

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Исследование противоэпилептической активности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола

Малыгин А.С.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ул. Советская, д. 4, Тверь 170100, Россия)**

Для контактов: Малыгин Александр Сергеевич, e-mail: dr.a.s.m@yandex.ru

Резюме

Цель – экспериментальная оценка противоэпилептической активности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола.

Материалы и методы. Исследование противоэпилептической активности вальпрозоламида (N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид) проводили в экспериментах на мышах с использованием моделей максимального электрошока и антагонизма с пентилентетразолом. Нейротоксичность определяли в тесте вращающегося стержня методом пробит-анализа. Для каждой экспериментальной модели эпилепсии рассчитывали значения ED_{50} , терапевтического и протективного индексов.

Результаты. Значения ED_{50} вальпрозоламида (внутрибрюшинно) для мышей при судорогах, индуцированных пентилентетразолом и максимальным электрошоком составили соответственно 74,5 (46,8-106,4) мг/кг и 138,4 (97,2-197,2) мг/кг.

Заключение. Новое амидное производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола (вальпрозоламид) обладает выраженной противоэпилептической активностью.

Ключевые слова

Противоэпилептические средства, вальпроевая кислота, 1,3,4-тиадиазол, пентилентетразол-индуцированные судороги, максимальный электрошок.

Статья поступила: 29.01.2019 г.; **в доработанном виде:** 17.07.2019 г.; **принята к печати:** 15.10.2019 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Малыгин А.С. Исследование противоэпилептической активности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 357-363. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.357-363.

Study on the antiepileptic activity of the new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole

Malygin A.S.

Tver State Medical University (4 Sovetskaya Str., Tver 170100, Russia)

Corresponding author: Alexander S. Malygin, e-mail: dr.a.s.m@yandex.ru

Summary

Aim – experimental evaluation of the antiepileptic activity of a new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole.

Materials and Methods: The antiepileptic activity of valprazolamide (N- (5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) -2-propylpentanamide) was tested in mice using the model of maximal electroshock and also the antagonism model with pentylenetetrazole. Neurotoxicity was assessed with the rotating rod test and the probit analysis. The therapeutic and protective index and the ED_{50} values were calculated for each experimental model of epilepsy.

Results: The ED_{50} values of valprazolamide (intraperitoneally) in mice with seizures induced by pentylenetetrazole or maximal electroshock were 74.5 (46.8-106.4) mg/kg or 138.4 (97.2-197.2) mg/kg, respectively.

Conclusion: The new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole (valprazolamide) has an antiepileptic activity.

Key words

antiepileptic drugs, valproic acid, pentylenetetrazole-induced seizures, maximal electroshock.

Received: 29.01.2019; **in the revised form:** 17.07.2019; **accepted:** 15.10.2019.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Malygin A.S. Study on the antiepileptic activity of the new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (4): 357-363. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.357-363 (in Russ.).

Введение / Introduction

Несмотря на наличие большого числа основных (вальпроаты, карбамазепин, фенитоин, топирамат, леветирацетам) и дополнительных (ретигабин, перампанел, лакосамид и др.) противоэпилептических средств, фармакотерапия больных эпилепсией не всегда является эффективной и безопасной, поэтому поиск новых препаратов этого ряда сохраняет свою актуальность. Наряду с разработкой оригинальных молекул перспективным направлением является модификация химической структуры известных противоэпилептических средств, в т.ч. вальпроевой кислоты. Вальпроаты являются одними из наиболее широко используемых антиконвульсантов, их применяют в лечении эпилепсии различных форм и других заболеваний ЦНС, сопровождающихся эпилептическим синдромом [1-2]. Существенными недостатками вальпроевой кислоты являются нелинейный характер фармакокинетики и возможность развития серьезных нежелательных эффектов, в т.ч. таких как гепатотоксичность и тератогенность [3-4]. В клинической практике вальпроевую кислоту применяют в виде солей (натриевых, кальциевых и магниевых) и амидов (вальпромид). В настоящее время получены различные амидные производные вальпроевой кислоты (например, 5-вальпроиламидо-1,3,4-тиадиазолил-2-сульфонамид, глицинамид вальпроевой кислоты и его производные с различными алкильными заместителями, метоксивальпроиламид и др.), которые в экспериментальных условиях продемонстрировали более высокую противоэпилептическую активность и меньшую нейротоксичность [5-6]. Одним из таких соединений является вальпразоламид [7].

