

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 615: 547. 857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

©І.В. Кіреєв, Б.А. Самура

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено експериментальне дослідження антипсихотичної і психостимулювальної активності синтезованих 7,8-дизаміщених-3-метилксантину за тестом взаємодії з барбітуратами. Встановлено, що більшість досліджуваних речовин потенціюють снодійну дію етамінал натрію. Найбільшу антипсихотичну активність було виявлено у сполуки 67 – 3-метил-7- γ -хлорбутеніл-8-піперазиноксантин, яка в дозі 8 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 115 % ($p < 0,05$). Психостимулювальну активність виявила сполука 37 – 3-метил-7-гептил-8-піперидиноаміноксантин, під дією якої барбітуровий сон зменшився на 34,1%.

Ключові слова: 7,8-дизаміщені-3-метилксантину, антипсихотична активність, психостимулювальна активність.

Вступ. Наприкінці 70-х років ХХ сторіччя в медичну практику були впроваджені антипсихотичні засоби, які в психіатрії зробили революційні зміни в лікуванні різноманітних неврологічних порушень психомоторного збудження у хворих на шизофренію, а також у хворих із хронічними параноїдними і галюцінаторно-параноїдними станами, психотичними розладами і невротами, які супроводжуються ажіотажними розладами нервової системи [14, 15]. Антипсихотичні препарати здатні проявляти заспокійливу, протиблювотну дію, зменшують афективну напругу, відчуття страху, агресивності, посилюють дію снодійних, наркотиків, анагетиків та інші [1, 4, 5].

Антипсихотична дія пов'язана з нейрохімічними механізмами: пригніченням хеморецепторної пускової зони продовгуватого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, препарати можуть блокувати серотонінові та дофамінові D_2 -рецептори. Встановлено, що відсутність A_1 -підтипу центральних рецепторів аденозину посилює агресивність мишей, викликає нейропротекторний ефект у новонароджених тварин та призводить до підвищення больової чутливості, а відсутність A_{2A} -рецепторів супроводжується нейропротекторним ефектом [5, 7, 10].

Встановлено, що антагоністи рецепторів A_{2A} -підтипу викликають позитивний ефект при локомоторних порушеннях, в тому числі й при експериментальному паркінсонізмі [11, 12]. Відзначено зниження нейротоксичності СО у мишей з дефіцитом A_3 -рецепторів. На моделі фокальної ішемії мозку, викликаній перев'язуванням середньої артерії, показано, що дефіцит A_{2A} -рецепторів супроводжується зменшенням

розмірів інфаркту мозку і менш вираженими неврологічними порушеннями. Обговорені перспективи розробки лікарських препаратів, які проявляють властивості модуляторів рецепторів аденозину [9, 16].

У проведених раніше дослідженнях серед похідних ксантину вперше були синтезовані нові заміщені 3-метилксантину, а проведений фармакологічний скринінг сприяв виявленню сполук, які пригнічують вплив на агрегацію тромбоцитів, а за деяким параметрам значно перевищували антиагрегантну дію пентоксифіліну [6,13].

Незважаючи на їх ефективність, антипсихотичні препарати проявляють такі побічні ефекти: сонливість, пригнічення, поганий настрій, підвищення судомної активності. В похилому віці розвиваються екстрапірамідні розлади: пароксизмальні дискінезії, паркінсонізм, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертонія, ортостатичний колапс та інші. Спроби уникнути небажаних побічних ефектів шляхом використання малих доз препаратів призводить до розвитку терапевтичної резистентності, вторинної негативної симптоматики, що погіршує реабілітацію [7].

На сьогодні актуальною проблемою психофармакології є пошук нових речовин, які виявляють антипсихотичну активність. На підставі результатів прогнозу видів активності, виконаного за допомогою комп'ютерних програм "ОРАКУЛ", доцільно було вивчити вплив 7,8-дизаміщених-3-метилксантину на функціональний стан центральної нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами.

