

ИЗУЧЕНИЕ ДЕПРИМИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ СОЛЕЙ АКРИДИНИЛ-9-ТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

*М. В. Савохина, канд. мед. наук,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Изучение силы депримирующего действия от химической структуры в ряду замещенных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот проводили на белых крысах по методике измерения порогов эмоционального реагирования при электроболовом раздражении и на белых мышах по методике вращающегося стержня. В качестве препаратов сравнения использовали аминазин и кофеин.

Депримирующее действие соединений 31 и 48 сопоставимо с активностью аминазина, а аналептические свойства проявили соединения 3 и 7.

Ключевые слова: акридин, акридинил-9-тиоуксусная кислота, депримирующее действие.

Вивчення сили депримируючої дії від хімічної структури у ряді заміщених солей акридиніл-9-тіооцтових кислот проводили на білих щурах за методикою вимірювання порогів емоційного реагування при електробольовому подразненні та на білих мишах за методикою стрижня, що обертався. Як препарати для порівняння були використані аміназин і кофеїн.

Депримируюча дія сполук 31 та 48 порівнянна з активністю аміназину, а аналептичні властивості проявили сполуки 3 та 7.

Ключові слова: акридин, акридиніл-9-тіооцтова кислота, депримируюча дія.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема психического здоровья является глобальной для всех стран мира. Более чем у 25% населения планеты в определенный момент их жизни развивается один или несколько психических расстройств. Распространённость психических расстройств является постепенно возрастающей. Из общего количества зарегистрированных пациентов с психическими расстройствами 58,6% составляют лица трудоспособного возраста, 19,4% – дети и подростки.

Психофармакотерапия является в настоящее время самым эффективным методом коррекции психических расстройств [1,2]. Психофармакологические препараты являются необходимой составляющей стандартов комплексного лечения многих соматических патологий, ими широко пользуются кардиологи, гастроэнтерологи, гинекологи, анестезиологи и специалисты других областей медицины [2,3].

Целенаправленный поиск психофармакологических средств в значительной мере затруднен невозможностью моделирования психопатологических нарушений у животных в эксперименте. Поэтому поиск психотропных средств проводится путем выявления у новых химических веществ тех видов фармакологической активности, какие свойственны клинически испытанным транквилизаторам, нейролептикам, антидепрессантам и т.д.

Возможность прогноза нейролептической активности и клинической эффективности транквилизаторов новых химических веществ базируется, по сути, на одинаковых тестах (уменьшать в малых дозах спонтанную двигательную активность животных, существенно усиливать эффекты снотворных и анальгетиков, подавлять элементарные неврологические расстройства, которые возникают у животных в условиях «конфликтной ситуации» и др.). Но существенным дополнением к тестам по изучению нейролептической активности являются эксперименты, с помощью

которых удается обнаружить антагонизм веществ с фенамином, апоморфином, др. адreno- и дофаминомиметиками, а также имеет значение способность нейрорептиков вызывать катаlepsию, устранять агрессивное поведение в дозах значительно более малых, чем дозы транквилизаторов.

Многие психотропные средства обладают недостаточной эффективностью, лишены избирательности действия и имеют большое количество побочных эффектов, нередко заставляющих клиницистов решать вопрос о соотношении вреда и пользы [4-8].

В связи с этим актуальна проблема поиска новых психофармакологических средств, свободных от нежелательных эффектов, безопасных, эффективных, надёжных, экономичных.

Многолетние синтетические и биологические исследования позволили накопить большой материал по структурно-фармакологическим свойствам производных акридина, которые были положены в основу поиска новых субстанций с целью создания новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных веществ [9 - 13].

Среди производных акридина обнаружены вещества, обладающие следующими видами действия: антихолинэстеразным, противовоспалительным, антималярийным, противоопухолевым, иммунодепрессивным и др. [14-18]. Производные акридина могут воздействовать на фармакокинетику других препаратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение депримирующего действия впервые синтезированных солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот в зависимости от химической структуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку возможного транквилизирующего действия наиболее активных замещенных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот проводили по методике измерения порогов эмоционального реагирования при электрошоковом раздражении. Опыты проведены на белых крысах массой 120-150 г.

Крыс помещали на специальные пластины, а затем их накрывали стеклянными колпаками. Для раздражения использовали электрические прямоугольные стимулы 0,5 м/с, 20 Гц, 60 В. Изучаемые вещества вводили внутривентрикулярно за 30 минут до нанесения электрических стимулов.

Изучение возможного нейрорептического действия оценивали по влиянию отобранных веществ на мышечную силу скелетной мускулатуры интактных белых мышечных волокон обоих полов, весом 17-23 г и проводили по методике вращающегося стержня в нашей модификации [19, 20].

