, а цинковые соли по сравнению с серебряными более токсичны.

Получено изобретение на новые цинковые соли *N*-*n*-этоксibenzoил-ГАМК (СК-197), *N*-*n*-бутоксибензоил-ГАМК (СК-198), *N*-*n*-изобутоксибензоил-ГАМК (СК-199), обладающие нейротропными свойствами(ЗЗ Упр. N3338А). Антидепрессантные, противосудорожные и психоседативные свойства защищены у серебряной соли *N*-дифенилацетилглицина и серебряной соли производных бензоилглицина (ЗЗ Упр. N3197А). Биологически активные новые серебряные соли ГАМК (*n*-изобутокси-бензоил-ГАМК (СК-337) и *n*-бутокси-бензоил-ГАМК (СК-338)), проявили высокую

противосудорожную и психотропную активность. Выявлены также новые вещества (ՀՀ Մրմ. N3131A) - цинковые соли N-*n*-бутоксibenзилглицина (СК-302) и N-изобутоксibenзилглицина (СК-314), обладающие центральными миорелаксантами, а также противосудорожными и психотропными свойствами.

В результате исследовательских работ выяснилось, что салицилиден аминокислоты эффективны как в отношении электрошоковых, так и коразоловых судорог. Наиболее выраженным противосудорожным действием обладают гидантоин, фенилглицина, 5-бензилгидантоин, N³-параизпропоксibenзоил 5,5- дифенил гидантоин и их литиевые соли. В отличие от известного противосудорожного препарата "Дилантина" (5,5-дифенилгидантоин), они проявляют широкий спектр противосудорожной активности, менее токсичны, имеют высокие терапевтические и защитные индексы. Одновременно соединения проявляют психотропное действие (ՀՀ Մրմ. N2945A).

Производные N-замещенных α,β -дегидроаминокислот проявляют противосудорожное действие. Проведенные исследования подтверждают, что ряд α,β -дегидроаминокислот представляют интерес при создании соединений, угнетающих эффект коразола. Противосудорожные свойства проявляют также 1-арил-2-замещенные 4-бензилиден-5-имидазолы (40-80%), тогда как их 1-незамещенные аналоги или исходные пептиды лишены этой активности. Соли (гидрохлориды и алкилиодиды) проявляют холинолитические и противосудорожные свойства.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны рациональные направления изыскания и изучения нейротропных соединений среди N-содержащих гетероциклов. Обнаружены новые классы перспективных эффективных противосудорожных, транквилизирующих веществ, малотоксичных с минимальными побочными свойствами. Некоторые из них по выраженности активности и по спектру фармакологических действий превосходят классические препараты, применяемые в медицинской практике.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ РАЗРАБОТОК ИНСТИТУТА ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НТЦОФХ НАН РА

Правильный выбор противосудорожного препарата позволяет контролировать судороги у 70-80% пациентов, обеспечивая тем самым улучшение качества жизни, которому сегодня уделяется особое внимание. Сегодня в арсенале неврологов имеется огромный арсенал противосудорожных препаратов. При правильном подборе антиконвульсантов половина пациентов может быть избавлена от приступов. Однако не стоит забывать, что эпилепсия – многолика и каждая ее форма требует коррекции. Характеризуя современную тенденцию создания новой генерации противосудорожных препаратов, следует отметить, что такие препараты должны иметь большой спектр действия, обладать эффективностью как при генерализованных, так и фокальных приступах, не вызывать нежелательные эффекты в виде сонливости, снижения концентрации внимания, а в клинических условиях способные для перехода от политерапии к монотерапии. Кроме того, большим преимуществом противосудорожного препарата должно быть наличие общего неспецифического сбалансированного седативно-активизирующего действия, предупреждение очаговых неврологических симптомов, снижения интеллекта, а также способности сглаживать bipolarные аффективные расстройства.

При поиске новых нейротропных соединений в экспериментальной психофармакологии представляется важным и актуальным использование у животных

моделирования как самой патологии, так и ее отдельных проявлений. Такой подход дифференцированного (применение интерорецептивных раздражителей, например, коразола) и интегративного (например, «открытое поле») моделирования, биостатистическая оценка спектра фармакологического действия веществ, сопоставление основных и побочных эффектов позволяет более детально проводить отбор среди новых синтезированных соединений.

Скрининг исследованных большого количества соединений среди производных пиридина и пиримидина, гидантоинов аминокислот выявил около десятка активных противосудорожных соединений, превосходящих своих функциональных аналогов. Впервые синтезированы и выявлены новые соединения, обладающие одновременно противосудорожным, анксиолитическим, психоседативным или активирующим действием. Отобранные соединения по многим показателям превосходят применяемые в медицинской практике психотропные препараты и перспективны для дальнейшего изучения и последующего внедрения в лечебную практику.

Проводилось изучение противосудорожной и психотропной активности 6 новых, синтезированных в Институте тонкой органической химии, отобранных соединений-производных различных гетероциклических систем (пиридинов и пиримидинов) – №1 (тетра-гидробензотиенопиримидин, №3212), №2 (пиридопиримидин, №3085-7), №3 (пиранотриазолопиридин, №27), №4 (тиоалкилпиранотриазолопиридин, №38), №5 (пиразолилтетрагидротейноизохинолин, №89) и №6 (тиоксопиранопиридин, №410). Изучались: противосудорожная активность по антагонизму с коразолом, исследовательская активность по тесту «открытое поле», центральное миорелаксантное действие по тесту «вращающегося стержня»; анксиолитический эффект соединений оценивали по тестам ПКЛ и «конфликтная ситуация». Сравнение проводили с пуфемидом и применяемыми в лечебной практике известными препаратами заронтином и диазепамом.

Как показано в табл. 1, соединения №1-6 имеют выраженный антикоразоловый эффект и превосходят функциональные аналоги пуфемид и заронтин в несколько раз. Имеют низкую токсичность и высокие терапевтические и защитные индексы.

Таблица 1.

Антагонизм по коразолу и токсичность соединений №1 - 6 и сравниваемых препаратов.

Соединение (№)	Антагонизм по коразолу, ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	ТД ₅₀ , мг/кг	ТИ	ЗИ
1	16 (10.32÷24.8)	2300 (2000÷2645)	660 (528 ÷ 825)	143.75	41.25
2	35.0 (28 ÷ 43.75)	780.0 (600 ÷ 1014)	480(369 ÷ 624)	22.28	13.7
3	21.0 (11.6 ÷ 37.8)	1350(900 ÷ 2025)	580(475 ÷ 708)	64.3	27.6
4	44.0 (33.8 ÷ 57.2)	1550(1292 ÷ 1860)	600(500 ÷ 720)	35.2	13.6
5	28.0 (16÷49)	1200 (983.6÷1464)	785(628 ÷ 981)	42.85	28.0
6	33.0 (24.8 ÷ 43.8)	1250(1000 ÷ 1562.5)	620(504÷762.6)	37.88	18.79
Заронтин	155 (117.5÷204.5)	1325 (1200÷1462)	520(412.6÷655)	8.55	3.35
Пуфемид	86 (58.1÷127.3)	2150 (1930÷2390)	450(366÷553.5)	25	5.25
Диазепам	0.5 (0.4÷0.7)	180 (128.5÷252.0)	2.7 (1.4÷5.5)	360	5.4

Примечания: Показаны средние значения и их доверительные интервалы; *Статистически достоверные изменения по сравнению с контролем при уровне значимости $P \leq 0.05$.

В открытом поле (табл.2) соединение №1 в дозе 50мг/кг уменьшает горизонтальные перемещения животных по сравнению с контрольной группой с 24.2 до 14.2, вертикальные перемещения – с 5.6 до 2.8, а количество обследованных ячеек увеличивается от 0.5до 1.6. Аналогичный эффект дает пуфемид в дозе200мг/кг. Все

остальные изученные соединения в тех же условиях, как и диазепам, в дозе 2мг/кг приводят к увеличению горизонтальных перемещений и обнюхивания ячеек, а заронтин в дозе 150мг/кг дает эффект, похожий на контроль. Изучение исследовательской активности указывает на то, что соединение №1 вызывает некоторый седативный эффект и уменьшает двигательную активность животных, в отличие от диазепама и всех остальных соединений (№2-6), которые оказывают активирующее действие. Одновременно все отобранные соединения, как и диазепам, увеличивают количество обследованных ячеек, что указывает на антитревожное действие веществ. Все отобранные соединения статистически значимо увеличивают число взятий воды, несмотря на электроболевое раздражение, т.е. проявляется анксиолитическое действие. Такой же эффект наблюдается у диазепама и пуфемид, в отличие от заронтина. Число взятий воды на модели «конфликтная ситуация» ($M \pm m$), №3212 увеличивает от 2.5 ± 0.5 (контроль) до 14.6 ± 3.0 .

На экспериментальной модели «приподнятый крестообразный лабиринт» введение соединения №1 в дозах 50 и 100 мг/кг сопровождается у животных отсутствием эффекта страха, в отличие от контроля. Аналогичная картина наблюдается и с препаратами № 2-6 в дозе 50 мг/кг и у диазепама в дозе 2 мг/кг. Пуфемид и заронтин не обладают таким свойством. №1 в дозе 100мг/кг уменьшает время нахождения мышей в темных рукавах от 257 до 5.6 с. Число входов в темные рукава не меняется по сравнению с контролем после введения заронтина, пуфемид, диазепама. Соединение №1 в дозах 100 и 50 мг/кг уменьшает число входов в темные рукава и приводит к увеличению времени нахождения в центре, что может свидетельствовать о некой защитной реакции у соединения "против страха и безысходности". Время нахождения в открытых рукавах указывает, что все отобранные соединения обладают анксиолитическим действием.

Таблица 2.

Исследовательская и анксиолитическая активность соединений(№1-6)и сравниваемых препаратов на моделях “открытое поле” и “конфликтная ситуация”

Препарат, доза, мг/кг	Количество (в абсолютных значениях за 5 мин)			Число взятий воды на модели “конфликтная ситуация”, $M \pm m$
	горизонталь ных перемещений	вертикальных перемещений	Обследован ных ячеек	
Контроль	24.2 ± 1.7	5.6 ± 2.1	0.5 ± 0.4	2.5 ± 0.5
№1(50)	$14.2 \pm 1.2^{**}$	2.8 ± 1.1	$1.6 \pm 0.4^{**}$	$14.6 \pm 3.0^{**}$
№2 (50)	$45.8 \pm 7.9^{**}$	7.4 ± 1.5	$3.4 \pm 0.8^{**}$	$12.2 \pm 3.6^{**}$
№3 (50)	$35.6 \pm 5.7^{**}$	5.4 ± 2.9	$4.2 \pm 0.3^{**}$	$28.6 \pm 8.0^{**}$
№4 (50)	$33.8 \pm 5.2^{**}$	5.4 ± 1.5	$3.8 \pm 0.9^{**}$	$15.4 \pm 2.6^{**}$
№5 (50)	$32.8 \pm 4.8^{**}$	5.4 ± 1.0	$3.0 \pm 0.7^{**}$	$17.6 \pm 2.3^{**}$
№6 (50)	$38.6 \pm 3.8^{**}$	2.4 ± 0.9	$3.0 \pm 0.8^{**}$	$13.5 \pm 2.8^{**}$
Пуфемид(200)	$12.0 \pm 3.1^{**}$	2.6 ± 0.75	$1.5 \pm 0.3^{**}$	$14.1 \pm 2.7^{**}$
Заронтин(30)	26.8 ± 4.4	5.6 ± 1.5	0.8 ± 0.3	3.4 ± 1.5
Диазепам (2)	$43.6 \pm 4.2^{**}$	8.4 ± 1.0	$5.0 \pm 1.3^{**}$	$9.2 \pm 2.1^{**}$

Примечания: Показаны средние значения и стандартная ошибка; * Статистически достоверные изменения по сравнению с контролем при уровне значимости $P \leq 0.05$.