Цель – экспериментальная оценка противоэпилептической активности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола.

Материалы и методы / Materials and Methods

Объектом исследования явился вальпразоламид (N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид) – амидное производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола (рис. 1).

Экспериментальные исследования на животных выполнены с использованием белых аутбредных мышей-самцов SHK массой 19-21 г. Животных содержали при постоянной температуре ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) и искусственном 12-часовом режиме дня и ночи (светлое время 08:00-20:00) со свободным доступом к воде и пище [8]. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Этические аспекты

Все эксперименты осуществляли в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики» [8], методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9] с соблюдением правил обращения с подопытными животными, сформулированных в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [10]. Исследование получило разрешение этического комитета Тверского государственного медицинского университета.

Тесты

Оценку противоэпилептической активности вальпразоламида проводили в тестах максимального электрошока (МЭШ) и антагонизма с пентилентетразолом (ПТЗ) [9,11-14]. Для индукции МЭШ (50 Hz, 50 mA, 0,2 c) использовали корневые электроды. В исследование включали мышей, которые за несколько дней до тестирования в ответ

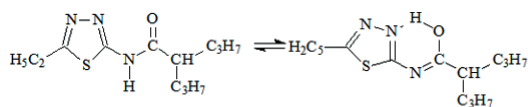


Рисунок 1. Химическая структура вальпрозоламида (N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид).

Figure 1. Chemical structure of valprozalamide (N- (5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) -2-propylpentanamide).

на электрическую стимуляцию давали стойкую экстензию задних конечностей (продолжительностью 3 сек. и более). Непосредственно перед индукцией максимального электрошока всем подопытным животным закапывали глазные капли с лидокаином (2%), а электроды смачивали изотоническим раствором натрия хлорида. Наличие противозепилептической активности оценивали по способности предупреждать развитие тонической экстензии задних конечностей. В исследовании учитывали, что судороги, вызываемые максимальным электрошоком, моделируют большие (Grand mal) судорожные припадки.

Антагонист ГАМК_A-рецепторов пентилентетразол (Sigma-Aldrich, США) вводили подопытным животным под кожу в область шейной части спины в дозе 95 мг/кг (СД₉₇ – доза, в которой пентилентетразол вызывает судороги у 97% мышей контрольной группы). Наблюдение за подопытными мышами осуществляли в течение 30 мин. после введения пентилентетразола. Судорожные проявления оценивали в баллах [9]. Противозепилептическую активность вальпроатов определяли по их способности предупреждать гибель подопытных животных, уменьшать тяжесть судорожных припадков и увеличивать продолжительность латентного периода первых судорожных проявлений (ЛП1).

Тестирование проводили в светлое время суток (с 9 до 11 ч утра). Вальпрозоламид вводили подопытным мышам внутрибрюшинно за 40 мин. до тестирования в дозах от 50 до 450 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали кислоту вальпроую. В каждую экспериментальную группу включали по 8-10 мышей. По результатам эксперимента рассчитывали значения ED₁₆ (дозы при которой терапевтический эффект (отсутствие судорог) отмечался в 16%), ED₅₀ (средней терапевтической дозы), ED₈₄ (дозы при которой терапевтический эффект отмечался в 84%) методом пробит-анализа Литчфильда и Уилкоксона в модификации В.Б. Прозоровского [15]. Острую токсичность вальпрозоламида оценивали по значению DL₅₀ (средне-смертельной дозы) при внутрибрюшинном введении мышам. Определение TD₅₀ (среднетоксической дозы, при использовании которой неврологический дефицит отмечается у 50% животных) проводили в тесте вращающегося

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Дизайн исследования.

Table 1. Study Design.