Активность изучаемых соединений сопоставлялась со спектром фармакологической активности хорошо известных и клинически испытанных лекарственных средств – аминазином и кофеином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

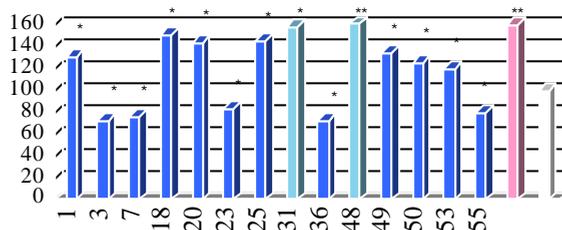
Результаты исследования действия солей акридинил-9-тиоуксусных кислот представлены в табл.1, 2 и на рис. 1, 2, 3.

Депримирующее действие проявили пиперидиновая соль 2-хлор-6-нитроакридинил-9-тиоуксусной кислоты (соединение № 31) и диэтиламиноэтанольная соль 2-хлоракридинил-9-тиоуксусной кислоты (соединение №48), которые вызвали повышение порога пика на 58,3% ($p < 0,05$) и 60,7% ($p < 0,05$), а порог агрессивности увеличивали на 33,8% ($p < 0,05$) и 37,3% ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 1– Влияние солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот на агрессивность поведения и порог эмоциональных реакций у белых крыс (n=7)

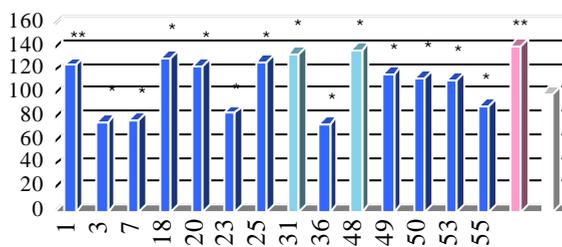
Номер соединения	Доза, мг/кг	Порог писка		Порог агрессивности	
		(M ± m) в вольтах	в % к контролю	(M ± m) в вольтах	в % к контролю
Контроль	-	24,2 ± 0,08	100	31,1 ± 0,13	100
1	8,9	31,5 ± 0,09	130,2	38,9 ± 0,09	125,1
3	5,4	17,6 ± 0,07	72,7	23,6 ± 0,11	75,9
7	4,7	18,5 ± 0,08	76,4	24,5 ± 0,09	78,8
18	4,4	36,4 ± 0,09	150,4	40,8 ± 0,12	131,1
20	3,0	34,7 ± 0,11	143,4	38,7 ± 0,09	124,4
23	3,3	20,1 ± 0,07	83,1	26,2 ± 0,07	84,2
25	4,8	35,3 ± 0,09	145,8	39,6 ± 0,08	127,3
31	3,7	38,1 ± 0,06	158,3	41,6 ± 0,11	133,8
36	2,5	17,3 ± 0,05	71,5	23,5 ± 0,13	75,6
48	4,2	38,9 ± 0,12	160,7	42,7 ± 0,12	137,3
49	2,1	32,4 ± 0,08	133,9	36,4 ± 0,09	117,0
50	5,8	30,2 ± 0,07	124,8	35,6 ± 0,11	114,5
53	5,2	28,9 ± 0,11	119,4	34,8 ± 0,07	111,9
55	6,4	19,1 ± 0,04	78,9	28,1 ± 0,06	90,3
Аминазин	5,0	38,6 ± 0,21*	159,5	43,9 ± 0,14*	141,2

*, ** Достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с контрольной группой



*,** Достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с контрольной группой

Рисунок 1 – Влияние на порог эмоциональных реакций солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот (порог писка)



*,** Достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с контрольной группой

Рисунок 2 – Влияние на порог эмоциональных реакций солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот (порог агрессивности)

Замена в шестом положении акридинового кольца нитрогруппы на атом водорода (соединение №25) приводит к снижению депримирующего действия.

Анализ полученных результатов показывает, что некоторые соли акридинил-9-тиоуксусных кислот уменьшают порог агрессивности поведения крыс на электрическую стимуляцию и проявляют психостимулирующее действие.

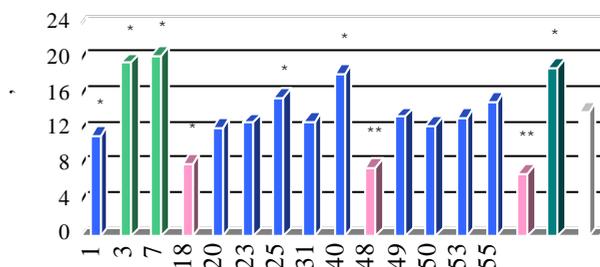
Наиболее активными были калиевые соли акридинил-9-тиоуксусных кислот (соединения №3 и №7), которые вызывали снижение порога писка на 27,3% и 23,6% ($p < 0,05$) и уменьшение порога агрессивности на 24,1% и 21,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Замена во втором положении акридинового кольца оксиэтильного радикала на атом водорода (соединение №1) приводит к увеличению порога писка в 1,8 раза, а порога агрессивности - в 1,6 раза, проявляя тем самым аналептические свойства.