Среди вышеуказанных новых отобранных соединений наиболее активным и перспективным является соединение №1 (под регистрационным номером №3212), производное пиримидина (тетрагидробензотиазопиримидин). Соединение по антикоразоловой активности статистически достоверно превосходит известные противоэпилептические препараты из группы сукцинимидов заронтин в 10 и пуфемид в 5

раз. Соединение является наименее токсичным и наименее нейротоксичным из них. Терапевтические и защитные индексы соединения превосходят заронтин 17 и 13; и пуфемид—6 и 8 раз, соответственно. Это дает основание углубленно и всесторонне изучить соединение №3212. Соединение проявляет выраженную противосудорожную активность на различных моделях эпилепсии. Особенно надо отметить специфическую активность по коразоловым (минимальный и максимальный судорожный припадок), камфорным, тиосемикарбазидным, пикротоксиновым, пенициллиновым судорожным тестам. По спектру противосудорожной активности соединение больше похоже на пуфемид, чем на заронтин. Оно имеет большую продолжительность действия при различных способах введения. Соединение №3212 проявляет также психотропное действие. Изучение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в «открытом поле» показало, что соединение №3212 имеет седативный эффект, одновременно проявляя анксиолитическое действие.

На экспериментальной модели «ПКЛ» введение соединения №3212 сопровождается у животных отсутствием эффекта страха, фактически, отобранное соединение обладает анксиолитическим действием. На модели экспериментального невроза «конфликтная ситуация», соединение №3212 увеличивает число взятий воды, несмотря на электроболевое раздражение. Это указывает на то, что соединение проявляет транквилизирующее действие.

На модели «принудительного плавания» соединение №3212 в дозе 50 мг/кг, и особенно 100 мг/кг, снижает латентное время первой иммобилизации и увеличивает суммарное время иммобилизации, что указывает также на седативный эффект препарата.

На модели «электрошоковой ретроградной амнезии» соединение №3212, через 24 ч после обучения, способствует восстановлению воспроизведения памятного следа от обученного условного рефлекса пассивного избегания, нарушенного МЭШ. Соединение №3212 в концентрации 1мкмоль/мл ингибирует дезаминирование ФЭА на 73% и в меньшей степени дезаминирование 5-ОТ – на 40%. Это дает возможность предполагать о преимущественном действии соединения на MAO Б формы, т.е. у препарата выявлен некоторый антидепрессантный эффект.

При ЭЭГ анализе соединения №3212 установлено, что оно не оказывает заметного влияния на показатели функционального состояния коры (сенсомоторная, теменная и затылочная области) и подкорки (миндалины, гиппокамп). Соединение №3212 выраженным образом, статистически значимо, подавляет эпилептиформный очаг парциальной эпилепсии, вызванный аппликацией бензилпенициллина.

Исследования соединения №3212 в дозе 50-100 мг/кг на модели «Amigdal-Kindling» показали, что через пятнадцать минут после стимуляции миндалины током силой 100 мА на спонтанной ЭЭГ появляются высокочастотные высоковольтные волны, которые преобразуются в синхронные непрерывные эпилептиформные волны с длительностью 4-6 минут. После введения соединения в дозе 100 мг/кг эпилептиформные волны вообще не наблюдаются, спонтанная ЭЭГ не меняется. Это указывает на то, что соединение обладает противосудорожным эффектом на парциальной модели «Amigdal-Kindling».

Разработка ИТОХ 1980-х г. Пуфемид (3-*п*-изопропокси фенилсукцинимид) обладает широким спектром противосудорожного действия в эксперименте. В связи с необходимостью целенаправленного использования пуфемиды в клинике, возникла необходимость изучения его влияния также на другие виды экспериментальных судорог и исследования дополнительных психотропных эффектов этого антиконвульсанта у животных.

Как показали проведенные испытания, пуфемид обладает также активностью в отношении судорог, вызываемых системным введением коразола, пикротоксином, ТСК. Выявление активности пуфемиды в различных судорожных моделях, в том числе в

сложной модели парциальной эпилепсии на крысах, вызванной аппликацией пенициллина, указывает на широкий спектр противосудорожного действия препарата. Одним из примечательных результатов является обнаружение анксиолитического действия пуфемиды у крыс на модели экспериментального невроза «конфликтная ситуация». И наконец, пуфемид оказывает в условиях «электрошоковой ретроградной амнезии» антиамнестический эффект у крыс и приближается по своему действию к пирацетаму.

В результате проведенного сравнительного исследования психотропного спектра атипичного транквилизатора Пиратидина (производное пиранотиенопиримидина) и некоторых антиэпилептических препаратов установлено, что потенциальный транквилизатор Пиратидин и сравниваемые антиконвульсанты Люминал, Милонтин, Пуфемид, Депакин и Седуксен в экспериментах на животных оказывают неоднозначное влияние на разные виды моделируемых судорог. Так, почти все препараты в той или иной степени предотвращают коразоловые и электрошоковые судороги. Исключение составляет Дифенин, который активен только по тесту МЭШ. Своёобразно ведет себя Депакин, противосудорожная активность которого на этих моделях слабо выражена, и Пуфемид, защитное действие которого более значимо проявляется у мышей.

Интересные закономерности установлены на модели парциальных судорог киндинга амигдалы у крыс. Показано, что все изучаемые препараты, в том числе и Депакин, снижают пороги судорог у экспериментальных животных. Исключение составили Дифенин и Пиратидин, относительно того, что Дифенин действует слабее при раскACHE миндалины и лучше при судорогах, вызванных раскACHEй неокортекса. В настоящее время имеется достаточно много сведений относительно того, что парциальная форма эпилепсии сопровождается у больных затрудненным запоминанием и ментальной заторможенностью. В связи с этим примечательно, что все отобранные для сравнительных испытаний антиконвульсанты, кроме Седуксена, в той или иной степени проявляли, наряду с активностью в отношении «киндинговых судорог», также и антиамнестическую активность и восстанавливали память у животных с электрошоковой ретроградной амнезией.

Было проведено также *in silico* исследование соединения №3212, пуфемиды и пиратидина. Докинг и конформационный анализ комплексообразования с 5HT_{1A}, GABA_A и SERT транспортер показали, что из всех препаратов высокое сродство наблюдается у пуфемиды при взаимодействии с GABA_A, а остальные препараты оказывают более избирательный аффинитет. Можно констатировать, что действие пуфемиды в первую очередь обусловлено взаимодействием через GABA_A, а два других препарата (пиратидин и соединение №3212) скорее всего действуют путем угнетения 5HT_{1A} и SERT транспортер, что указывает на некоторое совпадение *in silico* исследований с результатами *in vivo* экспериментов.

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ СОСТОЯНИЙ У КРЫС.

Физиологическая значимость показаний «Биоскопа» позволяет использовать его в экспериментах для бесконтактной оценки функционального состояния биологических систем. В данной главе мы использовали аппаратный комплекс «Биоскоп» с целью неинвазивной оценки антиэпилептических препаратов и разработок ИТОХ для купирования эпилептиформных состояний у крыс.

При анализе результатов проведенных экспериментов рассчитывались интегративные показатели, характеризующие состояние животных в норме (1-я группа данных), после

введения противоэpileптического препарата (2-я группа данных), и после инъекции коразола на фоне действия введенного препарата (3-я группа данных). Чтобы оценить эффективность использования противосудорожного препарата для купирования судорожных состояний организма животных следует сопоставлять показатели 3-й группы данных с данными по первой и второй группам рассчитанных данных. В результате подобного сопоставления может оказаться:

А. для 3-й группы данных имеет место тенденция по отдалению их показателей от показателей 1-й, нормативной, группы данных.

Б. для 3-й группы данных имеет место тенденция по сближению их показателей к показателям 1-й, нормативной, группы данных.

В. для 3-й группы данных имеет место совпадение их показателей с показателями 2-й группы данных.

Ясно, что в первом случае следует сделать заключение о неэффективности использования противосудорожного препарата для купирования судорожных состояний организма животных. Во втором случае показатели возвращаются к норме и поэтому, наоборот, нужно сделать заключение об эффективности использования противосудорожного препарата для купирования судорожных состояний. В третьем случае, по существу, инъекции коразола не влияет на интегративные показатели организма животных на фоне действия препарата. Это также говорит о купировании судорожных состояний организма и, следовательно, об эффективности использования препарата в этих целях.

В таблице 3. обобщены результаты такого сопоставления для ряда исследованных препаратов. Для исследованных препаратов и их доз в таблице знаком «+» показано, как соотносятся показатели 3-й группы данных к показателям 1-й и 2-й групп данных. В зависимости от их характера им присвоены условные баллы эффективности купирования судорожных состояний организма: отдаление от нормы – 0 баллов, отсутствие влияния коразола на фоне действия препарата – 1 балл, тенденция по возвращению к норме – 2 балла.

В последнем столбце таблицы указан суммарный по всем показателям балл эффективности влияния препарата. Согласно представленной таблице ламотриджин в дозе 25 мг/кг не является эффективным для купирования судорожных состояний – суммарный балл его эффективности равен нулю. С увеличением дозы ламотриджина до 70 мг/кг суммарный балл его эффективности достигает 3-х. В случае топирамата его использование в дозе 15 мг/кг оказывается более эффективным (6 баллов), чем при его использование в дозе 30 мг/кг (2 балла). Отметим также высокую эффективность использования луминала и диазепам в целях купирования судорожных состояний организма – 6 и 5 баллов, соответственно. Согласно таблице 3 достаточно высокую эффективность использования имеет также препарат № 3212 (6 балла).

Таким образом, можно заключить, что предложенная методология анализа полученных данных позволяет дифференцировать и выявлять те препараты, которые с наибольшей эффективностью могут быть использованы для купирования эпилептиформных состояний у крыс.

Для противоэpileптических препаратов дилантина, депакина и заронтина, была предпринята попытка рассмотреть возможность использования более простых подходов оценки их эффективности для купирования судорожных состояний организма. При этом из трех типов показателей, которые выше характеризовали интегративное состояния организма животных, были использованы только распределения ПСМ сигналов «Биоскопа». Результаты проведенного анализа обобщены в таблице 4. Согласно приведенной таблице после инъекции коразола на фоне действия дилантина или депакина имеет место тенденция по сближению их показателей к показателям 1-й, нормативной,

группы данных. Вместе с тем после введение коразола на фоне влияния заронтина спектральное распределение сигналов «Биоскопа» не меняется.

Таблица 3.

Сравнительная оценка эффективности применения противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформных состояний крыс.

Интегративные показатели	Статистические показатели			Спектр сигналов «Биоскопа»			Спектр ВВ-интервалов			Суммарный балл эффективности влияния препарата
Характер изменения	Отдаление от нормы	Отсутствие влияния коразола на фоне действия препарата	Тенденция по возвращению к норме	Отдаление от нормы	Отсутствие влияния коразола на фоне действия препарата	Тенденция по возвращению к норме	Отдаление от нормы	Отсутствие влияния коразола на фоне действия препарата	Тенденция по возвращению к норме	
Условные баллы эффективности влияния препаратов	0	1	2	0	1	2	0	1	2	
Ламотриджин 25 мг/кг	+	-	-	+	-	-	+	-	-	0
Ламотриджин 50 мг/кг	+	-	-	-	-	+	+	-	-	2
Ламотриджин 70 мг/кг	-	+	-	-	-	+	+	-	-	3
Топирамат 15 мг/кг	-	-	+	-	-	+	-	-	+	6
Топирамат 30 мг/кг	-	+	-	-	+	-	+	-	-	2
Люминал 40 мг/кг	-	-	+	-	-	+	-	-	+	6
Диазепам 2 мг/кг	-	+	-	-	-	+	-	-	+	5
Пуфемид 300 мг/кг	-	+	-	-	+	-	-	+	-	3
Пиратидин 8 мг/кг	-	+	-	-	+	-	+	-	-	2
№ 3212 50 мг/кг	-	-	+	-	-	+	+	-	-	6

Таблица 4.