Серия опытов	Группа наблюдения	Оцениваемый показатель
Оценка противозепилептической активности вальпрозоламида при судорогах, индуцированных максимальным электрошоком у мышей	<p>I. Подопытные мыши, получавшие внутрибрюшинно вальпрозоламид за 40 минут до максимального электрошока (n=40) в дозах:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 50 мг/кг (n=8) 2. 75 мг/кг (n=8) 3. 150 мг/кг (n=8) 4. 300 мг/кг (n=8) 5. 450 мг/кг (n=8) <p>II. Контроль 1 – подопытные мыши, получавшие внутрибрюшинно вальпроую кислоту в дозе 200 мг/кг за 40 минут до максимального электрошока (n=8)</p> <p>III. Контроль 2 – подопытные мыши, получавшие внутрибрюшинно изотонический раствор натрия хлорида за 40 минут до максимального электрошока (n=8)</p>	Частота и продолжительность тонической экстензии задних конечностей у мышей. Расчет терапевтических доз (по данным пробит-анализа), терапевтического и протективного индексов
Оценка противозепилептической активности вальпрозоламида при судорогах, индуцированных подкожным введением пентилентетразола у мышей	<p>I. Подопытные мыши, получавшие внутрибрюшинно вальпрозоламид за 40 минут до подкожного введения пентилентетразола (n=40) в дозах:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 50 мг/кг (n=8) 2. 75 мг/кг (n=8) 3. 150 мг/кг (n=8) 4. 300 мг/кг (n=8) 5. 450 мг/кг (n=8) <p>II. Контроль 1 – подопытные мыши, получавшие внутрибрюшинно вальпроую кислоту в дозе 200 мг/кг за 40 минут до подкожного введения пентилентетразола (n=8)</p> <p>III. Контроль 2 – подопытные мыши, получавшие внутрибрюшинно изотонический раствор натрия хлорида за 40 минут до подкожного введения пентилентетразола (n=8)</p>	Летальность подопытных мышей, продолжительность латентного периода первого судорожного приступа, тяжесть судорог. Расчет терапевтических доз (по данным пробит-анализа), терапевтического и протективного индексов

стержня с помощью пробит-анализа. Для оценки безопасности вальпрозоламида для каждой экспериментальной модели эпилепсии рассчитывали значения терапевтического ($TI = ED_{50}/DL_{50}$ – индекса, показывающего во сколько раз средняя терапевтическая доза превышает среднесмертельную) и протективного ($PI = ED_{50}/TD_{50}$ – индекса, показывающего во сколько раз средняя терапевтическая доза превышает среднетоксическую) индексов.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения BioStat v. 2009 (AnalystSoft Inc, США). Анализ вида распределения количественных признаков и проверку равенства дисперсий проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данных применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим использованием критерия множественного сравнения Тьюки HSD, в случае ненормального распределения использовали критерий Краскела-Уоллиса и U-тест Манна-Уитни. Для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, применяли точный критерий Фишера. При нормальном распределении данные представляли в виде $m \pm SEM$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего), при ненормальном распределении – Me (LQ-UQ) (медиана, верхний и нижний квартили).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Влияние вальпрозоламида на судороги, индуцированные максимальным электрошоком

Судороги, индуцированные через корнеальные электроды электрическим стимулом (50 Hz, 50 mA, длитель-

ностью 0,2 сек.) у мышей контрольной группы протекали в несколько фаз. Вначале отмечалась кратковременная тоническая флексия (1-2 сек.), которая сменялась тонической экстензией конечностей. Отношение продолжительности флексии/экстензии (F/E) было минимальным и составляло 0,11, что является характерным для максимального электрошока. Судорожный эпизод завершался развитием клонических судорог (в 75% случаев), при этом погибла одна подопытная мышь из 8 (12,5%).

Внутрибрюшинное введение вальпроатов (вальпроевой кислоты и вальпрозоламида) за 40 мин. до воздействия максимальным электрошоком достоверно (критерий Краскела-Уоллиса, $H_{(6)} = 28,66$; $p = 0,001$) угнетало развитие тонической экстензии задних конечностей у мышей. Так, при постановке позитивного контроля с использованием вальпроевой кислоты (200 мг/кг) гибели подопытных мышей отмечено не было, тоническая экстензия задних конечностей продолжительностью более 3 сек. отмечалась у двух мышей (25%) из восьми. Противосудорожная активность вальпрозоламида при максимальном электрошоке имела выраженный дозозависимый характер. При внутрибрюшинном введении вальпрозоламида в дозе 50 мг/кг достоверных отличий в продолжительности тонической экстензии задних конечностей при максимальном электрошоке по сравнению с контролем выявлено не было (критерий Манна-Уитни, $U = 17,5$; $p = 0,94$). Способность угнетать развитие судорог, индуцированных максимальным электрошоком, проявлялась при использовании вальпрозоламида в дозах от 75 до 450 мг/кг. Об этом свидетельствовало достоверное уменьшение продолжительности тонической экстензии задних конечностей у подопытных животных по сравнению с контролем (табл. 2).

