

ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТА 1-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-{2-[4-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ]-2-ОКСОЕТИЛ}- 1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-D]ПІРИДИН-4-ОНУ

© С. Ю. Штриголь, Д. П. Каврайський, Д. В. Штриголь

Національний фармацевтичний університет, Харків
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Резюме: вивчено психотропні властивості та взаємодію з речовинами пригнічувального типу нового похідного піримідину – 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло [3,4-D]піридин-4-ону в дозі 200 мг/кг, який в попередніх дослідженнях виявив протисудомну дію на рівні вальпроату натрію (300 мг/кг). Встановлено, що сполука чинить виразну седативну дію, виявляє антиамнестичні властивості та слабкий анксиолітичний ефект. Крім того, досліджувана сполука не впливає на депресивну поведінку, не чинить негативного впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів, а також не потенціює депримуєчий вплив етанолу.

Ключові слова: похідні піразоло[3,4-D]піридин-4-ону, протисудомні засоби, психотропні властивості.

Вступ. Епілепсія посідає одне з перших місць серед психоневрологічних захворювань у всьому світі. Вона характеризується широким розповсюдженням, складністю лікування, розвитком змін особистості, великою часткою фармакорезистентних випадків та відсутністю протиепілептичних засобів, які відповідали б вимогам високої ефективності та мали низьку токсичність. Захворювання на епілепсію являє собою глобальну медико-соціальну проблему, яка стосується людей різного віку, соціальних верств, країн [1]. Щороку в Україні та усьому світі спостерігається зростання питомої ваги епілепсії серед усіх неврологічних розладів [2], що зумовлює необхідність пошуку нових шляхів лікування, зокрема, розробки нових протиепілептичних препаратів, здатних суттєво зменшити прояви епілепсії, у тому числі психічні порушення.

Особливий інтерес становлять похідні піримідину. Завдяки можливості введення різних заміників, додаткових гетероциклічних фрагментів ці сполуки здатні активно взаємодіяти з різноманітними білковими структурами та виявляти широкий спектр фармакологічної активності, у тому числі протисудомну та психотропну.

У попередніх дослідженнях на моделях судом з різним патогенезом виявлено потужні антиконвульсантні властивості, полімодальний механізм дії та широкий діапазон терапевтичних доз оригінального похідного піразоло[3,4-D]піридин-4-ону – 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону, синтезованого доц. Г. І. Северіною під керівництвом проф.

В. А. Георгіянц [3, 4]. Залишаються невідомими можливості психотропні властивості цієї сполуки, виявлення яких важливе з огляду на перспективність її впровадження в клінічну практику.

Мета дослідження – визначити вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на поведінкові реакції, тривожність, депресивність і пам'ять тварин, а також на м'язовий тонус та координацію рухів, що важливо з огляду на головний протисудомний фармакологічний ефект. Крім того, доцільно з'ясувати взаємодію зазначеної сполуки з речовинами пригнічувального типу дії, зокрема з етиловим спиртом.

Методи дослідження. Дослідження проводили на 85 статевозрілих білих мишах самцях масою 18–25 г. Тварин утримували у виварію ЦНДЛ НФаУ (температура 20–25 °С, вологість не більше 50 %) у пластикових клітках на стандартному раціоні з вільним доступом до води [5]. Досліджувану сполуку вводили в максимальну ефективній протисудомній дозі 200 мг/кг [3] внутрішньошлунково за 30 хв до початку дослідів. Контрольні миші отримували аналогічним шляхом воду очищену з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла. Перед дослідом (за винятком взаємодії з етанолом) тварини знаходились в темній клітці протягом 6–8 хв.

Для виявлення впливу сполуки на локомоторну активність, орієнтовно-дослідницьку діяльність та емоційну сферу використовували тест відкритого поля [6, 7]. Мишу розміщували в центрі поля. Протягом 3 хв оцінювали локомоторну активність за кіль-

кістю перетнутих квадратів, орієнтовно-дослідницьку діяльність за кількістю вертикальних стійок та обстежених отворів, а емоційний стан та його вегетативний супровід – за кількістю фекальних болюсів, уринацій та актів грумінгу.