Оценка эффективности использования дилантина, депакина и заронтина для купирования эпилептиформных состояний крыс.

Характер изменения	Спектр сигналов «Биоскопа»		
	Отдаление от нормы	Отсутствие влияния коразола на фоне действия препарата	Тенденция по возвращению к норме
Дилантин 50 мг/кг	-	-	+
Депакин 300 мг/кг	-	-	+
Заронтин 300 мг/кг	-	+	-

Полученные результаты указывают на возможность использования также и алгоритма упрощенного анализа для определения сравнительной эффективности использования противосудорожных препаратов, в частности, дилантина, депакина и заронтина для купирования эпилептиформных состояний у крыс.

Таким образом, можно заключить, что предложенная методология анализа полученных данных позволяет дифференцировать и выявлять те препараты, которые с наибольшей эффективностью могут быть использованы для купирования эпилептиформных состояний у крыс.

ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Высокий уровень природных и социальных катаклизмов способствует тому, что проблема создания нейробиотических средств, продолжает оставаться актуальной. Одной из ведущих задач в этом направлении является изыскание веществ, пригодных для лечения не только психических расстройств, но и предупреждения стрессовых ситуаций и функциональных перегрузок у здоровых людей.

В лабораториях психофармакологии, а ныне фармакологии и патогистологии ИТОХ проводились исследования нейротропной активности среди азот-содержащих соединений. Исследованы производные с биологической точки зрения интересных гетероциклических систем – 3(6)-аминопиридинов, пиазоло[3,4-*b*]пиридинов и 8-оксо-2,7-нафтиридинов, пирано-(тиопирано)[3,4-*c*]пиридинов, тиафенов, замещенных пиранопиридопиримидинов и т.д. Найдены некоторые закономерности между строением синтезированных соединений с их биологической активностью, что создает возможность для дальнейшего целенаправленного синтеза новых физиологически активных соединений для предупреждения и купирования эпилептиформных состояний.

Среди 6-оксипроизводных пирано(тиопирано)[3,4-*c*]пиридинов и их натриевых солей выявлены соединения, проявляющие в дозе 200 мг/кг 20–80 % эффективность по противосудорожной активности, причем в ряду $\text{Me} < \text{Et} < \text{Pr} < i\text{-Pr}$ наблюдается повышение действия до 80 %. В случае же Bu , $i\text{-Bu}$ и ароматических заместителей активность уменьшается до 40–60%. В группе 6-оксотиопирано[3,4-*c*]пиридинах наблюдается уменьшение противосудорожной активности до 40 %, а 1-гидрокси-3-оксо-2,7-нафтиридины практически лишены этой активности. На противосудорожную активность по антагонизму с коразолом пирано[4,3-*d*]фуоро[2,3-*b*]пиридинов не влияет природа заместителя в пятом положении цикла, а замещение в аминной части приводит к

снижению активности. У *o*-алкилпроизводных двуциклических пиридинов противосудорожная активность снижается до 40 %. 6-Аминопроизводные пирано[3,4-*c*]пиридинов проявляют 40–80 % эффективность. Среди производных 3-фенацилоксипирано[3,4-*c*]пиридинов активны хлорсодержащие производные.

3(6)-Пиперазино-и ацил(алкил)пиперазино-замещенные производные алицикло[*c*]- и пирано[3,4-*c*]пиридинов проявляют лишь 20–40 % эффективность по антагонизму с коразолом, тогда как при переходе к 8-изопропил(фенил)-6-(4-оксоаминоацетилпиперазин)-замещенным пирано[3,4-*c*]пиридинам наблюдается резкое повышение активности до 60–80 %. У производных пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, выявлено выраженное противосудорожное действие и установлено, что различие в активности зависит от характера заместителей в пиридиновом кольце и от природы гетероатома. Изменение противосудорожной активности при замене радикалов пиридинового кольца происходит в следующем порядке: Me < Et = i-Pr > 2-фурил > Ph. Соответствующие гидрохлориды обладают более высоким действием – до 60 %, но при этом они более токсичны. При замене атома кислорода на серу в пирановом кольце наблюдается резкое увеличение противосудорожной активности до 80 %. Данные компьютерного прогнозирования биологической активности этих соединений по программе PASS показало совпадение с экспериментальными результатами.

Противосудорожная активность производных тиено[2,3-*b*]пиридинов показало, что в ряду тиено[2,3-*b*]пиридинов выявлены активные соединения. Активны также некоторые соединения из оксинитрилов (40–60 %) и соединения со сложно эфирной группой проявляет 60 % действие. Переход к соединению с карбоксильной группой приводит к уменьшению активности и соединения, содержащие аминные группы, обладают слабой противосудорожной активностью.

Было установлено, что производные пирано[3,4-*c*]пиридинов, содержащие амидную группу, проявляют 40–60 % антикоразоловую активность, тогда как аналогичные соединения изохинолинового ряда, у которых гетероатом – кислород заменен CH₂ группой, лишены подобной активности. Циклизация этих пиранопиридинов в соответствующие тиено[2,3-*b*]пиридины приводит к некоторому уменьшению активности, а из производных пирано-[3,4-*c*]тиено[2,3-*b*]пиридинов выявлено соединение, обладающее 80 % активностью.

Скрининг соединений с выраженным нейрорепрессивным действием у 6,8-диамино производных пирано[3,4-*c*]пиридинов показал, что противосудорожную активность проявляют соединения с метокси группой во 2-ом, 3-ем и 4-ом положениях анилинового остатка. Наибольшую противосудорожную активность проявляют соединения, содержащие вместе с метокс группой в 8-ом положении пирано[3,4-*c*]пиридина метиламинный остаток. При изучении противосудорожного действия алкоксипроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов показало, что они обладают выраженным антикоразоловым действием, причем наиболее активные из них содержат аллиловые группы, вне зависимости от характера конденсированного с пиридином цикла.

Исследование нейротропных свойств пирано-триазоло[4,3-*a*]пиридинов позволило обнаружить у некоторых представителей этого ряда противосудорожное действие по антагонизму с коразолом. Соединения по противосудорожному действию превосходят этосуксимид, но уступают диазепаму. При изучении связи между химическим строением и биологической активностью синтезированных соединений было обнаружено, что наиболее активным психотропным действием обладает соединение с *N,N*-дифенильной группой в третьем положении инзамещенной арильной группой в пятом положении. Аналогичное соединение с метильной группой в 4-ом положении арильной группы по психотропному действию уступает этому соединению. Данные молекулярного докинга

соответствуют с экспериментальными данными. Общий вывод состоит в том, что самое активное вышеуказанное соединение может быть соединением отбора для разработки новых нейротропных препаратов.

Пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридины обладают умеренным противосудорожным действием (60 %), а некоторые представители 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-а]-2,7-нафтиридинов проявляют выраженную противосудорожную активность. Заслуженный интерес представляют конденсированные гетероциклы, сочлененные с пиримидином. Анализ данных, полученных при испытаниях конденсированных 4-замещенных пирано(тиопирано)[3,4-*b*]тиено[5,4-*b*]пиримидинов показал, что в сравнении с пирано(тиопирано)фуropyридинами они обладают более выраженными антикоразоловыми свойствами. В отличие от них конденсированные системы – 1,4-дизепинов слабее своих аналогов. Производные 2-тио, 4-тио и 2,4-дитио[2,3-*d*]пиримидинов, конденсированных с насыщенными гетероциклами, содержащими гетероатомы O, S, N, не проявляют противосудорожное действие. Нужно отметить, что 8-тиоалкильные производные пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фуро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов проявляют слабую активность (20 %). Переход от тиопроизводных к аминопиримидинам приводит к значительному увеличению противосудорожной и транквилизирующей активности. В ряду 8-аминопроизводных тиено[3,2-*d*]пиримидинов наиболее активны соединения с пирановым кольцом, содержащие в 8-ом положении этанол- и пропаноламинные остатки.

Среди тетрациклических производных конденсированных фуранов самую высокую активность проявили 7(8)-аминопроизводные (40–80 %), при этом в ряду циклогексан<циклопентан<пиранон четко наблюдается нарастание активности. Следует также отметить, что, если в соединениях на основе циклопентанона самыми активными оказались те аминопроизводные, в которых в аминном фрагменте присутствует атом кислорода, то у аминопроизводных на основе пиранона активность увеличивается при введении в аминный фрагмент второго атома азота. При переходе к 8-аминопроизводным на основе пиранона наблюдается резкое увеличение активности. Следует также отметить, что последние проявляют более высокую противосудорожную активность, чем их фурановые аналоги.

Наиболее сильную активность проявляют тиенопиримидины, конденсированные с тетрагидропираном, содержащие в 4-ом положении оксогруппу. Показано, что влияние заместителей в 3-ем положении кольца на активность уменьшается в следующей последовательности: $\text{CH}_3 < \text{C}_3\text{H}_5 < \text{NPh} < \text{CH}_2\text{Ph}$, а из соединений, содержащих аминную группу, наиболее активно производное метиламина.

Переход от тиотиенопиримидинов к их циклическим аналогам приводит к проявлению противосудорожной активности, которое более выражено при тиазепиновом кольце. Соединения, содержащие в пиримидиновом кольце замещения-триазольные, имидазольные, тетразольные циклы, проявляют выраженную нейротропную активность (особенно тетразольные производные).

Предварительные биологические исследования новых производных аннелированных пентациклических гетероциклических систем – триазоло[1,5-*c*], триазоло[4,3-*c*], тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов и пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазинов показывают, что они обладают слабой противосудорожной активностью. У имидазо[1,2-*c*]- и пиримидо[1,2-*c*]пиримидинов наблюдается некоторое повышение антикоразоловой активности 20–60 %. Примерно такую же активность проявляют и пирроло[1,2-*a*]пиримидины.

Среди новых представителей гетероциклических систем наиболее выраженную активность (60–80 %) проявили пиримидо[1,2-*a*]азепиноны, противосудорожная активность в зависимости от заместителей пиридинового кольца увеличивается в ряду: $\text{Me} < \text{Et} < i\text{-Pr} < i\text{-Bu} < \text{Bu}$. Компьютерный прогноз по программе PASS биологической

активности соединений показал, что из 16 веществ для пяти было подтверждено экспериментально выявленное противосудорожное действие, у остальных соединений предопределено психотропное действие.

Среди 9,10-дизамещенных тиено[3,2-*d*]пиримидинов наиболее активны соединения с пирановым кольцом и обнаружено, что замена двух метильных групп в пирановом кольце на изопропильные приводит к значительному усилению антикоразоловой активности (до 80 %).

Изучение нейротропной активности новых производных тиено[3,2-*d*]пиримидинов, синтезированных на основе пирано[3,4-*c*]пиридинов показало, что указанные соединения проявляют выраженные нейротропные свойства. Исследование взаимосвязей структура-активность показало, что присутствие *N*-фенилкарбоксамидного, *N*-2,4-диметоксифенилкарбоксамидного заместителя во втором положении тиофенового кольца трициклического пиранотиенопиридинового фрагмента и всех тетрациклических пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-онов, приводило к проявлению активирующего поведение эффекту. Бициклические тиопиридины, незамещенные в 6-м положении в пиридиновом кольце водородом или замещенные этилацетатной группой, а также трициклические тиенопиридины, содержащие нитрил, *N*-2,4-диметоксифенилкарбоксамид или *N*-3,4-дихлорфенилкарбоксамидные заместители во втором положении тиофенового кольца проявляли некоторый седативный эффект. Согласно исследованию взаимосвязи структура-активность присутствие водородного или этилацетатного заместителя на атоме серы бициклического тиопиридинового фрагмента, *N*-3,4-дихлорфенилкарбоксамидного или *N*-2-фенилэтилкарбоксамидного заместителя во втором положении тиофенового кольца трициклического тиенопиридинового фрагмента, а также *N*-3,4-дихлорфенил заместителя в 9-м положении пиримидинового кольца тетрациклического пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидином благоприятен для антидепрессантной активности. Результаты исследования молекулярного докинга (молекулярный докинг был проведен с применением разных мишеней - GABA_A и 5-HT_{1A} рецепторами, транспортером SERT) этих соединений соответствуют с полученными экспериментальными данными по изучению нейротропной активности.