По результатам проведенного экспериментального исследования методом пробит-анализа было определено,

Таблица 2. Влияние вальпрозоламида и вальпроевой кислоты на продолжительность тонической экстензии задних конечностей при максимальном электрошоке (50 Hz, 50 mA, 0,2 с) у мышей.

Table 2. Effect of valprozolamide and valproic acid on the duration of hind limb tonic extension in mice at maximal electroshock (50 Hz, 50 mA, 0.2 s).

Серия опытов	Доза, мг/кг	Тоническая экстензия задних конечностей	
		Число мышей с экстензией более 3 сек.	Продолжительность, сек. Me (LQ-UQ)
Контроль (IP NaCl + МЭШ)	—	8/8	10,5 (8,5-13,25)
Вальпрозоламид + МЭШ	50	8/8	10,0 (10,0-12,0)
Вальпрозоламид + МЭШ	75	6/8	7,5 (6,25-8,0)*
Вальпрозоламид + МЭШ	150	4/8	3,0 (0,0-7,5)*
Вальпрозоламид + МЭШ	300	1/8	1,0 (0,0-2,75)**
Вальпрозоламид + МЭШ	450	0/8	0,0 (0,0-1,5)**
Вальпроевая кислота + МЭШ	200	2/8	1,5 (0,0-2,75)**

Примечание. Различия между группами достоверны (критерий Краскела-Уоллиса, $H_{(6)} = 39,56$; $p < 0,001$); * различия с контролем достоверны ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни); ** различия с контролем достоверны ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни); Me – медиана, в.б. – внутрибрюшинно, МЭШ – максимальный электрошок, IP NaCl – изотонический раствор натрия хлорида.

Note. Differences between groups are significant (Kruskal-Wallis test, $H_{(6)} = 39,56$; $p < 0,001$); * differences with control are significant ($p < 0,05$, Mann-Whitney test); ** differences with control are significant ($p < 0,001$, Mann-Whitney test); Me – median, i.p. – intraperitoneally, MES – maximal electroshock, IS NaCl – saline.

что значение ED_{50} вальпрозоламида при МЭШ у мышей составило 138,4 мг/кг (95% ДИ: 97,2-197,2), а значения ED_{16} и ED_{84} – 76,8 мг/кг и 249,4 мг/кг соответственно.

Влияние вальпрозоламида на судороги, индуцированные пентилентетразолом

При оценке влияния вальпрозоламида на течение первично-генерализованных судорог, индуцированных пентилентетразолом, было отмечено, что в группе контроля после подкожного введения пентилентетразола (95 мг/кг) генерализованная эпилептическая активность развивалась у всех подопытных мышей. Летальность подопытных животных в группе контроля составила 87,5% (7 мышей из 8). Вальпроаты (вальпроевая кислота и вальпрозоламид) оказывали дозозависимое влияние на течение пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей ($p=0,0001$; однофакторный дисперсионный анализ ANOVA). В серии опытов с вальпроевой кислотой (200 мг/кг) гибели подопытных мышей в тесте антагонизма с пентилентетразолом не отмечалось, латентный период первого судорожного припадка был в среднем в 2,8 раза ($p<0,01$) больше, чем в контроле. Вальпрозоламид в дозе 50 мг/кг достоверно не влиял на течение судорог, индуцированных подкожным введением пентилентетразола, а в дозах от 75 до 450 мг/кг увеличивал продолжительность латентного периода первых судорожных проявлений, снижал летальность и уменьшал тяжесть судорог у подопытных мышей (табл. 3).

По результатам проведенного экспериментального исследования методом пробит-анализа было определено, что значение ED_{50} при внутрибрюшинном введении вальпрозоламида мышам при судорогах, индуцированных подкожным введением пентилентетразола, составило 74,5 мг/кг (95% ДИ: 46,8-106,4), значение ED_{16} было равно 42,6 мг/кг, а ED_{84} составило 130,6 мг/кг.

