

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА НА НЕКОТОРЫЕ МЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

Ольга Александровна Иванова, Ирина Леонидовна Никитина,
Евгений Константинович Алехин, Альбина Флюровна Мифтахова*

Башкирский государственный медицинский университет

Реферат

Цель. Изучение влияния новых производных 3-замещённого тиетан-1,1-диоксида на некоторые медиаторные системы мозга для определения возможного механизма антидепрессивного эффекта этих соединений.

Методы. В эксперименте на мышах-самцах изучено влияние трёх наиболее активных производных тиетан-1,1-диоксида, проявляющих антидепрессивные свойства [3-метокситиетан-1,1-диоксид (Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокси)-тиетан-1,1-диоксид (Н40) и 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (Н69)], на нейромедиаторные системы мозга. В работе использованы тесты фармакологического взаимодействия с симпатолитиком резерпином, неселективным агонистом дофаминовых рецепторов апоморфином, антагонистом дофаминовых рецепторов галоперидолом, предшественником серотонина 5-окситриптофаном, предшественником дофамина леводопой, агонистом α_2 -адренорецепторов клонидином, агонистом М-холинорецепторов ареколином.

Результаты. Показано, что спектр нейрофармакологических эффектов новых производных тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) разнообразен и связан с влиянием на адренергические, дофаминергические и серотонинергические структуры мозга. Так, Н14 уменьшает выраженность гипотермии, вызванной резерпином, апоморфином, клонидином и леводопой, а также резерпинового птоза, галоперидоловой катаlepsии и 5-окситриптофанового гиперкинеза. Н40, в отличие от Н14, не оказывает влияния на галоперидоловую катаlepsию и гипотермию, вызванную леводопой, а Н69 не влияет на клонидиновую гипотермию. Все соединения не изменяют латентный период и продолжительность ареколинового тремора.

Вывод. Новые производные тиетан-1,1-диоксида обладают свойствами, присущими антидепрессантам, и могут быть рекомендованы для дальнейшего углублённого изучения их антидепрессивной активности.

Ключевые слова: антидепрессивная активность, тиетан-1,1-диоксиды, нейрофармакологическое взаимодействие.

THE EFFECT OF NEW DERIVATIVES OF TIETAN-1,1-DIOXIDE ON SOME MEDIATOR SYSTEMS OF THE BRAIN *O.A. Ivanova, I.L. Nikitina, E.K. Alekhin, A.F. Miftahova. Bashkir State Medical University, Ufa city.* **Aim.** To study the effect of new derivatives of 3 substituted tietan-1,1-dioxide on some mediator systems of the brain in order to determine the possible mechanism of antidepressant effect of these compounds. **Methods.** In an experiment with male mice studied was the effect of three most active derivatives of tietan-1,1-dioxide, which exhibit antidepressant properties [3 methoxytietan-1,1-dioxide (H14), 3-(2-isopropoxy-5-methylphenoxy)-tietan-1,1-dioxide (H40) and 3-phenylsulphonyltietan-1,1-dioxide (N69)] on the neurotransmitter systems of the brain. In the experiments used were the tests of pharmacological interaction with a sympatholytic reserpine, with a nonselective agonist of dopamine receptors apomorphine, with a dopamine receptor antagonist haloperidol, with a precursor of serotonin 5-oxytryptophan, with a precursor of dopamine levodopa, with an α_2 -adrenoceptor agonist clonidine, and with an agonist of M-cholinoceptors arecoline. **Results.** It has been shown that the spectrum of neuropharmacological effects of new derivatives of tietan-1,1-dioxide (H14, H40, N69) is diverse and is associated with the effects on the adrenergic, dopaminergic and serotonergic brain structures. Thus, H14 reduces the severity of hypothermia induced by reserpine, apomorphine, clonidine, and levodopa, as well as the severity of reserpine ptosis, haloperidol catalepsy and 5- oxytryptophan hyperkinesia. H40, in contrast to H14, has no effect on haloperidol catalepsy and hypothermia induced by levodopa, while N69 has no effect on clonidine-induced hypothermia. All the compounds do not alter the latent period and duration of the arecoline tremor. **Conclusion.** New derivatives of tietan-1,1-dioxide possess properties, which are inherent to antidepressants, and may be recommended for further in-depth study of their antidepressant activity. **Keywords:** anti-depressant activity, tietan-1,1-dioxides, neuropharmacological interaction.