Изучение нейротропной активности триазоло[4,3-*c*(1,5-*c*)]пиримидинов показало, что производные триазоло[4,3-*c*]пиримидинов по противосудорожной активности уступают соответствующим триазоло[1,5-*c*]пиримидинам, которые обладают также анксиолитическим действием.

Исследования бензо[*h*]хиназолинов показало, что многие из них проявляют психотропные, противосудорожные свойства. Биологические исследования полученных гидрохлоридов, как спиро-β-карболина, так и индолоазепина показали, что некоторые из них обладают противосудорожной активностью по тестам МЭШ и коразола.

Изучение биологической активности гидрохлоридов 1-(*p*-замещенных фенил)-1-алкил(арил)-2-фенил(*N*)-3-аминопропанолов показало, что аминопропанолы проявляют ярко выраженную центральную м-холинолитическую активность. Соединение с метокси радикалом не уступает циклодолу. Интересно отметить, что более выраженной противосудорожной активностью обладают соединения с амилокси радикалом в 4-ом положении независимо от остальных заместителей. Арилатифатические аминопропанолы, содержащие фрагменты аминокислот – *N*-[3-(4-замещенные фенил)-3-гидроксипропил]валины, -триптофаны и 3-[[3-гидрокси-3-(4-замещенные фенил)пропил]амино]-3-фенилпропановые кислоты, также проявляют противосудорожную активность.

В последние годы интерес фармакологов и клиницистов привлечен к свойству некоторых производных нейроаминокислот, ГАМК, β-аланина, глицина улучшать процессы обучения и запоминания, а также к противосудорожной, нейропротекторной,

антидепрессантной активностей у других жизненно важных аминокислот – тирозина, β-фенил-α-аланина, аргинина, орнитина, лизина, серина, треонина, триптофана. N-замещенные нейроминокислоты проявляют выраженное антикоразоловое действие, а N-замещенные дипептиды - более слабое действие (40%), кроме соединения с изопропоксibenзоил радикалом.

Изучение противосудорожной активности N-*n*-алкоксибензоил-ГАМК и их литиевых и цинковых солей выявило, что независимо от того какой радикал находится у бензольного кольца, все производные ГАМК и их литиевые соли проявляют противосудорожную активность. Наиболее выраженную активность проявляет соединение с изопропоксibenзоил радикалом у ГАМК, а у литиевых солей - с амилоксибензоил радикалом. Литиевые соли по сравнению с ГАМК несколько токсичнее. По антикоразоловой активности изученные N-замещенные ГАМК и их литиевые производные уступают этосуксимида, а в случаях N -бутоксibenзоил и изобутоксibenзоил ГАМК и их литиевых солей находятся наравне с ним. При сравнении производных ГАМК и их цинковых солей выявлено что, наиболее выраженную активность проявляют соединения с изопропоксibenзоил радикалами как у ГАМК, так и у цинковых солей. Цинковые соли проявляют более выраженную активность, чем производные ГАМК, но они более токсичны, их нейротоксичные дозы очень близки к противосудорожным дозам. Проявляют противосудорожную активность также серебристые соли N- *n*-алкоксибензоил ГАМК, глицина, β-аланина.

У всех изученных N-дифенилацетилпроизводных DL-пролина, β-фенил-β-аланина, а также ГАМК и их этиловых эфиров в той или степени выявлено противосудорожное действие по антагонизму с коразолом. Они по активности не уступают препарату этосуксимида, а производное β-фенил-β-аланина намного превосходит его.

Скрининг исследованных большого количества азот-содержащих соединений, среди производных пиридина и пиримидина, гидантоинов аминокислот выявил около десятка активных противосудорожных соединений, превосходящих своих функциональных аналогов. Среди вышеуказанных новых отобранных соединений наиболее активным и перспективным является соединение под регистрационным номером №3212, производное пиримидина. Соединение №3212 проявляет выраженную противосудорожную активность на различных моделях эпилепсии: коразоловые (минимальный и максимальный судорожный припадок), камфорные, тиосемикарбазидные, пикротоксиновые, пенициллиновые судорожные тесты. Соединение по антикоразоловой активности статистически достоверно превосходит известные противосудорожные препараты из группы сукцинимидов заронтин в 10 и пуфемид в 5 раз. Соединение является наименее токсичным ($LD_{50} = 2300 \text{ мг/кг}$) и наименее нейротоксичным ($TD_{50} = 660 \text{ мг/кг}$) из них. Терапевтические и защитные индексы соединения превосходят заронтин 17 и 13; и пуфемид – 6 и 8 раз, соответственно. Исследуемое соединение по антагонизму с камфорой превосходит пуфемид и заронтин 2.8 и 4 раза, соответственно. По тесту максимального электрошока соединение уступает пуфемиду, а заронтин не обладает активностью. По антагонизму с ТСК и пикротоксину соединение №3212 предупреждает клонические конвульсии, тогда как пуфемид и заронтин только увеличивают латентный период наступления конвульсий. Оно имеет большую продолжительность действия при различных способах введения.

Соединение №3212 проявляет также психотропное действие. Изучение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в «открытом поле» показало, что соединение №3212 способствует снижению вертикальных и горизонтальных перемещений и подавляет исследовательскую активность, что свидетельствует о наличии седативного эффекта. Одновременно на этой модели соединение проявляет антистраховое действие. На экспериментальной модели ПКЛ введение соединения №3212

сопровождается у животных отсутствием эффекта страха, оно увеличивает время нахождения мышей в открытых рукавах, в отличие от контроля. №3212 уменьшает время нахождения в закрытых рукавах, число входов в закрытые рукава, что указывает на анксиолитическое действие отобранного соединения, при этом пуфемид и заронтин не обладают таким свойством. Увеличение основного показателя модели конфликтной ситуации почти в 6 раз, указывает, что соединение №3212 проявляет транквилизирующее действие. На модели «принудительного плавания» соединение №3212 снижает латентное время первой иммобилизации и увеличивает суммарное время иммобилизации, что указывает на седативный эффект препарата. На модели электрошоковой ретроградной амнезии соединение №3212 через 24 ч после обучения способствует восстановлению воспроизведения памятного следа от обученного условного рефлекса пассивного избегания, нарушенного МЭШ. Это свидетельствует об антиамнестическом эффекте соединения. Соединение №3212 в концентрации 1мкмоль/мл ингибирует дезаминирование ФЭА на 73% и в меньшей степени дезаминирование 5-ОТ – на 40%. Это дает возможность предполагать о преимущественном действии соединения на МАО Б формы, т.е. у соединения выявлен некоторый антидепрессантный эффект.

При ЭЭГ анализе соединения №3212 установлено, что оно не оказывает заметного влияния на показатели функционального состояния коры и подкорки. Исследование ЭЭГ проводили с помощью хронически вживленных электродов на животных из сенсомоторной, теменной и затылочной областей коры головного мозга, также из подкорковой системы, включая лимбический мозг (миндалины, гиппокамп). Соединение №3212 выраженным образом подавляет эпилептиформный очаг парциальной эпилепсии, вызванный аппликацией бензилпенициллина. Исследование соединения №3212 в дозе 50-100 мг/кг на модели «амигдала-киндлинг» показало, что соединение обладает противосудорожным эффектом на указанной модели парциальной эпилепсии. Введение в этой модели дозы 200 мг/кг пуфемиды и 200, 300 мг/кг заронтина не приводят к такому же изменению ЭЭГ во время электрораздражения той же силой.

Противоэпилептический препарат пуфемид обладает широким спектром противосудорожного действия в эксперименте: предохраняет животных от минимального коразолового судорожного припадка, максимального электрошока, судорожных доз стрихнина и т.д. В связи с необходимостью целенаправленного использования пуфемиды в клинике, возникла необходимость изучения его влияния также на другие виды экспериментальных судорог и исследования дополнительных психотропных эффектов этого препарата.

Как показали испытания, пуфемид обладает также активностью в отношении судорог, вызываемых системным введением коразола, пикротоксином, ТСК. Учитывая, что эти конвульсанты рассматриваются как вещества, препятствующие проявлению одной из основных функций ГАМК, а именно ее способности выступать в качестве медиатора торможения и одновременно представляют собой антиметаболиты ГАМК, можно предположить, что в эффектах пуфемиды участвует ГАМК-ергическая система. При оценке ориентировочных рефлексов у мышей и исследовательской реакции у крыс обнаружен также седативный эффект пуфемиды. Проявление ГАМК-ергического действия, с одной стороны, и седативного, – с другой, позволяет предположить наличие у этого препарата анксиолитического эффекта. Кроме того, примерно на уровне противосудорожных доз проявляется способность пуфемиды потенцировать снотворное действие нембутала. Следует отметить также, что побочные миорелаксантные свойства пуфемиды, а также токсические эффекты проявляются в дозах, значительно больших, чем дозы, вызывающие основной противосудорожный эффект. Поэтому широта фармакологического и защитного действия пуфемиды намного выше по сравнению с этими показателями других противоэпилептических препаратов.

В связи с вышеуказанными свойствами пуфемиды изучали также действие пуфемиды на пенициллиновой судорожной очаговой модели, анксиолитические свойства на специфической модели «конфликтная ситуация» и модели «оперантное поведение», а также антиамнестическое поведение – на модели «электрошоковой амнезии». Исследование действия пуфемиды в различных судорожных моделях, в том числе в сложной модели парциальной эпилепсии на крысах, вызванной аппликацией пенициллина (являющийся антагонистом ГАМК), указывает на широкий спектр противосудорожного действия препарата. Одним из примечательных результатов является обнаружение анксиолитического действия пуфемиды у крыс на модели экспериментального невроза «конфликтная ситуация». Следует отметить, что методы воспроизведения невротических состояний широко используются в современной психофармакологии. Вещества с транквилизирующим действием оказывают специфическое, свойственное только им влияние, нормализующее поведение животных, направленное на избегание воздействия отрицательного раздражителя. Интересно подчеркнуть, что транквилизирующий эффект пуфемиды проявляется в наших экспериментах не только в дозах противосудорожного действия, но также в дозах на порядок уступающих им. Это особенно очевидно на модели «оперантного поведения» с конфликтной ситуацией. И наконец, пуфемид оказывает в условиях одной из широко используемой модели электрошоковой ретроградной амнезии антиамнестический эффект у крыс и приближается по своему действию к пирacetаму. Известно, что бензодиазепины лишены этого действия.

Анализ клинических наблюдений позволил обнаружить также способность пуфемиды благотворно воздействовать на эмоциональные расстройства, оказывать успокаивающее действие на больных с агрессивностью, драчливостью, конфликтностью. С урежением и прекращением припадков эпилепсии при применении пуфемиды наблюдается улучшение памяти на настоящие события [Болдырев А.И., 1984]. Полученные нами результаты вполне соответствуют клиническим результатам. Фактически, пуфемид, комбинирующий противосудорожный и транквилизирующий эффекты, может быть препаратом выбора не только при лечении, но и социальной реабилитации больных эпилепсией.