Оценка токсичности вальпрозоламида

При оценке острой токсичности вальпрозоламида было обнаружено, что при его однократном внутрибрюшинном введении в дозе 1200 мг/кг погибло 67% подопытных животных, а в дозе 1500 мг/кг – 100%. При введении вальпрозоламида в дозах 150-900 мг/кг гибели подопытных мышей зарегистрировано не было. Проведенные по результатам исследования методом пробит-анализа расчеты показали, что значение полуметальной дозы DL_{50} вальпрозоламида составило 923 мг/кг (95% ДИ: 837,9 – 1007,3), что было в среднем в 1,4 раза ($p<0,05$) больше, чем у вальпроевой кислоты (DL_{50} 657 мг/кг). Значения летальных доз DL_{16} и DL_{84} были равны 745 и 1146 мг/кг соответственно. Согласно классификации [16] новое амидное производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола относится к группе малотоксичных веществ.

По результатам теста вращающегося стержня методом пробит-анализа было выявлено, что значение нейротоксической дозы TD_{50} вальпрозоламида составило 452 мг/кг (95% ДИ: 363,3 – 548,7), TD_{16} было равно 278 мг/кг, TD_{84} – 736 мг/кг. Полученные в процессе токсикологических исследований данные использовали для расчета терапевтического и протективного индексов (табл. 4).

Терапевтический и протективный эффект

Отмечено, что значения терапевтического и протективного индексов вальпрозоламида у мышей в тесте антагонизма с пентилентетразолом были в среднем в 1,9 раза выше, чем при судорогах, индуцированных максимальным электрошоком. Подобная закономерность характерна и для вальпроевой кислоты, о чем свидетельствуют данные других исследователей [17]. Эффективность вальпроатов при судорогах, вызванных введением антагониста ГАМК_A-рецепторов пентилентетразола, может быть связана с их влиянием на содержание нейроактивных ами-

Таблица 3. Влияние вальпрозоламида (в.б.) и вальпроевой кислоты (в.б.) на тяжесть судорог, продолжительность латентного периода первого судорожного приступа и летальность мышей в тесте антагонизма с пентилентетразолом.

Table 3. The effect of valprozalamide (i.p.) and valproic acid (i.p.) on the severity of convulsions, the duration of the latent period of the first convulsive attack and mortality of mice in the antagonism test with pentylenetetrazole.

Серия опытов	Доза, мг/кг	Тяжесть судорог, баллы $m \pm SEM$	ЛП1, с $m \pm SEM$	Летальность, %
Контроль (ПТЗ+ИР NaCl)	—	4,88 \pm 0,13	142 \pm 18	87,5
Вальпроевая кислота	200	1,25 \pm 0,16*	392 \pm 33*	0 [#]
Вальпрозоламид	50	4,63 \pm 0,26	181 \pm 19	75
Вальпрозоламид	75	3,75 \pm 0,49	210 \pm 27*	50 [#]
Вальпрозоламид	150	3,25 \pm 0,37*	354 \pm 46*	12,5 [#]
Вальпрозоламид	300	1,50 \pm 0,19*	645 \pm 51*	0 [#]
Вальпрозоламид	450	0,63 \pm 0,18*	—	0 [#]

Примечание. В каждой опытной группе по восемь мышей; * различия с контролем достоверны ($p<0,05$, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим использованием теста множественного сравнения Тьюки); # различия с контролем достоверны ($p<0,05$, точный критерий Фишера); ЛП1 – латентный период первого судорожного приступа, ПТЗ – пентилентетразол, ИР NaCl – изотонический раствор натрия хлорида.

Note. In each experimental group of 8 mice; * differences with control are significant ($p<0,05$, one-way ANOVA followed by post-hoc Tukey's multiple comparison test); # differences with control are significant ($p<0,05$, Fisher's exact test); LP1 – the latent period of the first convulsive attack, PTZ – pentylenetetrazole, IR NaCl – saline.

Таблица 4. Значения ED_{50} , терапевтического и протективного индексов при внутрибрюшинном введении вальпрозоламида в тестах антагонизма с пентилентетразолом и максимального электрошока у мышей.