Метою дослідження є вивчення залежності антипсихотичної та психостимулювальної дії від

хімічної структури при вивченні взаємодії 7,8-дизаміщених-3-метилксантину з барбітуратами.

Робота виконана в рамках програми науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету із проблеми "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0198U007008).

Методи дослідження. Вивчення взаємодії 7,8-дизаміщених-3-метилксантину з барбітуратами проведено на білих щурах лінії Вістар масою 140-180 г по сім тварин в кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньочеревно вводили етамінал натрію в дозі 30 мг/кг і тривалість сну в цій групі щурів приймали за 100 %. Досліджувані речовини вводили внутрішньочеревно в дозі 0,05 ЛД₅₀. Перегодя 30 хв щурам внутрішньочеревно вводили етамінал натрію в дозі

30 мг/кг. Про тривалість барбітурового сну судили за часом, протягом якого щурі знаходились в боковому положенні з моменту втрати рефлексу перевертання [2, 8]. Препаратами порівняння слідували аміназин в ефективній дозі 5 мг/кг та кофеїн-бензоат натрію в дозі 10 мг/кг.

Дані експериментальних досліджень обчислювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики за t-критерієм Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000" та електронних таблиць Excel [3].

Результати й обговорення. Аналіз приведених результатів (табл. 1) показує, що більшість 7,8-дизаміщених 3-метилксантину (спол. 1-88) збільшують тривалість снодійного ефекту барбітуратів на 6,6-115 % , а деякі речовини проявили антагонізм до дії етамінал натрію.

Таблиця 1. Взаємодія 7,8-дизаміщених 3-метилксантину з барбітуратами (n=7)

Спол. №	Доза мг/кг	Тривалість сну		Спол. №	Доза мг/кг	Тривалість сну	
		M ± m, хв	У % до контролю			M ± m, хв	У % до контролю
1	2	3	4	5	6	7	8
1	27,3	100,3±5,9	94,6	46	22,6	127,9±4,8*	130,0
2	26,5	136,7±3,4*	128,9	47	20,8	81,5±5,3	82,8
3	22,9	105,1±7,2	99,2	48	18,5	150,6±6,8*	153,1
4	23,8	150,6±3,1*	142,1	49	33,6	91,4±7,2	92,9
5	23,0	140,1±5,2*	132,2	Контроль –		98,4±8,4	100
6	18,9	137,4±6,9	129,6	50	21,8	151,8±9,2*	148,1
7	17,3	166,9±8,2*	157,5	51	5,9	162,4±10,3*	158,4
Контроль –		106,0±6,1	100	52	4,1	72,8±8,1*	71,0
8	11,3	119,7±6,7	115,7	53	10,0	126,7±9,2	123,6
9	11,9	156,0±5,4*	150,7	54	3,9	112,6±7,9	109,9
10	14,6	142,0±5,3*	137,2	55	16,8	120,5±7,1	117,6
11	18,1	141,6±4,6*	136,8	56	57,0	136,8±8,8	133,5
12	20,6	103,1±3,4	99,6	Контроль		102,5±7,2	100
13	22,8	197,4±9,5*	190,7	57	42,7	162,5±9,1*	172,3
14	26,8	135,7±7,1*	131,1	58	22,4	181,9±11,2*	192,9
Контроль –		103,5±5,3	100	59	35,8	174,7±10,5*	185,3
15	24,9	128,7±4,1	118,4	60	20,6	190,4±12,4*	201,9
16	27,4	119,6±5,5	110,0	61	9,9	82,1±7,2	87,1
17	24,5	141,7±7,7*	130,4	62	13,2	85,2±7,7	90,4
18	30,5	72,6±8,0*	66,8	63	13,9	90,1±6,1	95,6
19	27,5	119,1±4,5	109,6	Контроль –		94,3±6,3	100
20	29,2	128,0±6,1	117,8	64	12,0	132,9±6,8*	143,7
21	33,8	92,6±5,3	85,2	65	11,8	156,1±7,4*	168,8
Контроль –		108,7±4,6	100	66	10,4	177,6±90,1*	192,0
22	36,3	136,3±5,6	130,9	67	8,0	198,9±10,4**	215,0
23	25,5	150,9±7,2*	145,0	68	5,2	139,2±8,3*	150,5
24	27,5	130,9±6,8	125,7	69	14,3	142,5±9,1*	154,1
25	30,0	171,2±4,3*	164,5	70	12,6	160,4±9,6*	173,4
26	20,0	78,6±5,9*	75,5	Контроль –		92,5±5,9	100
27	27,9	114,4±6,1	109,9	71	12,7	153,5±7,3*	168,7
28	24,6	101,4±5,6	97,4	72	15,6	175,9±9,2**	193,3
Контроль –		104,1±4,9	100	73	15,9	169,1±8,7*	185,8
29	14,0	128,9±6,2	126,6	74	21,9	180,8±10,2**	198,7
30	14,8	122,4±5,4	120,2	75	37,3	161,4±9,3*	177,4
31	29,3	146,5±5,2*	143,9	76	38,0	191,6±11,4**	210,6

