

Лубенец В.И.¹, Менька Н.Я.¹, Наконечная А.В.¹,
Комаровская-Порохнявец О.З.¹, Нестеркина М.В.², Кравченко И.А.²,
Новиков В.П.¹

Антимикробная, анальгетическая и противосудорожная активность алифатических 4-R-бензолтиосульфонов

¹Национальный университет «Львовская политехника», Львов, Украина

²Одесский национальный политехнический университет, Одесса, Украина

Сераорганическим соединениям, особенно S-эфирам тиосульфокислот (тиосульфонатам), уделяется значительное внимание в последние десятилетия, главным образом потому, что они часто встречаются в исследованиях по поиску эффективных субстанций для фармацевтики и агрохимии. Тиосульфонаты могут также найти применение в биохимических исследованиях как ценные сульфонилирующие и сульфенилирующие реагенты. Конкурентоспособность тиосульфонов свидетельствует об актуальности исследований по разработке путей и методов синтеза новых и оптимизации синтезов известных перспективных тиосульфонатных субстанций, создании базы данных прогнозируемого и экспериментального скрининга спектра их биологического действия в опытах *in vitro* и *in vivo* и определении направлений и отраслей возможного практического применения согласно полученных результатов.

Нами разработан новый зеленый способ получения алифатических 4-R-бензолтиосульфонов, впервые используя в качестве растворителя воду на всех стадиях синтеза перспективных антимикробных субстанций широкого спектра действия - антибактериального и фунгицидного. Исследование антимикробной активности синтезированных тиосульфонов проводили методом диффузии вещества в агар и методом серийных разбавлений. Изучение противосудорожного и анальгетиче-

ского действия тиосульфонов проводили на белых беспородных мышках массой 18–20 г. Противосудорожную активность синтезированных соединений изучали на модели острых генерализованных судорог, которые вызывали внутривенным введением 1%-ого раствора конвульсанта пентилентетразола (ПТЗ) с регистрацией минимальных эффективных доз (МЭД) ПТЗ, вызывающих клонико-тонические судороги (КТС) и тоническую экстензию (ТЭ). Пороговую дозу ПТЗ, необходимую для наступления указанных судорог, вычисляли для каждого животного в мг/кг и выражали в процентах по отношению к контролю.

При исследовании анальгетической активности соединения наносились местно на задние конечности в виде 2% мазей. Боль у экспериментальных животных индуцировали субплантарным введением 20 мкл (6 мкг/конечность) раствора капсаицина, а также 0,5% раствором аллилизотиоцианата (АИТЦ). Сразу после инъекции раствора альгогена каждое животное помещали в прозрачный бокс. За подопытными животными наблюдали в течение 5/10 минут и фиксировали время, затраченное животным на облизывание пораженной конечности. Интенсивность болевой реакции оценивали по продолжительности паттернов облизывания.

Согласно полученным результатам, синтезированные тиосульфоны демонстрируют противосудорожное действие на коротком и длительном промежутке времени – 3 ч и 24 ч, соответственно, на что указывает увеличение показателей ДКТС и ДТЭ в 2-2,5 раза. При изучении обезболивающего действия соединений установлено, что на моделях химически-индуцированной боли тиосульфоны увеличивают порог болевой чувствительности у животных, что сопоставимо с действием препарата-сравнения анестезина.

Принимая во внимание, что пентилентетразол является неконкурентным антагонистом ГАМК_A рецепторов, а капсаицин и АИТЦ – селективные агонисты каналов переходного рецепторного потенциала (TRP), влияние тиосульфонов на вышеуказанные системы было предложено в качестве механизмов противосудорожного и анальгетического действия соединений.

Показана высокая чувствительность грибов *Candida tenuis* и *Aspergillus niger* к действию алифатических 4-R-бензолтиосульфонов в концентрации 0,1% (зона задержки роста – 28 и 32 мм, соответственно), что есть существенно выше по сравнению с влиянием флуконазола. Установлены показатели МИК для исследуемых тиосульфонов - 15,6 и 31,2 мкг/мл относительно бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.