Table 4. Values of ED_{50} , therapeutic and protective indices for intraperitoneal administration of valprozolamide in the pentilentetrazole-antagonism and maximal electroshock tests in mice.

Экспериментальная модель эпилепсии	ED_{50} , мг/кг (95% ДИ)	TI	PI
ПТЗ-тест	74,5 (46,8-106,4)	12,4	6,1
МЭШ	138,4 (97,2-197,2)	6,7	3,3

Примечание. МЭШ – максимальный электрошок, ПТЗ – пентилентетразол, ED_{50} – средняя терапевтическая доза, TI – терапевтический индекс ($TI = ED_{50}/DL_{50}$), PI – протективный индекс ($PI = ED_{50}/TD_{50}$), 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Note. MES – maximal electroshock, PTZ – pentilentetrazole, ED_{50} is the effective dose 50, TI is the therapeutic index ($TI = ED_{50}/DL_{50}$), PI is the protective index ($PI = ED_{50}/TD_{50}$), 95% CI – 95% confidence interval.

нокислот в головном мозге. Известно, что вальпроевая кислота обладает способностью повышать концентрацию ГАМК в тканях головного мозга, активируя глутаматдекарбоксилазу (фермент, участвующий в синтезе ГАМК) и угнетая ГАМК-трансферазу (фермент, разрушающий ГАМК) [2,18-19]. Было выявлено, что у крыс, получавших вальпрозоламид (100 мг/кг, внутрибрюшинно), содержание ГАМК во фронтальной коре головного мозга было в среднем на 11% больше, чем в контроле [20].

Закключение / Conclusion

Таким образом, новое амидное производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола обладает выраженной противоэпилептической активностью. При внутрибрюшинном введении N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид (вальпрозоламид) оказывал протективное влияние на развитие первично-генерализованных судорог, индуцированных максимальным электрошоком и подкожным введением пентилентетразола у мышей.

Литература:

- Фрейдкова Н.В., Пылаева О.В., Мухин К.Ю. Вальпарин XP в лечении эпилепсии (обзор литературы и описание клинических случаев). *Русский журнал детской неврологии*. 2015; 10 (3): 37-42.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2012; 16 (10): 695-714.
- Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (2): 94-99.
- Sztajnkrycer M.D. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40 (6): 789-801.
- Jorge Diaz R.A., Enrique Cami Gerardo. Salts of 5-amino-2-sulfonamide-1,3,4-thiadiazole, a structural and analog of acetazolamide, show interesting carbonic anhydrase inhibitory properties, diuretic, and anticonvulsant action. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016; 12 (6): 1102-1111.
- Trojan M.K., Wierzchowska-Cioch E., Krzyzanowski M., Jargiełto M., Czuczwar S.J. New generation of valproic acid. *Pol J Pharmacol*. 2004 May-Jun; 56 (3): 283-8.
- Патент 2651572 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/433 N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, обладающий противоэпилептической и обезболивающей активностями / С.Я. Скачилова, А.С. Малыгин, Н.С. Попов и др.; заявитель и патентообладатель ОАО ВНЦ БАВ. № 267288; заявл. 13.03.2018; опубл. 20.11.2018, Бюл. № 32. 1 с.
- Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н «Правила надлежащей лабораторной практики».
- Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. 2012; 944 с.
- Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Directive 2010/63/EU).
- Castel-Branco M.M., Alves G.L., Figueiredo I.V., Falcro A.C., Caramona M.M. The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009; 31 (2): 101-106.
- Kandratavicius L., Balista P., Lopes-Aguiar C. et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1693-1705.
- Sarma Ph., Bhattacharyya A. Models of epilepsy used in antiepileptic drug discovery: a review. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014; 6 (11): 1-7.
- Steven L. Peterson, Timothy E. Albertson. Neuropharmacology methods in epilepsy research. *CRC press*. 1998; 304 p.
- Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007; 7 (3-4): 2090-2120.
- Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях. *Токсикологический вестник*. 2010; 5: 17-22.
- Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М. Экспериментальная характеристика нейротропного спектра некоторых антиэпилептических препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66 (6): 20-23.
- Bertelsen F., Landau A.M., Vase K.H., Jacobsen J. et al. Acute in vivo effect of valproic acid on the GABAergic system in rat brain: A [11C] Ro15-4513 microPET study. *Brain Res*. 2018 Feb 1; 1680: 110-114.
- Piplani S., Verma P.K., Kumar A. Neuroinformatics analyses reveal GABA and SSADH as major proteins involved in anticonvulsant activity of valproic acid. *Biomed Pharmacother*. 2016; 81: 402-410.
- Малыгин А.С., Попов Н.С., Демидова М.А. и др. Влияние вальпрозоламида на содержание нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс. *Медицина*. 2019; 1: 99-108.