Таблица 2 – Влияние солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот на время нахождения мышей на вращающемся стержне ($n=7$)

Номер соединения	Доза, мг/кг	Время нахождения на вращающемся стержне	
		($M \pm m$) в секундах	в % к контролю
Контроль	-	14,2 ± 0,12	100
1	8,9	11,5 ± 0,09	81,0
3	5,4	19,3 ± 0,08	135,9
7	4,7	20,4 ± 0,11	143,7
18	4,4	8,3 ± 0,06	58,5
20	3,0	12,4 ± 0,07	87,3
23	3,3	12,9 ± 0,12	90,8
25	4,8	15,8 ± 0,13	111,3
31	3,7	13,1 ± 0,05	92,3
40	2,3	18,5 ± 0,09	130,3
48	4,2	7,8 ± 0,06	54,9
49	2,1	13,6 ± 0,08	95,8
50	5,8	12,6 ± 0,11	88,7
53	5,2	13,4 ± 0,07	94,4
55	6,4	15,2 ± 0,12	107,0
Аминазин	5,0	7,2 ± 0,09**	50,7
Кофеин	10,0	19,2 ± 0,09*	135,2

*, ** Достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с контрольной группой



*, ** - Достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3 – Влияние замещенных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот на продолжительность пребывания мышей на вращающемся стержне

Анализ представленных данных показывает, что этиламиноэтанольная соль 2-хлоракридинил-9-тиоуксусной кислоты (соединение № 48) и морфолиновая соль 4-хлоракридинил-9-тиоуксусной кислоты (соединение №18) проявляют выраженное (депримирующее действие, которое уменьшает время пребывания мышей на вращающемся стержне на 45,1% ($p < 0,05$) и 41,5% ($p < 0,05$) соответственно. Активность этих веществ сопоставима с действием аминазина.

Замена атома водорода (соединение №18) на нитрогруппу в шестом положении (соединение № 20) и перемещение атома хлора из четвертого положения акридинового кольца (соединение № 18) во второе (соединение № 20) приводят к увеличению продолжительности пребывания мышей на вращающемся стержне почти на 29%. А перемещение атома хлора из второго положения акридинового кольца (соединение № 48) в третье (соединение № 49) или в четвертое (соединение №50) увеличивает время пребывания мышей на вращающемся стержне почти на 41 и 34% соответственно.

Соединения №3 и №7 проявили психостимулирующее действие, и их введение приводило к увеличению продолжительности пребывания мышей на вращающемся стержне в среднем на 35,9% ($p < 0,05$) и 43,7% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, возможный нейролептический эффект соединения № 48 сопоставим с действием аминазина, а аналептические свойства соединения №7 сравнимы с активностью кофеина.

В общей классификации психотропных средств транквилизаторы вместе с нейролептиками традиционно относятся к классу психолептиков, т. е. препаратов в целом депримирующего, угнетающего типа действия.

Перекрывающиеся спектры фармакологической активности, казалось бы, совершенно разных лекарственных препаратов свидетельствуют о полимодальности психотропных эффектов, об исключительной сложности механизмов различных нарушений психики, происходящих с участием многих нейромедиаторов, и общности некоторых нейрохимических и нейрофизиологических звеньев этих нарушений.

На основании скринингового исследования по двум методикам нами были получены данные, что из всех исследуемых веществ наиболее сильно угнетало процессы возбуждения соединение 48. Но для изучения механизма действия данного соединения (транквилизирующего или нейролептического) необходимо проведение нейрофизиологических и нейрохимических исследований, что мы не планировали.

ВЫВОДЫ

Таким образом, фармакологическая активность замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот зависит как от природы заместителя в акридиновом кольце, так и от природы катионной компоненты.

Среди исследованных солей депримирующим действием обладали пиперидиновая (соед. 31) и диэтиламиноэтанольная (соед. 48) соли акридинил-9-тиоуксусных кислот, которые по действию сопоставимы с активностью аминазина.

Калиевые соли акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед. 3 и 7) проявили аналептические свойства.

