

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА
ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ
ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-*n*-
МЕТОКСИФЕНОКСИ)-ПРОПІЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ**

Дученко К.А., Корнієнко В.І., Самура Б.А., Іванченко Д.Г., Романенко М.І.

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

Національний фармацевтичний університет м. Харків

Запорізький державний медичний університет м. Запоріжжя

За останні десятиліття психофармакотерапія упевнено зробила крок вперед, з'явилися нові препарати для лікування душевних захворювань. В даний час актуальні питання по вибирання психотропних засобів для пацієнтів не тільки психіатричних клінік, але і загальномедичної практики. Це пов'язано з широкою поширеністю тривожних і депресивних станів серед населення і неухильним її зростанням, частим поєднанням психічної патології з соматичною у зв'язку з чим психотропні препарати застосовують лікарі різних спеціальностей для фармакологічної корекції психічних захворювань людини [5].

Невротичні розлади в даний час є однією з провідних медико-соціальних проблем. Поширеність їх в популяції надзвичайно висока – 10-20% всього населення в розвинених країнах, причому середній щорічний показник приросту їх поширеності в світі перевищує 10% [1, 9].

У хворої людини признаки збудження чи пригнічення центральної нервової системи, порушення уваги і розумової працездатності сприяють проявленню психічних хвороб. Антипсихотичні препарати здібні проявляти заспокійливу, протиблювотну дію, зменшують афективну напругу, почуття страху, агресивності, посилюють дію снотворних, наркотиків, анальгетиків та інші. Психотропні препарати впливають на утворення, накопичення, вивільнення і метаболізм різних нейромедіаторів і їх взаємодію з різними структурами головного мозку, що в значній мірі обумовлює їх фармакологічні властивості і терапевтичну ефективність [1, 7].

Антипсихотична дія лікарських препаратів пов'язана з нейрохімічними механізмами: пригніченням хеморецепторної пускової зони продовгуватого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, препарати можуть блокувати серотонінові та дофамінові D₂-рецептори [6, 14].

Не дивлячись на ефективність антипсихотичних препаратів вони можуть проявити побічні ефекти: сонливість, пригнічення нервової системи, поганий настрій, підвищення судорожної активності. В похилому віці, розвиваються екстрапірамідні розлади: пароксизмальні дискінезії, паркінсонізм, порушення серцевого ритму, артеріальної гіпертонії, ортостатичний колапс. Спроби уникнути небажаних побічних ефектів шляхом використання малих доз препаратів призводить до розвитку терапевтичної резистентності, вторинної негативної симптоматики, що погіршує реабілітацію хворих та якість лікування психічних захворювань людини [7, 10].

На сьогодні актуальною проблемою експериментальної фармакології та психофармакології залишається пошук нових фармакологічних речовин, які виявляють антипсихотичну та психостимулювальну активність головного мозку.

Дані про зв'язок між хімічною структурою лікарських препаратів, фізико-хімічними властивостями, їх вплив на фізіологічні процеси служать основою для подальшого направлено пошуку нових ефективних та безпечних психотропних препаратів [11, 12]. В проведених раніше дослідженнях були синтезовані нові заміщені 3-метилксантину, а проведений скринінг сприяв виявленню фармакологічно активних речовин, які впливають на функціональну діяльність центральної нервової системи [13].

На підставі результатів прогнозу ймовірних видів фармакологічної активності, виконаного за допомогою комп'ютерних програм PASS, доцільно було вивчити вплив вперше синтезованих 7,8-заміщених теофіліну та 3-метилксантину на функціональний стан центральної нервової системи [6].

Метою роботи було вивчення залежності антипсихотичної та психостимулювальної активності від хімічної структури серед вперше синтезованих похідних 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропіл)-8-заміщених теофіліну при взаємодії їх з барбітуратами та по методиці вимірювання порогів емоційного реагування при електробольовому подразненні.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження взяті 7-(2-гідрокси-3-*n*-метокси-феноксипропіл)-8-заміщені теофіліну (спол. 1-11), синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М.І.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Дані сполуки не розчинні у воді, легко розчинні у диметилфоаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі.

Для вивчення антипсихотичної та психостимулюючої активності досліджуваних сполук нами була використана методика вивчення взаємодії з барбітуратами вперше синтезованих 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропіл)-8-заміщених теофіліну. Досліди були виконані на інтактних білих щурах обох статей масою 150-180 г по 7 тварин в кожній серії. Контрольним групам тварин внутрішньочеревно вводили розчин тіопентал натрію в дозі 30 мг/кг і їх тривалість наркотичного сну приймали за 100%. Розчини досліджуваних сполук вводили внутрішньочеревно в дозі 0,05 ЛД₅₀. Через 30 хвилин після введення досліджуваних речовин внутрішньочеревно вводили розчин тіопентал натрію в дозі 30 мг/кг. Про тривалість барбітурового сну судили за часом, на протязі якого щурі знаходились в боковому положенні з моменту втрати рефлексу перевертання [2, 8]. За препарати порівняння були взяті хлорпромазин в ефективній дозі 5 мг/кг та кофеїн-бензоат натрію в – дозі 10 мг/кг.