1	2	3	4	5	6	7	8
32	18,8	80,7±4,6	79,3	77	13,1	104,5±7,2	114,8
33	5,5	140,6±6,1*	138,1	Контроль –		91,0±6,1	100
34	28,1	105,8±5,9	103,9	78	14,3	121,5±8,8	135,6
35	19,8	120,7±6,8	118,6	79	12,8	110,4±7,7	123,2
Контроль –		101,8±6,1	100	80	17,1	129,8±8,1*	144,9
36	18,1	71,6±4,5*	73,4	81	15,8	108,6±7,4	121,2
37	4,6	64,2±4,8*	65,9	82	22,8	81,5±6,2	91,0
38	14,5	129,6±5,7*	132,9	83	21,7	121,4±5,2*	135,5
39	11,8	91,2±5,1	93,5	84	27,9	138,6±6,1*	154,7
40	15,5	81,9±4,6	84,0	Контроль -		89,6±4,8	100
41	19,6	76,7±5,2	78,7	85	13,7	121,9±6,3	118,5
42	19,1	71,3±5,1*	73,1	86	11,9	135,6±7,1*	131,8
Контроль -		97,5±4,7	100	87	9,3	112,6±5,8	109,4
43	22,0	153,8±6,1*	156,3	88	10,4	142,76	142,8
44	26,3	135,6±6,4*	137,8	Аміназин 5 мг/кг		187,4±12,3*	163,5
45	16,5	162,6±7,7*	165,2	Кофеїн 10 мг/кг		63,9±6,4*	55,8
Контроль –		98,4±8,4	100	Контроль –		114,6±6,6	100

Примітка: * і ** – достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, порівняно з контролем.

При дослідженні взаємодії з етаміналом натрію 8-монозаміщених 3-метилксантину (спол. 1-31) найбільший синергізм до дії барбітуратів виявила сполука 13, яка в дозі 22,8 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 90,7% ($p < 0,05$). Заміна бензилтіометильного (спол. 13) радикала на *p*-хлорфеніламінометильний (спол. 7), хлорметильний (спол. 9) тіоізопентильний (спол. 25) замісники призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Сполуки, які містять у молекулі 8-монозаміщених 3-метилксантину метилтіооцтову кислоту (спол. 1), (бензилімідазоліл-2)-тіометил (спол. 12), тіобензил (спол. 27), 1-метил-5-броміндолон-2-іліден-3-гідрозид- β -тіопріонат (спол. 28), не спричиняють вірогідного впливу на тривалість етамінал натрієвого сну у щурів. Введення в 7-ме положення молекули *p*-бромфеніламінометильного (спол. 18), бензиламід метилтіооцтової кислоти (спол. 21), ізобутильного (спол. 26) радикалів призводить до проявлення психостимулювальної активності. Тривалість барбітурового сну у щурів під впливом цих сполук зменшилась на 14,8-33,2% порівняно з контролем.