References:

- Freidkova N.V., Pylaeva O.V., Mukhin K.Yu. Valparin XP in the treatment of epilepsy (literature review and description of clinical cases). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* (in Russ.). 2015; 10 (3): 37-42.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2012; 16 (10): 695-714.
- Shneider N.A., Dmitrenko D.V. Chronic intoxication with valproic acid in epileptology: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (in Russ.). 2016; 8 (2): 94-99.
- Sztajnkrycer M.D. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40 (6): 789-801.
- Jorge Diaz R.A., Enrique Cami Gerardo. Salts of 5-amino-2-sulfonamide-1,3,4-thiadiazole, a structural and analog of acetazolamide, show interesting carbonic anhydrase inhibitory properties, diuretic, and anticonvulsant action. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016; 12 (6): 1102-1111.
- Trojan M.K., Wierzchowska-Cioch E., Krzyzanowski M., Jargietto M., Czuczwar S.J. New generation of valproic acid. *Pol J Pharmacol*. 2004 May-Jun; 56 (3): 283-8.
- Patent 2651572 Russian Federation, IPC A 61 K 31/433 N- (5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) -2-propylpentanamide with antiepileptic and analgesic activities / S.Ya. Skachilova, A.S. Malygin, N.S. Popov et al.; Applicant and patent holder of JSC VSC BAV. No. 267288; declared 03/13/2018; publ. 11/20/2018, Bull. No. 32. 1 p. (in Russ.).
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.04.2016 No. 199n "Rules of Good Laboratory Practice" (in Russ.).
- Mironov A.N. Guidelines for preclinical studies of drugs. Moscow. 2012; 944 s. (in Russ.).
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes (Directive 2010/63 / EU) (in Russ.).
- Castel-Branco M.M., Alves G.L., Figueiredo I.V., Falcão A.C., Caramona M.M. The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009; 31 (2): 101-106.
- Kandratavicius L., Balista P., Lopes-Aguiar C. et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1693-1705.
- Sarma Ph., Bhattacharyya A. Models of epilepsy used in antiepileptic drug discovery: a review. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014; 6 (11): 1-7.
- Steven L. Peterson, Timothy E. Albertson. Neuropharmacology methods in epilepsy research. CRC press. 1998; 304 p.
- Prozorovskii V.B. Statistical processing of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* (in Russ.). 2007; 7 (3-4): 2090-2120.
- Berezovskaya I.V. Prediction of drug safety in preclinical toxicological studies. *Toksikologicheskii vestnik* (in Russ.). 2010; 5: 17-22.
- Dzhagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M. Experimental characteristics of the neurotropic spectrum of some antiepileptic drugs. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* (in Russ.). 2003; 66 (6): 20-23.
- Bertelsen F., Landau A.M., Vase K.H., Jacobsen J. et al. Acute in vivo effect of valproic acid on the GABAergic system in rat brain: A [11C] Ro15-4513 microPET study. *Brain Res*. 2018 Feb 1; 1680: 110-114.
- Piplani S., Verma P.K., Kumar A. Neuroinformatics analyses reveal GABA and SSADH as major proteins involved in anticonvulsant activity of valproic acid. *Biomed Pharmacother*. 2016; 81: 402-410.
- Malygin A.S., Popov N.S., Demidova M.A. et al. The effect of valproic acid on the content of neuroactive amino acids in the brain of rats. *Meditsina* (in Russ.). 2019; 1: 99-108.

Сведения об авторе:

Малыгин Александр Сергеевич – ординатор кафедры фармакологии, клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-5105>. E-mail: dr.a.s.m@yandex.ru.

About the authors:

Alexander S. Malygin – MD, Resident-in-Training, Department of Pharmacology & Clinical Pharmacology, Tver State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-5105>. E-mail: dr.a.s.m@yandex.ru.