В результате проведенного сравнительного исследования психотропного спектра атипичного транквилизатора пиратидина и некоторых антиэпилептических препаратов установлено, что потенциальный транквилизатор пиратидин и сравнимые антиконвульсанты люминал, милонтин, пуфемид, депакин и седуксен в эксперименте на животных оказывают неоднозначное влияние на разные виды моделируемых судорог. Так, почти все препараты в той или иной степени предотвращают коразоловые и электрошоковые судороги. Исключение составляет дифенин, который активен только по тесту МЭШ. Своеобразно ведет себя депакин, противосудорожная активность которого на этих моделях слабо выражена, и пуфемид, защитное действие которого более значимо проявляется у мышей.

Показано, что в отличие от всех антиконвульсантов, пиратидин и в какой-то степени диазепам обладают избирательным антикоразоловым действием, в одних и тех же дозах предотвращая как клонические коразоловые, так и тонические электрошоковые судороги у животных. Следует отметить также, что антикоразоловый эффект наиболее выражен у седуксена и пиратидина, связанного с выраженным транквилизирующим действием. Интересные закономерности установлены на модели парциальных судорог (киндлинг-амигдалы) у крыс. Показано, что все изучаемые препараты, в том числе и депакин, снижают пороги судорог у экспериментальных животных. Исключение составили дифенин и пиратидин.

В настоящее время имеется достаточно много сведений относительно того, что парциальная форма эпилепсии сопровождается у больных затрудненным запоминанием и

ментальной заторможенностью [Arif H. et al., 2009; Болдырев А.И., 1998]. В связи с этим, примечательно, что все отобранные для сравнительных испытаний антиконвульсанты, кроме седуксена, в той или иной степени проявляли, наряду с активностью в отношении «киндинговых судорог», также и антиамнестическую активность и восстанавливали память у животных с электрошоковой ретроградной амнезией.

Особый интерес заслуживают результаты, полученные при исследовании «открытого поля» у крыс. Так, если люминал, милонтин и пуфемид восстанавливали у «киндинговых» животных показатель горизонтальных перемещений всего до контрольных величин, то под влиянием седуксена, депакина, дифенина и пиратидина, имело место его увеличение в несколько раз, что свидетельствует об активации поведения. Изменение поведения у модельных крыс с парциальной эпилепсией под воздействием седуксена коррелирует с ранее опубликованными нами данными. Введение этого транквилизатора крысам в условиях создания «простой модели тревожности» приводило к учащению переходов животных из одной камеры в другую при получении накануне эксперимента электрического раздражения в одном из отсеков. В связи с этим можно думать, что помещение крыс в «анксиогенные» условия новизны «открытого поля» после получения очередной «киндинговой» стимуляции, по-видимому, приводит к усилению тревожности у этих животных, что предупреждается седуксеном. Подобно этому классическому транквилизатору повели себя также дифенин, депакин и пиратидин, активируя поведение животных в «открытом поле». Сходство этих препаратов с седуксеном по проявлению антитревожного эффекта позволяет предполагать наличие в механизме действия депакина и пиратидина, подобно транквилизаторам, возможную роль лигандно-рецепторного связывания с ГАМК-рецепторами.

Было проведено также *in silico* исследование соединения №3212, пуфемид и пиратидина. Молекулярный докинг был проведен с применением различных мишеней. Докинг и конформационный анализ комплексообразования с 5HT_{1A}, GABA_A и SERT показали, что из всех отобранных препаратов энергообразование больше у пуфемид, тогда как избирательное действие на SERT транспортер проявляет соединение №3212. Фактически, из всех указанных препаратов высокое сродство наблюдается у пуфемид при взаимодействии с GABA_A, и с другой стороны, пиратидин и соединение №3212 скорее всего действуют путем угнетения 5HT_{1A} и SERT транспортер. С этой точки зрения выявленная нейротропная активность исследуемых соединений, указывает на некоторое совпадение результатов *in silico* исследований с ранее полученными данными *in vivo* экспериментов.

Многочисленные исследования, проведенные с использованием аппаратного комплекса «Биоскопа» выявили высокую чувствительность и специфичность его сигналов к изменению физиологического состояния животных. Было показано [Sargsyan R.Sh. et al., 2010b], что в отличие от обычных приборов, «Биоскоп» дистанционно реагирует только на изменение целостного (интегративного) состояния организма. Любое функциональное или патологическое изменение в организме, должно приводить к изменению его целостного состояния. Поэтому можно рассчитывать на то, что регистрация интегративного состояния организма с использованием аппаратного комплекса «Биоскоп» может иметь прогностическую значимость.

С использованием аппаратного комплекса был проведен цикл исследований с использованием различных противосудорожных препаратов с целью оценки их сравнительной эффективности для купирования эпилептиформных состояний у крыс.

При анализе полученных данных нами были использованы три типа показателей, которые характеризуют интегративное состояния организма животных – 16 статистических показателей, распределение ПСМ сигналов «Биоскопа» и распределение ПСМ последовательных ВВ-интервалов.

Было показано, что по сравнению с контролем инъекция коразола в дозе 50 мг/кг подкожно приводит к изменению значений ряда статистических показателей сигналов «Биоскопа». Формируются также существенные изменения в спектральном распределении ВВ-интервалов.

Проведенный анализ выявил также чувствительность сигналов «Биоскопа» к введению различных доз противосудорожных препаратов.

Для оценки эффективности использования противосудорожного препарата оценивалась тенденция изменения рассчитанных показателей на разных этапах проводимых экспериментов. Для их количественной оценки были введены условные баллы.

Изучение эффективности использования противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформных состояний крыс показало, что наиболее эффективными оказались такие препараты, как топирамат, люминал, диазепам и №3212. Вместе с тем, с использованием более простых подходов анализа была показана эффективность использования дилантина, депакина и заронтина для купирования судорожных состояний организма.

Полученные результаты указывают на перспективность и целесообразность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» в качестве нового экспресс-метода быстрой оценки эффективности новых противосудорожных препаратов для купирования эпилептических состояний в организме.

ВЫВОДЫ

1. В результате изучения примерно 2000 производных новых азотсодержащих гетероциклических систем, принадлежащих к различным новым химическим классам, обнаружено, что большинство из них обладают способностью предупреждать экспериментально вызванные судорожные состояния. Выявлена определенная связь между химическим строением и противосудорожной активностью среди изученных производных гетероциклов.
2. Обнаружены новые классы перспективных эффективных противоэпилептических, транквилизирующих веществ, малотоксичных, с минимальными побочными свойствами. Некоторые из них по выраженности активности и по спектру фармакологических действий превосходят классические препараты, применяемые в медицинской практике. Проведение *in silico* исследований с выявленными активными группами соединений по докинг анализу к GABA_A рецепторам, с транспортером SERT и рецептором 5-HT_{1A} показало, что полученные результаты молекулярного докинга соответствуют экспериментальным данным, полученным *in vivo* исследованиях.
3. Новое перспективное соединение №3212 оказывает высокий противосудорожный эффект при системном применении разных конвульсантов и в случаях моделей пароксизмальной парциальной эпилепсии «миндалинка-киндлинг» и при эпилептиформном пенициллиновом очаге. Соединение №3212 обладает низкой нейро- и острой токсичностью, высокими терапевтическими и защитными индексами. Согласно ряду моделей, используемых в психофармакологии, соединение обладает транквилизирующим, седативным, антидепрессантным и антиамнестическим свойствами, оказывает защитное поведение. При ЭЭГ анализе центрального действия отобранного соединения

№3212 установлено, что оно не оказывает заметного влияния на ЭЭГ показатели функционального состояния коры и подкорки.

4. Было проведено изучение купирования эпилептиформной активности противоэпилептических препаратов Пуфемид и Пиритидин новыми современными моделями. Было проведено сравнение с известными лекарственными средствами. Был проведен докинг-моделирование препаратов.
5. Соединение №3212 значительно превосходит Депакин, Люминал, Дифенин, Милонтин, Пуфемид по противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом, а по спектру противосудорожной активности имеет сходство с Пуфемидом.
6. Проведенные исследования показали, что противоэпилептическое средство с психотропными свойствами №3212, является потенциально перспективным препаратом. Оно высокоактивное, малотоксичное вещество и рекомендовано для проведения предклинических испытаний для последующего внедрения в медицинскую практику.
7. Исследования, проведенные с применением аппаратного комплекса «Биоскоп», привели к разработке новой неинвазивной методологии оценки возможности использования противосудорожного препарата для купирования судорожных состояний организма. Эффективность разработанной методологии показана для ряда известных противосудорожных препаратов: Диазепам, Депакина, Фенобарбитала, Дилантина, Ламотриджина, Топирамата, Заронтина, а также препаратов, синтезированных в ИТОХ Пуфемид, Пиритидина, соединения №3212.
8. Исследование показало, что введение коразола на фоне действия соединения №3212 у значительной части статистических показателей имеет место тенденция по возвращению к нормативным значениям, в отличие от Пуфемид и Пиритидина. Сравнительное исследование всех изученных препаратов на «Биоскопе» показало, что наиболее эффективными оказались Топирамат, Люминал, Диазепам и №3212.
9. Исследования, проведенные с применением аппаратного комплекса «Биоскоп», привели к разработке новой неинвазивной методологии оценки возможности использования новых противосудорожных препаратов для купирования судорожных состояний организма.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Выявлено новое, высокоактивное, малотоксичное противосудорожное вещество, которое рекомендуется для проведения предклинических испытаний с целью последующего внедрения в медицинскую практику.
2. Рекомендуется использование аппаратного комплекса «Биоскоп» в качестве нового экспресс-метода быстрой оценки эффективности новых противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформных состояний в организме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пароникян Е.Г., Сиракянян С.Н., Норовян А.С., Пароникян Р.Г., Акопян Н.Е. 1-Амино-8,9-дигидро-5,8,8-триметил-3,6Н-пиразоло/3,4- b/тиопирано/4,3-d/пиридин или его гидрохлорид, обладающие противосудорожной активностью. А.С. N1626648(СССР), 1990.
2. Дабасева В.В., Енокян Б.Д., Пилосян С.Г., Норовян А.С., Арзанунц Э.М., Саркисян И.С., Пароникян Р.Г. Производные 10Н- тиопирано/3',4':5,6/пиридо /3,2:4'',5''/тиено/3'',2''-д/пиримидина, обладающие психотропной активностью с противосудорожным действием. А.С. N1648067(СССР) от 8 января 1991 г.
3. Казарян С.Г., Мкртчян А.П., Норовян А.С., Акопян Н.Е., Пароникян Р.Г. 3-Амино-10,11-дигидро-оксо-5,10,10триметил-8Н-пирано/4,3:4,5/тиено (2,3-в)пиридо/4,3-d/ пиримидин, обладающий противосудорожной активностью А.С. N695638(СССР) от 1 августа 1991 г.
4. Топузян В.О., Несунц Н.С., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Пароникян Р.Г., Пароникян Р.В., Мнджоян О.Л. Синтез и некоторые фармакологические свойства N-бензоил- α,β -дегидродипептидов. Хим.-фарм. журн.- 1992. -Т.26, N7-8, с.31-34.
5. Пароникян Е.Г., Оганесян А.Г., Норовян А.С. Синтез и противосудорожная активность производных 3-фенацетилоксипирано/3,4-с/пиридинов. Арм.хим.журн., 1993, т.46, N1-2, с.86-90.
6. Пароникян Е.Г., Сиракянян С.Н., Норовян А.С., Арзанунц Э.М., Саркисян И.С., Пароникян Р.Г., Акопян Н.Е. Синтез и психотропная активность 8-бензиламино-1,2-дигидро-10-окси-2,2,5-триметил-4Н-пирано/4,3-:4,5/пиридо (3,2-с)-1,3-тиазина. Хим.-фарм. журн.-1994-, N1, с.20-22.
7. Топузян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Пароникян Р.Г., Захарян Ю.З. Синтез и биологические свойства N-замещенных- α,β -дегидродипептидов. Хим.-фарм.журн.-1995, т.29, N3, с.42-45.
8. Пароникян Е.Г., Оганесян А.Х., Норовян А.С., Енгоян А.П., Пароникян Р.Г., Арсеян Ф.Г., Степанян Г.М., Гарибджянян Б.Т. Синтез и биологическая активность производных пирано/4,3-d/фуоро(2,3-в)пиридинов. Хим.фарм.-журн., 1995, т.29, N3, с.37-40.
9. Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. Экспериментальное изучение некоторых сторон психотропного действия пуфемиды у животных. Мед.наука Армении, 1996, т.36, N1-2, с.64-69.
10. Топузян В.О., Несунц Н.С., Пароникян Р.Г., Дургарян Л.К., Акопян А.З., Шахбазян Л.В., Эдильян А.З., Герасимян Д.А. Холиновые эфирь N- замещенных аминокислот VIII.Синтез и фармакологические свойства солей β -диметиламиноэтиловых эфиров N-п-алкоксибензоил- α,β - дегидрофенил аланинов. Хим.-фарм.журн.-1997, т.31, N1, С. 21-25.
11. Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Меликян Г.Г. Влияние пуфемиды на поведение крыс в условиях экспериментальной патологии.- Мед.наук.Армении, 1998, Том 38, N1-2, с.37-43.
12. Норовян А.С., Джагацпаян И.А., Мкртчян А.П., Оганесян А.Ш., Пароникян Е.Г., Пароникян Р.Г., Акопян А.Г., Назарян И.М., Меликян Г.Г. Конденсированные тиенопиримидины- новый класс анксиолитиков. Сборник трудов ИТОХ "Взаимосвязь химическая структура-биологическая активность." Ереван, 1998, с.137-147.
13. Казарян С.А., Экемджян Э.А., Геворддян А.И., Григорян К.П., Самвелян Н.О., Шахбазян Л.В., Степанян Н.О., Пароникян Р.Г., Айрапетян С.Н., Мнджоян О.Л. Производные биологически активных аминокислот и пептидов, как перспективные