SUMMARY

STUDY OF PACIFYING EFFECT OF REPLACED SALTS ACRIDINIL-9-THIOACETIC ACIDS

M. V. Savokhina

Study of force with pacifying effect from a chemical structure in the rank of replaced salts akridinil-9-thioacetic acids was conducted testing white rats by using the method of measuring of the emotional reacting thresholds during an electro-pain irritation and testing white mice by

using the method of the revolved bar. Chlorpromazine and caffeine were used as the comparative preparations. Pacifying effect of the compounds 31 and 48 is comparable with activity of chlorpromazine and analeptical properties were shown by compounds 3 and 7.

Key words: acridin, acridinyl-9-thioacetic an acid, pacifying effect.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по психиатрии: в 2 т. / А.С. Тиганов [и др.]. – М., 2001. – Т. 1. – 712 с.
2. Самохвалов В.П. Психиатрия: учебное пособие для студентов медицинских вузов / В.П. Самохвалов. – Ростов н/Д.: Феникс, 2002. – 324 с.
3. Psychotropic Drug Handbook, 7-th ed. / P.J. Perry [et al.]. – Washington: American Psychiatric Press, 1997. – 740 p.
4. Cookson J. Use of Drugs in Psychiatry (5th edn) / J. Cookson, D. Taylor, C. Katona. – London: Gaskell, 2002. – 416 p.
5. Sammons M.T. Combined Treatments for Mental Disorders: A Guide to Psychological and Pharmacological Interventions / M.T. Sammons, N.B. Schmidt. – Washington: American Psychological Association, 2001. – 384 p.
6. Лоуренс Д.Р. Побочные эффекты лекарственных веществ / Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. // Клиническая фармакология: в 2 т. / пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – Т. 1 – С. 254–294. – Т. 2. – С. 54–80.
7. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М., 1996. – 288 с.
8. Принципы и практика психофармакотерапии/ Яничак Ф.Дж., Дэвис Д.М., Прескорн Ш.Х., Айд мл. Ф.Дж. – К., 1999. – 728 с.
9. А.с. 1075666 СССР, МКИ⁴ С 07 Д 219/04. 2-Бутоксиакридинил-9-тиоуксусная кислота и ее соли, обладающая противовоспалительной, антигипоксической и нейролептической активностью / А.А. Мартыновский, Л.А. Шгойко, И.А. Мазур, В.Р. Стец (СССР). – № 3475017/23-04; Заявлено 28.07.83. – 5 с.
10. А.с. 1246561 СССР, МКИ⁴ С 07 Д 219/04 А 61 К 31/435. 4-хлор-9-тиоакридон, обладающий антигипоксической и противовоспалительной активностью / А.А. Мартыновский, Н.Н. Тигнеева, И.А. Мазур, В.Р. Стец (СССР). – № 3814193/24-04; Заявлено 20.11.84. – 7 с.
11. А.с. 4187176 СССР, МКИ⁴ С 07 Д 219/10 А 61 К 31/435. 2-Метокси-7-нитро-9-(2-оксинафтилметил)гидразиноакридин, обладающий диуретической активностью / А.А. Мартыновский, А.И. Панасенко, Б.А. Самура, Л.А. Омелянчик (СССР). – № 4187176/31-04; Заявлено 27.01.87. – 6 с.
12. Акридин – основа для создания лекарственных средств / А.К. Сухомлинов, Д.К. Шаха, З.Г. Сычева и др. // Фармац. журн. – 1984. - №1. – С.29-34.
13. Синтез, свойства и биологическая активность в ряду тио- и гидразинопериодических пиридина и его конденсированных систем / Мартыновский А.А., Омелянчик Л.А., Панасенко А.И. и др. // В кн. IV съезд фармацевтов Литовской ССР: тез. докл. – Каунас, 1987. – С.180.
14. Нестеров А.И. Факторы иммунодепрессивного действия противомаларийных средств // Вопр. ревматизма. - 1991. - № 2. - С. 11-17.
15. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates / Romagnoli C., De Carolis M.P., Papacci P. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 67. – N 6. – P. 676-683.
16. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis / H.R. Schumacher, J.A. Voice, D.I. Daikh et al. // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – N 22. – P. 1488-1492.
17. Sanders L.R. Exercise – induced acute renal failure associated with ibuprofen, hydrochlorothiazide, and triamterene // J. Amer. Soc. Nephrol. – 1995. – Vol. 5. – N 12. – P. 2020-2023.
18. Sheehan D, Meade G. Chemical modulation of chemotherapy resistance in cultured esophageal carcinoma cells // Biochem. Soc. Trans. – 2000. – Vol.28. – N2. – P.27-32.
19. Раевский К.С. Фармакология нейролептиков. - М.: Медицина, 1976. – 276 с.
20. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М. – 2000. – 352 с.

Поступила в редакцию 12 сентября 2011 г.