Оцінку можливої антипсихотичної дії активних речовин проводили по методиці вимірювання порогів емоційного реагування при електробольовому подразненні. Досліди проведені на білих щурах масою 150-170 г. Щурів поміщали на спеціальні пластини, до яких був підведений електричний струм і потім на пластини поміщали скляний ковпак. Для подразнення тварин використовували малий електричний струм (прямокутні стимули 0,5 м/с, 20 Гц, 60 В). Речовини, що вивчали вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до електричної стимуляції. Кожну сполуку вивчали на 7 тваринах.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних і других наукових цілей.

Одержані експериментальні дані вираховували загальноприйнятими методами варіаційної статистики за критерієм *t* Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", та електронних таблиць Excel [3, 8].

Результати та їх обговорення. При дослідженні взаємодії з тіопенталнатрієм встановлено, що більшість 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну (1-11) пролангірували тривалість снотворної дії барбітуратів на 34,6-88%. Встановлено, що сполуки 1-8, 10 і 11 проявили депримуєчий ефект збільшуючи тривалість тіопентал натрієвого сну у щурів та виявили синергізм до дії барбітуратів. Найбільший синергізм до снодійного ефекту тіопентал натрію проявила сполука 7 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-диметиламіно-теофіліну, яка в дозі 21,9 мг/кг збільшувала тривалість тіопентал натрієвого сну на 88,2%.

Можна припустити, що антипсихотична дія сполуки 8 пов'язана з пригніченням хеморецепторної пускової зони продовгуватого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, а також можливо блокує серотонінові та дофамінові D₂-рецептори [9].

Заміна у 8-му положенні молекули 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)-пропіл-8-заміщених теофіліну диметиламінового (спол. 7) замісника на *n*-гексиламіновий (спол. 8), *m*-толїламіновий (спол. 11), 4-фенілпіперазин-1-ільний (спол. 1), аміновий (спол. 10), *n*-пропіламіновий (спол. 4), та етиламіновий (спол. 6), (3-імідазоліл-1-)пропіламіновий (спол. 2) і *n*-бутиламіновий (спол. 3) фрагменти призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Сполуки, що мають у 8-му положенні диетиламіновий (спол. 5) і *n*-метилбен-зиламіновий (спол. 9) радикали проявили антагонізм до снотворної дії тіопентал натрію, але за пробуджуючими властивостями уступають психостимулювальному ефекту препарату порівняння кофеїн-бензоат натрію.

У дослідах на щурах вивчено вплив досліджуваних речовин на поріг емоційних реакцій у щурів. Результати досліджень представлені в табл. 2. Аналіз отриманих результатів показує, що деякі 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну (сполуки 1, 6, 7, 8) надають антипсихотичну дію, знижуючи агресивність поведінки тварин при подразненні електричним струмом шкірних ноціцепторів у білих щурів. Найбільш активною виявилася сполука 7 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-

діметиламіно теофіліну, яка в дозі 21,9 мг/кг викликала збільшення порогу пошуку тварин на 65,4% і збільшення порогу агресивності на 31,5%. Сполуки 3, 5, 9 і 11 викликали зменшення порогу пошуку і порогу агресивності лабораторних тварин.

Таким чином, в ряду досліджених 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)-пропіл-8-заміщених теофіліну виявлені сполуки 7 яка проявила атипсихотичні властивості і перевищувала дію хлорпромазину та сполуки 9 і 11 проявили психостимулюючу дію та зменшували тривалість снотворної дії тіопентал натрію.

Висновки

1. Антипсихотичну активність проявила сполука 7 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-*n*-гексиламінотеофіліну, яка потенціє дію тіопентал-натрію на 88,2%, та перевищує активність хлорпромазину. Дана сполука була відібрана для подальшого вивчення специфічної дії та безпечності.

2. Сполука 9 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-діметиламіно-теофіліну виявила антагоністичний ефект до дії тіопентал натрію, зменшила у щурів барбітуровий сон на 15,7%, але психостимулювальна активність уступає аналептичному ефекту препарату порівняння кофеїн-бензоат натрію.

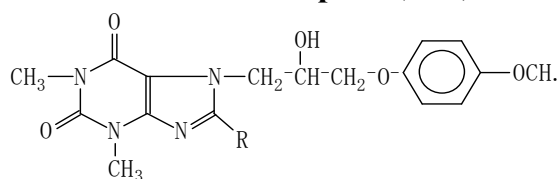
3. Похідні 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення більш ефективних і менш токсичних лікарських засобів.