Для дослідження впливу на тривожність використовували тест піднесеного хрестоподібного лабіринту (ПХЛ), що дозволяє виявити як анксиолітичну, так і анксиогенну дію [6, 7]. ПХЛ розташовували на висоті 120 см від підлоги, над центральним майданчиком розміщували електричну лампу потужністю 100 Вт. Тварин розміщували на центральному майданчику головою в напрямку освітленого рукава і протягом 5 хв реєстрували латентний період входу до темного рукава, час перебування на освітлених ділянках та в темних рукавах лабіринту, відвідування центрального майданчику, освітлених та темних рукавів, а також прояви вегетативного супроводу емоційних реакцій (фекальні болюси, уринації).

Вплив сполуки на депресивну поведінку виявляли за тестом підвішування мишей за хвіст [8, 9]. Реєстрували латентний період першого нерухомого зависання, кількості таких зависань та сумарного часу іммобільності протягом 6 хв. Антидепресанти збільшують латентний період першого зависання та зменшують сумарний час іммобільності [9].

Антиамнестичні властивості сполуки вивчали в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на моделі антероградної амнезії, індукованої скополаміну гідрохлоридом (1,5 мг/кг внутрішньоочередно, який вводили через 30 хв після досліджуваної сполуки [6, 7]. У контрольних мишей формували УРПУ без амнезувального впливу. Тварин розміщували на освітленому майданчику приладу та реєстрували латентний період входу до темної камери, де миші отримували подразнення

дозованим електричним струмом. Вплив сполуки на пам'ять перевіряли за латентним періодом входу до темної камери через 24 год. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хв, вважали такими, що досягли критерію навченості. Антиамнестичну активність сполук оцінювали за модифікованою формулою Butler:

$$AA = [(ЛПд - ЛПск) / (ЛПік - ЛПск)] \times 100 \%,$$

де AA – антиамнестична активність, ЛПск і ЛПд – середній латентний період тварин, яким вводили відповідно тільки скополамін і скополамін на тлі досліджуваної сполуки, ЛПік – латентний період інтактного контролю.

Вплив на тонус м'язів та координацію рухів оцінювали в тесті стрижня, що обертається (10 обертів/хв) [5, 7]. Протягом 5 хв підраховували кількість мишей, які впали зі стрижня за певні проміжки часу.

Здатність потенціювати вплив пригнічувальних сполук на центральну нервову систему (ЦНС) оцінювали на мишах за взаємодією із етиловим спиртом (12,5 % розчин, 5,5 г/кг внутрішньоочередно). Досліджувані сполуки вводили у шлунок у дозі 200 мг/кг за 30 хв до тесту. Визначали латентний період бічного положення та його тривалість [5, 7].

Результати обробляли статистично з використанням програмного забезпечення «STATISTICA® 13.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента при нормальному розподілі та непараметричного U критерію Манна-Уїтні при його відсутності. Кутове перетворення Фішера використовували при обліку результатів в альтернативній формі.

Результати й обговорення. Результати тесту відкритого поля наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на поведінкові реакції мишей у тесті відкритого поля (M \pm m)

Показники (за 3 хв)	Контроль (n=8)	Досліджувана сполука, 200 мг/кг (n=8)
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	29,38 \pm 4,23	18,50 \pm 2,94*
Орієнтовно-дослідницька активність:		
- стійки	8,50 \pm 2,54	5,75 \pm 1,47
- отвори	39,63 \pm 2,85	23,88 \pm 3,39**
- сума	48,13 \pm 4,42	29,63 \pm 4,67*
Вегетативний супровід емоційних реакцій:		
- болюси	0,25 \pm 0,25	0,13 \pm 0,13
- уринації	0,25 \pm 0,16	0,13 \pm 0,13
- грумінг	0,50 \pm 0,19	0,50 \pm 0,28
- сума	1,00 \pm 0,19	0,75 \pm 0,31
Сума всіх видів активності	78,50 \pm 8,17	48,88 \pm 6,91*