При дослідженні взаємодії етамінал натрію з 3-метил-7-алкіл-8-піперидиноаміноксантинами (спол. 32-46) найбільший синергізм до дії барбітуратів проявила сполука 45, яка в дозі 16,5 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 65,2% ($p < 0,05$). Заміна β -окси- β -фенілетильного (спол. 45) радикала на *p*-нітрофенілгідроксиетильний (спол. 43), бензильний (спол. 33) *p*-нітрофенілгідроксиетильний (спол. 44) замісники призводять до зменшення антипсихотичної активності.

Сполуки, що містять у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-піперидиноаміноксантину гептильний

(спол. 37), β -окси- γ -феноксипропільний (спол. 42), гексильний (спол. 36), β , γ -діоксипропільний (спол. 41) замісники проявляють психостимулювальну активність. Барбітуровий сон у щурів під дією цих сполук зменшився на 16-34,1%.

При дослідженні взаємодії 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів (спол. 47-60) з етаміналом натрієм найбільший синергізм до дії барбітуратів проявила сполука 60, яка в дозі 20,6 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 101,9% ($p < 0,05$). Заміна β -гідрокси- γ -*p*-нітрофеноксипропільного (спол. 60) радикала на β -гідрокси- γ -*p*-нітрофеноксietiльний (спол. 58), β -гідрокси- γ -феноксипропільний (спол. 59) β -гідроксиетилфенільний (спол. 57) замісники призводять до зменшення психостимулювальної активності. Сполуки, що містять у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантину гептильний (спол. 52), етильний (спол. 47) радикали призводять до проявлення психостимулювальної дії. Етамінал натрієвий сон зменшився на 17,2-29%.

При дослідженні взаємодії 3-метил-7-алкіл-8-піперазиноксантинів (спол. 61-76) з етаміналом натрієм найбільший синергізм до дії барбітуратів проявляє сполука 67, яка в дозі 8 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 115% ($p < 0,05$). Заміна γ -хлорбутенільного (спол. 67) радикала на β -гідрокси- γ -*p*-нітрофеноксипропільний (спол. 76), β -гідрокси-*p*-нітрофенілетильний (спол. 74), карбоксифенілетильний (спол. 72) замісники призводять до зниження психостимулювальної активності.

Сполуки, які мають у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-піперазиноксантину β -оксиетильний (спол. 61), етильний (спол. 62) радикали виявили тенденцію до проявлення психостимулювальної активності.

Заміна в 8-му положенні у молекули 7,8-дизаміщених 3-метилксантину піперазинового радикала на алкільні (спол. 77-88) замісники призводить до зниження антипсихотичної активності більшості досліджуваних сполук. Найбільший синергізм до дії барбітуратів проявила сполука 84, яка у дозі 27,9 мг/кг збільшувала тривалість етамінал натрієвого сну на 54,7% ($p < 0,05$). Введення в 7-ме положення пропільного, а в 8-ме тіометильного (спол. 80), метильного та тіоетильного (спол. 88), оцтової кислоти і тіольного (спол. 78) замість пропільного та тіоетоксикарбонілметильного (спол. 84) призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Таким чином, на підставі проведених досліджень антипсихотичної і психостимулювальної активності синтезованих 7,8-дизаміщених-3-метилксантину для подальшого вивчення їх спе-

цифічної дії і безпечності були відібрані сполуки 67 та 37 з метою створення на їх основі нових нейротропних препаратів.

Висновки. 1. Антипсихотичну активність проявив 3-метил-7- γ -хлорбутеніл-8-піперазиноксантин (спол. 67), який потенціює дію етамінал у натрію на 115% та 1,81 раза перевищує активність аміназину.