Література

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практ. справочное руководство: Пер. с англ. - М.: Бином, 2004.-415 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В.Стефанова.-К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001.-528 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000.-320 с.
4. Исследование антигипоксической активности аммониевых солей 1-замещенных теобромин-8-ил-тиоацетата / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Е.В.Ладогубец // Материалы 4 съезда фармакологов и токсикологов России (актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации).-М., «Истоки», 2013.-С. – 325-328.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Изд. 15-е, перераб., испр. и доп.-М.: ООО «Издательство Новая волна», 2009. – 1206 с.
6. Методологічне обґрунтування оптимізації комп'ютерного прогнозу біологічної активності вперше синтезованих сполук для проведення скринінгу фізіологічно активних речовин / Б.А. Самура, В.І. Корнієнко, М.І. Романенко // Методичні рекомендації.-К. – 2015. – 16 с.
7. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении / С.Н. Мосолов, В.В. Калинин, А.В. Еремин // Новые достижения в терапии психических заболеваний.-М., 2002.- С. 82-94.

8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.- М., 2000.-352 с.
9. Смулевич А.Б. Терапия пограничных психических расстройств // Психиат. и психофармакотер. (экстравыпуск).– 2006. – С.3-9.
10. Rodriguez-Morin M. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in nonhypertensive type 2 diabetic patients - a randomized, equivalent trial / M. Rodriguez-Morin, FGuertero-Romero // Clin. Nephrol.- 2005.- 64, № 2.- С. 91-97.-
11. Synthesis, physicalchemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- β -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)- xanthenes/ N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova, T.N. Rak, M.V. Nazarenko, B.A. Samura // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. P. 269.
12. Synthesis and biological activity of annelated xanthine derivatives/ N.I. Romanenko, T.N. Rak, M.V. Nazarenko, [et al.] // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov.2013.Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. P.268.
13. The dependence of antihypoxic activity on chemical structure in series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinil)-8-hihtrazine ammonium salts / V.I. Kornienko, B.A. Samura, N.I. Romanenko // Med. J. Curierul medical.-2013.-Vol.56, N 2.- P. 78-81.
14. Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in Mycobac-terium avium and Mycobacterium smegmatis / Rodrigues L., Wagner D., Viveiros M. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – Vol. 61, № 5. – P. 1076-1082.

Взаємодія 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну з
тіопентал натрієм (n=7)



Сполука №	Шифр	R	Доза, мг/кг	Тривалість сну М±m, хв	В % до контролю
1	γ-3510	(4-фенілпіперазин-1-іл-)	14,3	114,9±4,4*	164,7
2	γ-3133	(3-імідазоліл-1-)пропіламіно	21,5	97,4±3,2*	140,3
3	γ-3132	<i>n</i> -бутиламіно	13,3	93,4±3,4*	134,6
4	γ-3123	<i>n</i> -пропіламіно	16,8	106,4±2,7*	153,3
5	γ-3122	диетиламіно	18,3	47,4±2,9*	68,2
6	γ- 3121	етиламіно	22,8	102,9±2,6*	148,3
7	γ-3120	диметиламіно	21,9	130,6±4,5*	188,2
8	γ-3205	<i>n</i> -гексиламіно	11,3	125,3±4,7*	180,5
9	γ -3206	<i>n</i> -метилбензиламіно	14,8	57,6±2,3	82,7
10	γ-3118	аміно	26,8	110,7±4,2*	159,5
11	γ-3448	<i>m</i> -толїламіно	22,1	119,1±3,4*	171,6
Хлорпромазин		2-хлор-10-(3-диметиламінопропіл)фенотіазина гідрохлорид	5,0	120,4±2,8**	173,5
Кофеїн		1,3,7-триметилксантин	10,0	40,3±2,3*	57,9
Тіопентал натрію			30	69,4±2,1	100

Примітка: * - при $p < 0,05$ порівняно з контролем.

**Вплив 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну
на поріг емоційних реакцій у щурів**

Сполука №	Шифр	Доза, мг/кг	Порог писка		Порог агресивності	
			М±m, вольт	в % до контролю	М±m, вольт	в % до контролю
1	γ-3510	14,3	38,1±3,1*	158,7	36,1±2,4	111,4
2	γ-3133	21,5	29,3±2,4	120,4	33,7±2,2	104,0
3	γ-3132	13,3	17,4±1,4*	72,5	26,1±1,6*	80,5
4	γ-3123	16,8	30,1±2,4	125,4	31,4±1,7	96,9
5	γ-3122	18,3	16,3±1,4	67,9	24,9±1,4*	76,9
6	γ- 3121	22,8	31,6±2,3	131,7	41,2±1,8	127,2
7	γ-3120	21,9	39,7±2,0*	165,4	42,6±2,1	131,5
8	γ-3205	11,3	37,1±2,0*	154,6	39,6±1,4	122,2
9	γ-3206	14,8	18,1±1,5*	75,4	20,3±1,1*	62,7
10	γ-3118	26,8	27,3±2,3	113,8	28,1±2,2	86,7
11	γ-3448	22,1	20,7±1,6	86,3	24,4±1,8	75,3
Хлорпромазин		5,0	37,7±2,5*	157,1	36,9±1,2*	126,1
Кофеїн-бензоат натрію		10,0	16,4±1,2*	68,3	17,9±1,3*	55,4
Контроль		–	24,0±1,4	100	32,4±1,6	100

Примітка: * - при $p < 0,05$ порівняно з контролем.