Примітки: * – достовірні відмінності з показником контролю (p<0,05);

** – достовірні відмінності з показником контролю (p<0,01).

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

Досліджувана сполука достовірно зменшувала рухову активність майже на 60 %. Зменшення локомоції свідчить про переважання процесів гальмування в ЦНС над збудженням [10]. Крім цього, достовірно зменшувалась орієнтовно-дослідницька активність (за рахунок кількості обстежених отворів) на 65 %, сума всіх активностей – на 62 %. Спостерігалась тенденція до зменшення показників емоційності. У сукупності це вказує на седативні властивості сполуки.

На депресивну поведінку сполука достовірно не впливає (табл. 2). Наявна лише тенденція до збільшення латентного періоду першого зависання на 40 %, сумарного часу іммобільності та кількості зависань на 17 %, що можна трактувати як незначні анти-депресивні властивості.

У тесті ПХЛ (табл. 3) виявлено достовірне зменшення кількості відвідувань темних рукавів лабіринту, що можна розцінити слабку протитривож-

ну дію. Характер тенденції мало збільшення часу перебування на освітлених ділянках лабіринту на 20 %, що виявлялось у збільшенні часу перебування на центральному майданчику у 1,6 раза та збільшенні латентного періоду входу до темного рукава майже вдвічі.

Крім того, зменшився вегетативний супровід емоційних реакцій у 5,5 раза ($p < 0,05$), що також свідчить про зменшення тривожності тварин. Слабкий анксиолітичний ефект може бути пов'язаний з ГАМК-позитивним механізмом дії сполуки, який з'ясовано у попередніх дослідженнях за антагонізмом із пентилентетразолом, а також з аденозинергічним механізмом, про який свідчить виразний антагонізм із кофеїном, оскільки ГАМК та аденозин є гальмівними нейротрансмітерами [3].

Результати тесту стрижня, що обертається, наведено в таблиці 4.

Таблиця 2. Вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на депресивну поведінку мишей в іммобілізаційному тесті ($M \pm m$)

Група, кількість тварин	Латентний період першого зависання, с	Загальна тривалість нерухомого зависання, с	Кількість актів іммобільності
Контроль (n=8)	45,88±11,33	161,50±21,93	13,13±1,63
Досліджувана сполука, 200 мг/кг (n=8)	64,13±11,06	138,25±22,13	11,25±1,44

Таблиця 3. Вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на тривожність мишей у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту ($M \pm m$)

Показники (за 5 хв)	Контроль (n=8)	Досліджувана сполука, 200 мг/кг (n=8)
Латентний період входу до темного рукава, с	22,38±9,34	43,13±11,30
Час перебування на центральному майданчику	13,38±2,38	21,75±9,83
Час перебування на освітлених частинах лабіринту, с	127,25±16,23	150,87±20,61
Час перебування в темних рукавах, с	172,75±16,23	149,13±20,61
Відвідування освітлених рукавів	6,25±0,70	5,88±1,09
Відвідування темних рукавів	12,38±1,35	8,13±1,56*
Відвідування центрального майданчика	3,13±0,55	2,38±0,46
Вегетативний супровід емоційних реакцій:		
- болюси	1,25±0,45	0,13±0,13*
- уринації	0,13±0,13	0,13±0,13
- сума	1,38±0,46	0,25±0,16*

Примітка. * – достовірні відмінності з показником контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на м'язовий тонус та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається

Група	Кількість мишей, що впали зі стрижня, абс./%			
	до 30 с	до 1 хв	до 2 хв	до 5 хв
Контроль (n=8)	2/25%	3/37,5%	5/62,5%	5/62,5%
Досліджувана сполука, 200 мг/кг (n=8)	2/25%	2/25%	2/25%	2/25%
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. У числівнику – абсолютна кількість тварин, у знаменнику – % .