- лекарственные средства (обзор). Сборник трудов ИТОХ "Взаимосвязь химическая структура-биологическая активность." Ереван, 1998, с.259-172.
14. Самвелян В.М., Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Григорян К.П., Мнджоян О.Л. Противосудорожная и кардиотоническая активность некоторых N-о-замещенных производных β-аланина, AMR и их соответствующих солей. Биол.журнал Армении, 1999, т.52, N3-4, с.293-296.
 15. Казарян С.А., Григорян К.П., Пароникян Р.Г., Агаронян А.С., Самвелян В.Г., Гевондян А.И. Синтез и противосудорожная активность новых N-бензилпроизводных алифатических аминокислот и их солей. Хим.-фарм.журн.-2001, Т.35, N9, с.2-24.
 16. Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Норавян А.С., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А. Синтез и противосудорожная активность производных пиразоло/3,4-в/пирано (тиопирано)/4,3-d/пиридинов и пиразоло/3,4-с/ изохинолинов. Хим.-фарм.журн.-2001а, Т.35, N1, с.9-11.
 17. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г. Синтез и нейротропная активность производных пиролло/2,3-с/пирана(тиопирана, пиридина) и пирано(тиопирано, пиридо) /4,3:4,5/пиролло/1,2-в/асим.-триазинов. Хим.фарм.журн.-2001б, т.35, N2, с.7-8.
 18. Пароникян Е.Г., Оганесян А.Ш., Норавян А.С., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А. Синтез и противосудорожная активность производных пирано/4,3:4,5/пиридо/2,3-в/фуоро/3,2- d/пиримидина и пирано/4,3:4,5/ пиридо/2,3-в/фуоро/3,2- d/пиридина. Хим.-фарм.журн.-2002. - Т.36, N8, с.17-18.
 19. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А., Назарян И.М. Синтез и противосудорожная активность производных изотиазоло /5,4-в/ пирано(тиопирано)/4,3- d /пиридина и изотиазоло/4,5-в/-2,7-нафтиридина. Хим.-фарм.журн.-2002, т.36, N9, с.8-10.
 20. Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М. Экспериментальная характеристика нейротропного спектра некоторых антиэпилептических препаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003; 6: 20-23.
 21. Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Гарибджанян Б.Т., Назарян И.М., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М. Синтез и некоторые биологические свойства новых конденсированных гетероциклов на основе пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов. В книге "О связи между структурой и биологической активностью химических соединений".- Ереван - 2004, с.135-139.
 22. Геворкян Г.А., Гаспарян Н.К., Исаханян А.У., Амазаспян Г.С., Акопян Н.З., Папоян О.А., Тумаджян А.Е., Пароникян Р.Г., Татевосян А.А. Синтез и изучение биологической активности гидрохлоридов 1-(п-замещенных фенил)-1-алкил-(арил)-2-фенил (N)-3-аминопропанолов. Сборник трудов ИТОХ "О связи между структурой и биологической активностью химических соединений", Ереван, 2004, с.121-127.
 23. Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. Сравнительная экспериментальная характеристика психотропного спектра потенциального транквилизатора пиритидина и некоторых противосудорожных препаратов. Сборник трудов ИТОХ "О связи между структурой и биологической активностью химических соединений", Ереван 2004, с.147-152.
 24. Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г., Мхитарян И.В. Особенности психотропного спектра действия некоторых известных и потенциальных антиэпилептических препаратов. Мед.наука Армении.- 2005.- Т.14, N4, с.14-20.

25. Гаспарян Н.К., Геворгян Г.А., Пароникян Р.Г., Тумаджян А.Е., Г. Паносян Г.А. Синтез и фармакологическая активность диарилзамещенных 3-морфолинопропанолов // Хим.-фарм.журн., 2005, т.39, № 7, с. 23-25.
26. Григорян Н.П., Погосян С.А., Пароникян Р.Г. Синтез и противосудорожная активность 2'-оксо(5'бром)индолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-β- карболинов и 3-спиро-1(1,2,3,4,-5,10-гидро) индоло(2,3-с)/азепинов. Хим.наука Арм., -2005, т.58, N3, с.101-104.
27. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Акопян Ш.Ф., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г. Синтез и противосудорожная активность производных пирано/4',3':4,5 пиридо/2,3-в/тиено/3,2- d/ пиримидинов и пирамидо/5',4':2,3/-тиено/2,3-с/изохинолинов. Хим.-фарм.журн.-2007, т.41, N9, с.14-16.
28. Погосян С.А., Григорян Н.П., Пароникян Р.Г. Синтез и противосудорожная активность дигидрохлоридов производных индолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-β-карболина. Хим.-фарм.журн.-2007, Т.41, N10, с.17-18.
29. Казарян С.А., Пароникян Р.Г. Поиск новых противосудорожных соединений в ряду производных салицилиден – аминокислот и их хелатов. Вест. Мед. Инс. им. Меграбяна. Ереван, 2008, т.4, с. 54-58.
30. Гаспарян Н.К., Пароникян, Р.Г., Тумаджян, А.Е., Татевосян А.А., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. Синтез и фармакологическая активность гидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил(арил)-3-пиперидинопропанолов. Хим.-фарм.журн.-2009.-Том 43, № 7 , С. 16-18.
31. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Пароникян Р.Г., Марданян С.С., Вермишян И. Г., Паносян Г.А. Синтез и биологическая активность N-[3-гидокси-3- (4'-замещенных фенил)-1-пропил]аминокислот. Хим. Журн. Арм.-2009, 62, №1-2, С. 170-175.
32. Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Григорян К.П., Аракелова Э.Р., Тадевосян А.А., Аслаян К.В. Поиск новых противосудорожных соединений в ряду салицилиден-аминокислот. Вест.мед.инс. им. Меграбяна, 2010, т.6, с.51-54.
33. Погосян С.А., Григорян Н.П., Пароникян Р.Г. Синтез и противосудорожная активность дигидрохлоридов индолин(5'-броминдолин)-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)карболина и 3-метил-β -карболина. Хим.фарм.журн., 2011, т.45, N8, с.20-21.
34. Папоян О.А., Гаспарян Н.К., Пароникян Р.Г., Татевосян А.А., Авакимян Д.А., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. Синтез и биологические свойства гидрохлоридов 2-(4-хлорфенил)-морфолин-4-ил-(4-алкоксифенил)алканолов.Хим.фарм.журн, 2011, т. 45, № 8. с. 15-19.
35. Григорян Н.П., Тарзян Л.А., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. Синтез и психотропная активность 5-циклогексил- 5-метил-2- сульфанил-3,4,5,6-тетрагидро бензо[h]хиназolon-4-она. Хим.-фарм. журн., 2011, т.45, 2, с.17-21.
36. Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Эмекджян Э.А., Григорян К.П., Тадевосян А.А. Новые противосудорожные средства в ряду шифф-аминокислот и их Zn(II) хелатов. Кровь., 2012a, 1(13), с.43-45.
37. Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Эмекджян Э.А., Тадевосян А.А., Григорян К.П., Карапетян А.Г. Литиевые производные салицилиден аминокислот в качестве противосудорожных средств. Кровь. 2012b, 1(13), с.46-49.
38. Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А. С., Джагацпаян И.А, Пароникян Р.Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность конденсированных производных тиено[2,3-с][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов. Хим.фарм.журн., т.46, N3, 2012, стр.25-27.
39. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Авакян А. П., Тумаджян А. Е., Пароникян Р. Г., Паносян Г.А. Синтез и биологическая активность N-[3-(4-замещенных фенил)-3-

- гидроксипропил]валинов, триптофанов и 3-{{3-гидрокси-3-(4-замещенных фенил)-пропил}амино}-3-фенилпропановых кислот. Хим.фарм.-журнал.- 2013. – т.47, N 7, с.22-25.
40. Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Мамян С.С., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А. Синтез и противосудорожная активность конденсированных тиено[2,3-е] пирроло[1,2-а]пиримидин -8,12- дионов. Хим.фарм.журн. - 2013, т. 47, N2, с.24-27.
 41. Сиракян С.И., Тоноянц Н.А., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г., Минасян Н.С. Синтез и нейротропная активность триазоло [3,4-а]- 4 триазоло [5,1-а] [2,7] нафтиридинов. Хим. фарм. журн., том 48, N4, 2014 , стр.10-14.
 42. Пароникян Е. Г., Арутюнян А. С., Норавян А. С., Казарян С.Г., Пароникян Р. Г., Шахатуни А.А. Синтез и изучение противосудорожной активности производных новой гетероциклической системы– пирано[4'',3':4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидина. Хим.журн.Арм.-2014, Т.-67, N 4,с.425-430.
 43. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Пароникян Р. Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. Синтез и нейротропная активность 2,4-дизамещенных пирано-[4',3':4,5]пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов. Биоорг. химия, 2015, т.41, №6, с.737-743.
 44. Պարոնիկյան Ռ.Գ., Ղազարյան Ս.Յ., Սուքասյան Ռ.Ս, Ջաղացական Ի.Ա., Նազարյան Ի.Ս., Հակոբյան Յ.Յ., Թադևոսյան Ա.Յ. Նոր հիդանտրոնների հակացնցումային և որոշ հոգեմետ հատկությունների ուսումնասիրումը: Фарма., 2015, 11, 7-13.
 45. Ղազարյան Ս., Պարոնիկյան Ռ., Սուքասյան Ռ., Հովակիմյան Ս., Ամիրխանյան Յ., Գասպարյան Յ., Գրիգորյան Կ., Ջաղացական Ի., Թադևոսյան Ա., Նազարյան Ի., Հակոբյան Յ., Հովակյան Չ. Հակացնցումային և հոգեմետ հատկություններ ունեցող հիդանտրոնի ածանցյալներ; ՀՀ մտավոր սեփականության գործակալություն. Հայաստան, 2015, արտոնագիր N2945A:
 46. Григорян Н.П., Григорян А.С., Пароникян Р. Г., Сукасян Р. С. Синтез, превращения 4'-Амино-1'Н- спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксамида и изучение биологических свойств синтезированных соединений. Хим.журн.Арм. 2015.-68, N 4, с. 523-531.
 47. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян Н.С., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А., Бабаев Е.В. Синтез и нейротропная активность 6,8-диаминопироизводных пирано[3,4-с] пиридинов. Биоорганическая химия. 2016, том 42, N2, с.238-246.
 48. Дашян Ш.Ш., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Пароникян Р.Г. Синтез и противосудорожная активность производных 5-пирролидин-1-илпирано-[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов. Хим.фарм.журн., 2016, т. 50, №4, с. 15-18.
 49. Сиракян С.Н., Акопян Э.К., Пароникян Р.Г., Акопян А.Г., Овакимян А.А. Синтез и противосудорожная активность 7(8) Амино-замещенных конденсированных тиено[3,2-d] пиримидинов. Хим. фарм., журн.-2016.- Том 50, N 5, с. 19-23.
 50. Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.H., Hovakimyan A.A. Pyridofuopyrrolo[1,2-a]pyrimidines and pyridofuopyrimido[1,2-a]azepines: new chemical entities (NCE) with anticonvulsive and psychotropic properties. RSC Advances. 2016, N 6, p. 32234-32244.
 51. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Пароникян Р. Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. Синтез и нейротропная активность аминопроизводных цикlopента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d] пиримидинов и

- пиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]изохинолинов. Хим.-фарм. журн., 2016, т. 50, № 5, с. 24-28. 254.
52. Պարոնիկյան Ռ., Ջաղացական Ի., Պարոնիկյան Ե., Նազարյան Ի., Հակոբյան Հ. Հակացնցումային և հոգեմետ հատկություններ ունեցող պիրիմիդինների ածանցյալներ: ՀՀ Մտավոր սեփականության գործակալություն: Արտոնագիր N 3007 А: 2016թ., Հայաստան:
 53. Казарян С.А., Пароникян Р.Г. Поиск новых противосудорожных соединений в ряду салицилиден-аминокислот и их литиевых производных. Фарма, 2016, N 13, с.37-41.
 54. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян Н.С. Синтез и нейротропная активность производных конденсированных триазоло[4,3-с]- и [1,5-с]пиримидинов. Биоорг. химия, 2017, т. 43, № 5, с. 563- 571.
 55. Григорян Н.П., Сукасян Р.С., Григорян А.С. Пароникян Р.Г., Григорян М.С, Гаспарян Г.В. Синтез новых производных хиназолинов и изучение их некоторых психотропных свойств. Фарма. 2017.- N15. С.9-16.
 56. Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р. Г., Сукасян Р. С. Синтез и некоторые превращения этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'Н спиро [циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты и их антимоноаминоксидазная и противосудорожная активность. Хим.фарм.журн.- 2017а.-т. 51, № 8 стр.3-8.
 57. Григорян Н.П, Маркосян А.И., Григорян А.С., Степанян Г.М, Сукасян Р.С., Пароникян Р.Г. Синтез и биологическая активность 2-меркапто-7,10-диметил-3Н-спиро[бензо[h] хиназолин-5',1'-циклопентан]-4-(6Н)-она на основе этилового эфира 4'-амино-5',8', -диметил-1'Н-спиро[циклопентан- 1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты. Хим.Фарм.журн.- 2017б.- Том 51, № 12, С.11-16.
 58. Пароникян Р.Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. т 9. Номер: 3, Год: 2017.- с. 40-46.
 59. Казарян С.А.,Пароникян Р.Г. N-замещенные нейроаминокислоты и дипептиды как противосудорожные средства. ДНАН РА.- 2017.- т. 117, N 4, стр.325-329.
 60. Պազարյան Ս.Հ., Պարոնիկյան Ռ.Գ., Կոբայան Ե.Վ., Նազարյան Ի.Մ., Հակոբյան Հ.Հ., Գրիգորյան Մ.Ս. Հոգեմետ և մոռռելակասնտային հատկություններ ունեցող բենզոհիզիդինի աղեր: ՀՀ մտավոր սեփականության գործակալություն. Հայաստան, 2017, արտոնագիր N3131A:
 61. Бабаев Е.В., Коваль Я.И., Рыбаков В.Б., Пароникян Е.Г., Степанян Г.М., Пароникян Р.Г., Дашян Ш.Ш., Ржевский С.А., Шадрин И.А. 2-Аллилокси /пропаргиллокси-пиридины: синтез, строение и биологическая активность. ISSN 1026-3500 Известия Академии наук. Серия химическая, 2018, № 23, стр.313-320.
 62. Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акобян А.Г., Григорян М.С., Григорян К.П., Кобалян Е. N-дифенилацетильные производные аминокислот и их литиевые эфиры как новые противосудорожные средства. Вестник медицинского института им.Меграбяна. том 8. Изд-во “Мекнарк”, Ереван 2018, стр.83-89.
 63. Пароникян Е. Г., Оганнисян А. В., Пароникян Р. Г., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г., Минасян Н. С. Синтез и нейротропная активность производных 4-фенилпиридин-3-карбоновой кислоты и 3-гидроксн-4-фенилтиено[2,3-б]пиридина. Хим.Фарм.журн., Том 52, N 10, 2018, с.22-27.
 64. Дабаева В.В., Багдасарян М.Г, Дашян Ш.Ш., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г. Синтез и нейротропная активность

- конденсированных производных пирано[4,3-*b*]пиридинов. Хим.фарм.Журн.- 2018. - Том 52, N 10, с.28-33.
65. Сиракян С.Н., Акопян Э.К., Никогосян А.Г., Пароникян Р. Г., Джагацпаян И. А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Овакимян А.А. Новые 7-циклогексил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-пиразоло[3,4-*C*]-2,7-нафтиридин-1,5-диамины: синтез и нейротропная активность. Хим. Фарм. Журн., 2018.- Том 52, N 2, С. 8-11.
 66. Ղազարյան Ս.Յ., Պարոնիկյան Ռ.Գ., Գրիգորյան Ս.Ս., Սուքասյան Ռ.Ս., Նազարյան Ի.Ս., Հակոբյան Հ.Հ., Գասպարյան Հ.Վ., Գրիգորյան Ա.Ս., Գրիգորյան Կ.Պ., Կոբայան Ե.Վ. Հակացնցումային և հոգեմետ հատկություններ ունեցող բենզոիլ- գամմա-ամինակարապաթադի արծաթային աղեր: ՀՀ մտավոր սեփականության գործակալություն, Հայաստան, 2018, արտոնագիր N3197A:
 67. Ղազարյան Ս.Յ., Պարոնիկյան Ռ.Գ., Նազարյան Ի.Ս. Հակոբյան Հ.Հ., Բարխուդարյանց Ի, Ալավերդյան Ժ. Ներդրող հատկություններ ունեցող բենզոիլ- ԳԱԿԹ-ի ածանցյալների ցինկային աղեր: ՀՀ մտավոր սեփականության գործակալություն. Հայաստան, 2019, արտոնագիր N3329A:
 68. Сиракян С.Н., Акопян Э.К., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г., А.А.Овакимян Синтез и нейротропная активность пиперазинопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов. Хим.фарм.журн.- 2019.- Том 53, No 6, С. 11-15.
 69. Paronikyan E.G., Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A., Dashyan SH.SH., Mamyan S.S., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Hakopyan H.H. Derivatives of new heterocyclic system –pyrano[3,4-*c*]1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridines: synthesis, docking analysis and neurotropic activity. Med. Chem. Commun., 2019, 10, 1399-1411.
 70. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Пароникян Р.Г. Синтез новых S-замещенных пирано[3,4-*c*]триазоло[4,3-*a*]пиридинов. Журн.орг.химии. 2019, Том 55. N 6, с.923-929.
 71. Казарян С.А., Пароникян Р. Г., Алавердян Ж.Р., Назарян И.М. N-пара-замещенные ГАМК и их этиловые эфиры как противосудорожные средства. ДНАН РА.- 2019.- Том 119, N 4, стр.32-37.
 72. Ղազարյան Ս.Յ., Պարոնիկյան Ռ.Գ., Գրիգորյան Ա.Ս., Նազարյան Ի.Ս., Հակոբյան Հ.Հ.: Հակադեպրեսանտ, հակացնցումային և փոխոստեղատիվ հատկություններ ունեցող N-երկֆենիլացետիլգլիցինի արծաթային աղ: ՀՀ մտավոր սեփականության գործակալություն. Հայաստան, 2019, Արտոնագիր N 3338A:
 73. Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Костанян А.Л., Пароникян Н.Д., Авагян В.М., Варданян Л.Ш. О возможности бесконтактной оценки эффективной дозы ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний крыс // Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2019, т 11, № 2, с. 142-152.
 74. Пароникян Р.Г., Авагян М.Н., Арутюнян А.А., Авакян Г.Г., Литвинова С.А., Воронина Т.А. Экспериментальное изучение противосудорожных и психотропных свойств пуфемиды, пиратидина и соединения №3212 в сравнении с известными противоэпилептическими препаратами // Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2019, т. 11(3), с. 244-254.
 75. Пароникян Р. Г. Противосудорожная и психотропная активность некоторых новых гетероциклических соединений. - ДНАН РА, 2020.-Том 120. N 1, стр.60-66.
 76. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С, Пароникян Р.Г. Синтез новых производных тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе конденсированных тιοфенов. Журн.орг.химии.- 2020.- Том 56, № 3, с. 417-424.
 77. Պարոնիկյան Ռ.Գ., Հարությունյան Ա.Ա., Գրիգորյան Ա., Նազարյան Ի., Հակոբյան Հ., Գասպարյան Հ. Հոգեմետ ակտիվություն ունեցող պիրիդոլ[1,2-

ալաիրիմիդինների ածանցյալներ; ՀՀ մտավոր սեփականության գործակալություն, Հայաստան, 2020, արտոնագիր N 3379A.

78. Дабасева В. В., Багдасарян М. Р., Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Пароникян Р. Г. Назарян И.М., Акопян А.Г. Синтез и нейротропная активность новых конденсированных производных цикlopентанопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидина. Хим.фарм.журн. - 2020. Том 54, N 7, С. 27-32.
79. Казарян С.А., Пароникян Р.Г. Литиевые и цинкпроизводные салицилиден – аминокислот как новые нейротропные средства. ДНАН РА, 2018, том 118, N 2, стр.160-165.
80. Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Григорян А.С., Григорян М.С. Выявление корреляции между холиновым остатком и литиевым катионом у некоторых аминокислот в случае их противосудорожной и антидепрессантной активности ДНАН РА.- 2020.- Том 120. N 1, стр.67-73.
81. Григорян Н.И., Маркосян А.И., Григорян А.С., Пароникян Р.Г. Синтез 2-меркапто-3-метилаллил-7,10-диметил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-она и его некоторые превращения. Хим.журн.Армении, 2020, LXXIII, 1, с.74-82.
82. Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Бархударянц И.М. Противосудорожная активность алкоксибензоил-ГАМК и их литиевых солей. ДНАН РА.- 2020.- Том 120, N 4, с.309-314.

ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ ՌՈԴԶԱՆԱ ԳԱՌՆԻԿԻ

ՆՈՐ ԱՃՈՏ-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ԷՊԻԼԵՊՏԱԶԱ ՎԻՃԱԿՆԵՐԻ ԿԱՍԵՑՄԱՆ ՀԱՄԱՐ Ամփոփագիր

Նոր քիմիական դասերին պատկանող ազոտ-պարունակող հետերոցիկլիկ համակարգերի շուրջ 2000 ածանցյալների ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ դրանց մեծ մասն ունակ են կանխելու կենդանիների օրգանիզմում փորձարարական ճանապարհով առաջացած ցնցումային վիճակները: Ուսումնասիրված հետերոցիկլերի ածանցյալների քիմիական կառուցվածքի և Նրանց կենսաբանական ակտիվության միջև բացահայտվել է որոշակի կապ: Միացությունների հակացնցումային ազդեցության սպեկտրը ուսումնասիրվել է միջազգային հանրության կողմից ընդունված և կիրառվող մոդելներով: Կիրառվել է թեստերի հավաքածու. մաքսիմալ էլեկտրաշուկը որպես գեներալիզացված տոնիկ ցնցումների մոդել, կորագոլի ենթամաշկային և ներերակային ներմուծման մոդելները որպես գեներալիզացված տոնիկ, կլոնիկ ցնցումների յուրահատուկ մոդելներ, ինչպես նաև մի շարք ցնցումային Նյութերով (պիկրոտոքսինով, թիոսեմիկարբազիդով, ստրիխնինով, նիկոտինով, կամֆորայով և այլն) առաջացած կլոնիկ, տոնիկ ջղաձգումների թեստերը: Որպես պարզիալ Էպիլեպսիայի մոդել կիրառվել են պենիցիլինային և «ամիգդալա-կինոլինգ» մոդելները:

Առավել ակտիվ միացությունների հոգեմետ ազդեցության սպեկտրը ուսումնասիրվել է ըստ հետևյալ թեստերի. «բաց դաշտ», «բարձրացված խաչածն լաբիրինթոս», «հարկադրված լող», «կոնֆլիկտային իրավիճակ», «էլեկտրաշուկային ռետրոգրադ ամենգիա», «պտտվող առանցք», «հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվություն»:

Հետազոտության ընթացքում առաջին անգամ հայտնաբերվել են հակացնցումային նոր դասերի Նյութեր՝ օժտված ցածր թունավորությամբ, կողմնակի նվազագույն ազդեցություններով: Նրանցից ոմանք, ըստ հակացնցումային ակտիվության և դեղաբանական ազդեցության սպեկտրի, գերազանցում են բժշկական պրակտիկայում օգտագործվող դասական դեղանյութերը: *In silico* ուսումնասիրություններում միացությունները կապվում են GABA_A, 5-HT_{1A} ընկալիչների ակտիվ խմբերի և SERT փոխադրիչի հետ: Մոլեկուլային դոկինգի վերլուծության միջոցով պարզվել է, որ ստացված արդյունքները համապատասխանում են *in vivo* ուսումնասիրություններում ստացված փորձարարական տվյալների հետ:

Հեռանկարային №3212 միացությունը օժտված է բարձր հակացնցումային ազդեցությամբ տարբեր ցնցումների, ինչպես նաև պարոքսիզմալ պարցիալ Էպիլեպսիայի «ամիգդալա-կինոլինգ» և պենիցիլինային մոդելների ժամանակ: Այն քիչ թունավոր է և ունի բարձր բուժական և պաշտպանիչ ինդեքսներ: Միացությունը իր ակտիվությամբ գերազանցում է հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցներին, որոնք կիրառվում են բժշկական պրակտիկայում՝ Չարոնտինին և Պոլեմիդին: Հոգեֆարմակոլոգիայում օգտագործվող մի շարք մոդելների համաձայն №3212-ը ունի հակացնցումային, անքսիոլիտիկ, հանգստացնող, հակադեպրեսանտ հատկություններ և պաշտպանիչ վարքագիծ: №3212 միացության կենտրոնական ազդեցության ԷՌԲ վերլուծությունը պարզել է, որ այն նկատելի ազդեցություն չունի գլխուղեղի կեղևի և ենթակեղևային կառուցվածքների ֆունկցիոնալ վիճակի ցուցանիշների վրա:

Իրականացվել է ներդրորապ հատկություններով Պուֆեմիդ և Պիրատիդին դեղերի խորը ուսումնասիրություն՝ կիրառելով նոր ժամանակակից մոդելներ Էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար: Իրականացվել է նաև Նշված նյութերի *in silico* ուսումնասիրություն: Պիրատիդինը, ինչպես հայտնի հակաէպիլեպտիկները՝ Լյումինալը, Միլոնտինը, Պուֆեմիդը, Դեպակինը և Սեդուկսենը, կանխում են կորագոլի և էլեկտրաշոկային ցնցումները, ինչպես մկների, այնպես էլ առնետների մոտ, սակայն չունեն «ամիգդալա-կինդինգ» պարցիալ ցնցումները կանխելու ունակություն: Զրոնիկ փորձերիի պայմաններում «ամիգդալա-կինդինգ» նոպաներով առնետներին Պիրատիդինի, Դիֆենինի և Դեպակինի նախնական ներարկումը ուղեկցվում է կենդանիների մոտ ինքնաբուխ հորիզոնական շարժումների ակտիվացմամբ «բաց դաշտի» մոդելում, ինչը, ըստ երևույթին, պայմանավորված է այդ դեղամիջոցներում հակավախային ազդեցության առկայությամբ: Ռետրոգրադ էլեկտրաշոկային ամսեգիա ունեցող առնետների մոտ Պիրատիդինը, Պուֆեմիդը և №3212 միացությունը ունեն հակացնցումային ազդեցություն և վերականգնում են բացասական ուսուցման հիշողության հետքը: Նույն ազդեցությունն ունեն նաև Լումինալը, Դիֆենինը, Միլոնտինը, Դեպակինը: Սակայն №3212 միացությունը կորագոլի հետ հակազդեցության դրսևորմամբ զգալիորեն գերազանցում է Դեպակին, Լյումինալ, Դիֆենին, Միլոնտին, Պուֆեմիդ պրեպարատներին և հակացնցումային ակտիվության սպեկտրով նման է Պուֆեմիդին:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ №3212 միացությունը իր հոգեմետ հատկություններով հանդիսանում է հեռանկարային հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց և առաջարկվում է նախակլինիկական հետազոտությունների համար՝ հետազայում բժշկական պրակտիկայում ներդրման նպատակով:

«Բիոսկոպ» սարքա-ծրագրային համալիրի կիրառմամբ կատարված ուսումնասիրությունները հանգեցրել են նոր, ոչ ինվազիվ մեթոդաբանության մշակման՝ օրգանիզմում էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար: Մշակված մեթոդաբանության արդյունավետությունը ցույց է տրվել մի շարք հայտնի հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցների՝ Դիպեպամ, Դեպակին, Ֆենոբարբիտալ, Դիլանտին, Լամոտրիջին, Տոպիրամատ, Չարոնտին, ինչպես նաև ՀՀ ԳԱԱ ՆՕԷԻ-ում սինթեզված Պուֆեմիդի, Պիրատիդինի և №3212 միացության համար: «Բիոսկոպ»-ի միջոցով ուսումնասիրված բոլոր դեղերի համեմատական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ամենաարդյունավետ դեղամիջոցներն են Տոպիրամատը, Լյումինալը, Դիպեպամը և Նորամշակ №3212 միացությունը: Միևնույն ժամանակ, օգտագործելով ավելի պարզ վերլուծական մոտեցումներ, ցուցադրվել է Դիլանտինի, Դեպակինի և Չարոնտինի օգտագործման արդյունավետությունը օրգանիզմի էպիլեպտաձև վիճակների կասեցման համար:

«Բիոսկոպ» սարքավորումային համալիրի օգտագործման հետ կապված ուսումնասիրությունները հանգեցրել են նոր, ոչ ինվազիվ մեթոդաբանության մշակման՝ օրգանիզմի ցնցումային վիճակները կասեցնելու և հակացնցումայինների բացահայտման համար:

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF NEW NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS FOR PREVENTION OF EPILEPTIFORM CONDITIONS IN ANIMALS

Summary

As a result of studying about 2000 derivatives of new nitrogen-containing heterocyclic systems belonging to various new chemical classes, it was found that most of them have the ability to prevent experimentally induced convulsive states. A certain correlation was found between the chemical structure of the derivatives of the studied heterocycles and their biological activity.

The spectrum of anticonvulsant effects of compounds has been studied using models accepted by the international community. A set of tests was used: maximal electroshock as a generalized tonic convulsant model; models of subcutaneous and intravenous administration of corazole as generalized tonic, clonic specific models of convulsions; as well as tests for clonic and tonic convulsions caused by a number of convulsive agents - with picrotoxin, thiosemicarbazide, strychnine, nicotine, camphor, etc. The models used for partial epilepsy were penicillin convulsions and "amygdala-kindling".

The spectrum of psychoactive effect of the compounds was studied for the most actively selected compounds according to the following tests: "open field", "elevated cross-labyrinth", "forced swimming", "conflict situation according to Vogel", "electroshock retrograde amnesia", "rotating rod", "biochemical test of anti-monoamine oxidase activity".

The study found promising new antiepileptic (anticonvulsant) classes with low toxicity and minimal side effects. Some of them, in terms of anticonvulsant activity and spectrum of pharmacological effect, exceed the classical drugs used in medical practice. *In silico* studies, compounds bind to the active groups of GABA_A, 5-HT_{1A} receptors and SERT transporter. Molecular docking analysis revealed that the results were consistent with the experimental data obtained *in vivo* studies.

The newly discovered №3212 perspective compound has a high anticonvulsant effect in the systemic use of various convulsants and in case of paroxysmal partial epilepsy "amygdala-kindling" and penicillin models. It has low toxicity and high therapeutic and protective indexes. The compound is superior to the antiepileptic drugs used in the medical practices: Zaronin and Pufemid. According to a number of models used in psychopharmacology, №3212 has anticonvulsant, anxiolytic, sedative, antidepressant properties and protective behavior. The EEG analysis of the central effect of the selected compound №3212 revealed that it has no noticeable effect on the indicators of the functional state of the cerebral cortex and subcortical structures.

A study was carried out to suspend the epileptiform activity of the antiepileptic drugs Pufemid and Piratidin. An *in silico* study of the mentioned substances was also carried out. Piratidine, like the well-known antiepileptic drugs Luminal, Milontin, Pufemid, Depakin and Seduxen, prevents corazol and maximal electroshock seizures in both mice and rats, but is not active against "amygdala-kindling" convulsants. Initial administration of Piratidine, Diphenin and Depakine to rats with chronic "amygdala-kindling" seizures in rats is accompanied by activation of spontaneous animal movements in the "open field" model, which is probably due to the anti-anxiety effect of these drugs.

In rats with "retrograde electroshock amnesia", Pyrathidine, Pufemid and №3212 have anticonvulsant effects and restore traces of negative learning memory. Luminal, Diphenin, Milontin, Depakin had the same effect. The compound №3212 is significantly superior to Depakine, Luminal, Diphenin, Milontin, and Pufemid in the model of antagonism with corazole and it is similar in the spectrum anticonvulsant activity to Pufemid.

Thus, studies have shown that antiepileptic drug №3212 with its psychoactive properties is a potentially promising drug. It is a highly active, low-toxicity substance, recommended for pre-clinical trials for later application in medical practice.

Studies on the use of the "Bioscope" equipment have led to the development of a new non-invasive methodology to assess the possibility of using antiepileptic drugs to suspend epileptiform conditions in the organism. The effectiveness of the developed methodology has been demonstrated for a number of well-known antiepileptics: Diazepam, Depakine, Phenobarbital, Dilantin, Lamotrigine, Topiramate, Zarontin, as well as for the drugs synthesized in the NOKI of NAS RA: Pufemid, Pyrathidine and №3212. The study showed that in most statistics, corazole injection tended to return to normal values against the effects of №3212, in contrast to Pufemid and Pyrathidine.

A comparative study of all the drugs studied on the "Bioscope" showed that the most effective are Topiramate, Luminal, Diazepam and compound №3212. At the same time, using simpler analytical approaches, the effectiveness of Dilantin, Depakine and Zarontin in relieving epileptiform states has been demonstrated.

To conclude, studies on the use of the "Bioscope" equipment have led to the development of a new non-invasive methodology for the prevention of convulsions in the organism and the discovery of new anti-convulsants.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'A. H. H.', is centered below the text.