2. Сполука 37 – 3-метил-7-гептил-8-піперидиноаміноксантин виявила психостимулювальну активність та антагоністичний ефект до дії етамінал натрію, яка зменшила у щурів барбітуровий сон на 34,1%.

3. Похідні 7,8-дизаміщених-3-метилксантину є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі більш ефективних нейротропних препаратів.

Література

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практик. 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. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.
5. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремін А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 82-94.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романко, Д.Г. Іванченко, І.Б. Самура та ін. // Запорожский мед. журнал. – 2006. – № 3 (36). – С. 142-146.
7. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 12, 2005/ Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: ООО «РЛС-2005». – 1503 с.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
9. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: Insights from knockouts and drugs/ Fredholm Bertil B., Chen Jiang-Fan, Masino Susan A., Vaugeois Jean-M. // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005.- Vol.45.- P. 385-412.
10. Keane M.A., James J.E., Hogan M.J. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal // Neuropsychobiology. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 197-207.
11. Tchekalarova J., Kubovb H., Mares P. Biphasic effect of chronic postnatal caffeine treatment on cortical epileptic afterdischarges during ontogeny in rats // Brain Res. – 2006. – Vol. 1082, № 1. – P. 43-49.
12. Vallon V. P₂ receptors in the regulation of renal transport mechanisms // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2008. – № 1 (294). – P.10-27.
13. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients – a randomized, equivalent trial / Rodriguez-Morbn M., Guerrero-Romero F. // Clin. Nephrol. – 2005. – 64, № 2. – P. 91-97.-
14. Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in Mycobacterium avium and Mycobacterium smegmatis / L. Rodrigues, D. Wagner, M. Viveiros et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – Vol. 61, № 5. – P. 1076-1082.
15. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine in the rat brain / N. Maruoka, T. Murata, N. Omata et al. // J. Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P.119-127.
16. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2008. – 295, № 1. – P. 35-36.

ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ 7,8- ДИЗАМЕЩЕННЫХ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

И.В. Киреев, Б.А. Самура

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведены экспериментальные исследования антипсихотической и психостимулирующей активности синтезированных 7,8-дизамещенных-3-метилксантина по тесту взаимодействия с барбитуратами. Установлено, что большинство исследованных веществ потенцируют снотворное действие этаминал натрия. Наибольшую антипсихотическую активность было установлено в соединения 67 – 3-метил-7-γ-хлорбутенил-8-пиперазиноксантин, которое в дозе 8 мг/кг увеличивает длительность этаминал натриевого сна на 115 % ($p < 0,05$). Психостимулирующую активность проявило соединение 37 – 3-метил-7-гептил-8-пиперединоаминоксантин, под действием которого барбитуровый сон уменьшился на 34,1 %.

Ключевые слова: 7,8-дизамещенные-3-метилксантина, антипсихотическая активность, психостимулирующая активность.

RESEARCH OF ANTIPSYCHOTIC AND PSYCHOSTIMULATING ACTION OF 7,8- DISUBSTITUTED-3-METHYLXANTHINE

I.V. Kireyev, B.A. Samura

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: an experimental study of antipsychotic and psychostimulating activity of synthesized 7,8-disubstituted-3-methylxanthine by test of interaction with barbiturates was carried out. It was established that the most of studied substances potentiate drowse effect of etaminal sodium. The most antipsychotic activity was found in compound 67– 3-methyl-7-γ-chlorbutenyl-8-piperasinoxantyn which in a dose 8 mg / kg increased the duration of sodium etaminal sleeping by 115 % ($p < 0,05$).

Psychostimulating activity showed compound 37 – 3-methyl-7-heptyl-8-piperedynoaminoxantyn under the influence of barbituration sleeping decreased by 34,1%.

Derivatives of 7,8- disubstituted-3-methylxanthine is a promising group of organic compounds for further synthesis and pharmacological screening to building on the basis of highly neurotropic drugs.

Key words: 7,8-disubstituted-3-methylxanthine, antipsychotic activity, psychostimulating activity.