Таблиця 5. Вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на пам'ять мишей з антероградною амнезією в тесті УРПУ (M±m)

Група	Латентний період входу до темної камери, с		АА, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
	вихідний	через 24 год		Абс.	%
Інтактний контроль (n=6)	15,20±4,68	153,50±25,64 ^{^^**}	–	5	83,3
Контроль амнезії (скополамін, 1,5 мг/кг) (n=7)	40,14±10,47 [#]	44,00±24,02 ^{##}	–	1	14,3 ^{##}
Досліджувана сполука, 200 мг/кг + скополамін, 1,5 мг/кг (n=8)	71,00±10,9 ^{##*}	164,80±9,54 ^{^^**}	110	5	62,5 [*]

Примітки:

1. [^] – достовірні відмінності з вихідним показником (p<0,01);
2. [#] – достовірні відмінності з показником інтактного контролю (p<0,05), ^{##} – достовірні відмінності з показником інтактного контролю (p<0,01);
3. ^{*} – достовірні відмінності з показником контролю амнезії (p<0,05), ^{**} – достовірні відмінності з показником контролю амнезії (p<0,01).
4. АА – антиамнестична активність, %.

Досліджувана сполука не має міорелаксуючої дії та не порушує координацію рухів, оскільки достовірні відмінності з контролем відсутні. Отже, антиконвульсанта дія є вибірковою без порушень тону м'язів.

У тесті УРПУ (табл. 5) при скополаміновій амнезії через 24 год статистично значуще зменшувалися відносно інтактного контролю латентний період входу до темної камери (у 3,5 раза) та кількість мишей, що досягли критерію навченості (на 69 %).

Це підтверджує порушення пам'яті під впливом М-холінолітика, однак на тлі досліджуваної сполуки ефект скополаміну нівелюється: достовірно збільшується латентний період входу до темної камери до рівня інтактного контролю та зростає кількість навчених мишей. Антиамнестична активність становить 110 %. Таким чином, тест УРПУ виявив виразний позитивний вплив досліджуваної сполуки на пам'ять. Крім того, достовірні відмінності латентного періоду входу до темної камери спостерігалися у вихідних даних: показник тварин, які отримували

досліджувану сполуку, був більший за такий в інтактному контролі та контролі амнезії відповідно у 4,7 та 1,8 раза. Можливо, збільшення латентного періоду пов'язане з наявністю седативного та легко-анксиолітичного ефектів, які виявлено за результатами тестів відкритого поля та ХПЛ. Антагонізм з амнезувальним впливом скополаміну може свідчити на користь холінопозитивних властивостей досліджуваної сполуки.

Сполука не посилює пригнічувальний ефект етанолу (табл. 6), тобто не взаємодіє з ним, що є сприятливою властивістю.

Отже, 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-он у дозі 200 мг/кг чинить седативний ефект, слабку анксиолітичну дію без міорелаксантичних властивостей, а також має сприятливий вплив на пам'ять. Суттєвого впливу на депресивну поведінку досліджувана сполука не чинить, пригнічувальну дію етанолу на ЦНС не потенціює.

Таблиця 6. Вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на перебіг етанолового наркозу у мишей (M±m)

Показник	Контроль (етанол), (n=8)	Досліджувана сполука, 200 мг/кг (n=8)
Кількість тварин, у яких настало бічне положення	8 (100%)	8 (100%)
Латентний період бічного положення, хв	2,13±0,16	2,83±0,68
Тривалість бічного положення, хв	71,95±15,43	85,16±14,49

Висновки. 1. Вивчено вплив 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на поведінкові реакції, депресивність та тривожність,

м'язовий тонус та координацію рухів, пам'ять експериментальних тварин, а також взаємодію з нейротропними речовинами пригнічувальної дії.

2. Встановлено, що 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону в дозі 200 мг/кг чинить седативний ефект, виявляє антиамнестичні властивості та слабку анксиолітичну дію.

3. Досліджувана сполука не впливає на депресивну поведінку, не чинить негативного впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів, не потенціює депримирующий вплив етанолу.

Список літератури

1. WHO Atlas: Epilepsy Care in the World 2005 / WHO, International League Against Epilepsy, International Bureau for Epilepsy – Geneva: World Health Organization, 2005. – 96 p.
2. Горачук В. В. Медико-соціальні та економічні аспекти епілепсії / В. В. Горачук // Укр. мед. Часопис. – 2011. – Т. 5 (85) – С. 42–44.
3. Скринінгове дослідження нових похідних піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону на протисудомну активність / Д. П. Каврайський, С. Ю. Штриголь, В. А. Георгіянц [та ін.] // ScienceRise. – 2016. – № 1(1) – С. 10–17.
4. Пат. 103378 Україна. А61К31/505. 5-R-1- арил-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів, що виявляють проти судомну активність / Северіна Г. І., Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Георгіянц В. А.; заявл. 06.07.2015; опубл. 10.12.2015; Бюл. № 23.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [Миронова А. Н., Бунятян Н. Д., Васильева А. Н. и др.]. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
6. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 399 с.
7. Greenshaw A. J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action / A. J. Greenshaw, T. V. Nguyen, D. J. Sanger. – In: Neuromethods (V.10, Analysis of Psychiatric Drugs) Eds. A. Boulton, G. Baker, R. Coutts, Humana press, Clifton, 1988. – P. 379–427.
8. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry [et al.] // Psychopharmacology. – 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.
9. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.
10. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / А. Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деятел. – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 301–307.

ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ПОТЕНЦИАЛЬНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТА 1-(4-МЕТОКСИ-ФЕНИЛ)-5-{2-[4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-2-ОКСОЭТИЛ}-1,5-ДИГИДРО-4Н-ПИРАЗОЛО[3,4-D]ПИРИДИН-4-ОНУ

С. Ю. Штриголь, Д. П. Каврайский, Д. В. Штриголь

*Национальный фармацевтический университет, Харьков
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина*

Резюме: изучены психотропные свойства и взаимодействие с веществами угнетающего типа нового производного пиримидина – 1-(4-метоксифенил)-5-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил} -1,5-дигидро-4Н-піразоло [3,4-D]піридин-4-она в дозе 200 мг/кг, который в предыдущих исследованиях продемонстрировал противосудорожное действие на уровне вальпроата натрия (300 мг/кг). Показано, что соединение оказывает выраженное седативное действие, проявляет антиамнестические свойства и слабый анксиолитический эффект. Кроме того, исследуемое соединение не влияет на депрессивное поведение, не оказывает негативного влияния на тонус скелетных мышц и координацию движений, а также не потенцирует депримирующее влияние этанола.

Ключевые слова: производные піразоло[3,4-D]піридин-4-она, противосудорожные средства, психотропные свойства.

PSYCHOTROPIC PROPERTIES OF THE POTENTIAL ANTICONVULSANT 1-(4-METOXYPHENYL)-5-{2-[4-(4-METOXYPHENYL) PIPERAZINE-1-YL]-2-OXOETHYL}-1,5-DIHYDRO-4H-PYRAZOLE[3,4-D] PYRIDINE-4-ONE

S. Yu. Shtrygol', D. P. Kavraiskyi, D. V. Shtrygol'

*National University of Pharmacy, Kharkiv
V. Karazin Kharkiv National University*

Summary: the influence of the potential anticonvulsant 1-(4-metoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-metoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D] pyridine-4-one on behavioral reactions, depression level, anxiety, memory, muscle tone, coordination of movements and interaction with inhibitory substances such as ethanol using different experimental models has been investigated. In previous studies this substance (200 mg/kg) showed anticonvulsant activity comparable to those of valproate sodium (300 mg/kg). It was found that the compound has a marked sedation, anti-amnesic properties and exhibits weak anxiolytic effect. In addition, the compound does not affect the depression level, does not adversely affect the skeletal muscle tone and coordination, as well as not potentiate the effect of ethanol.

Key words: pyrazole[3,4-D]pyridine-4-one derivatives, anticonvulsants, psychotropic properties.

Отримано 15.06.2016