В настоящее время значительное внимание уделяют проблеме создания новых лекарственных препаратов, в первую очередь это касается средств, применяемых для лечения социально значимых заболеваний, в том числе психических расстройств. Так, по данным ВОЗ, экономические потери от депрессии в Европе составляют 6% (смерть + инвалидизация) и находятся на четвёртом месте среди всех нозологий. Прогнозируется, что к 2020 г. затраты на депрессию займут второе место и будут уступать лишь затратам на ишемическую болезнь сердца [5]. В свете этого поиск и создание новых антидепрессантов, безусловно, актуальны.

На протяжении ряда лет на кафедре фармакологии №1 Башкирского ГМУ проводится цикл исследований по изучению нейротропной активности новых производных 1,2,4-триазола и тиетан-1,1-диоксида. На лабораторных мышах-самцах исследовано более 100 производных. С помощью прогноза целевой активности на базе программы «SARD-21» [4] нами найдены новые производные 3-замещённого тиетан-1,1-диоксида, обладающие выраженными антидепрессивными свойствами, которые впоследствии были подтверждены экспериментально [3]: 3-метокситиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокси)-тиетан-1,1-диоксид (Н40) и 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (Н69).

Цель данной работы – изучение влияния

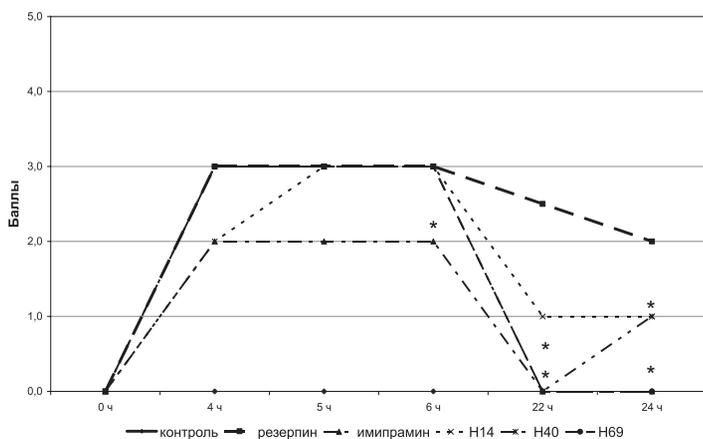


Рис. 1. Влияние новых производных тиаган-1,1-диоксида на резерпиновый птоз. *Различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей резерпин ($p < 0,05$), для критерия Манна-Уитни. В каждой группе по 7 животных.

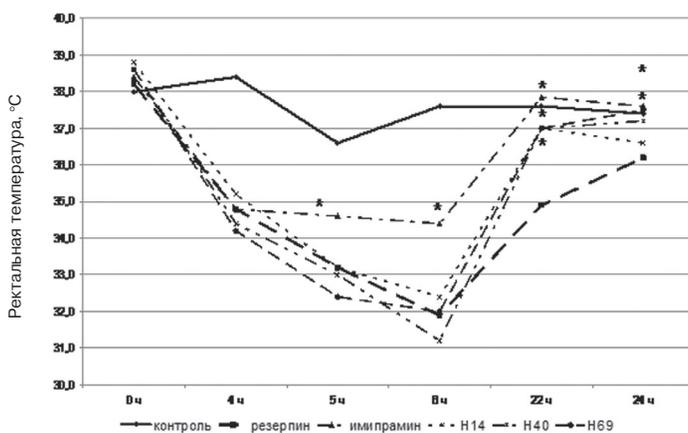


Рис. 2. Влияние новых производных тиаган-1,1-диоксида на резерпиновую гипотермию. *Различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей резерпин ($p < 0,05$), для критерия Манна-Уитни. В каждой группе по 7 животных.

новых производных 3-замещённого тиаган-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) на некоторые медиаторные системы мозга для определения возможного механизма антидепрессивного эффекта этих соединений.

Исследования выполнены на неинбредных мышцах-самцах массой 18–24 г, полученных из питомника филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, которых содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Спектр нейрофармакологической активности исследовали с помощью тестов с резерпином (2,5 мг/кг), апоморфином (10 мг/кг), галоперидолом (3,5 мг/кг), 5-окситриптофаном (5-ОТФ) (50 и 300 мг/кг), леводопой (L-ДОФА) (140 и 700 мг/кг), клонидином (0,3 мг/кг), ареколином (15 мг/кг) [1]. Все перечисленные тест-агенты вводили однократно внутривентриально. Изучаемые производные тиаган-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) животные получали однократно внутривентриально в дозе 2 мг/кг за 30 мин до введения тест-агентов, а в опыте с резерпином — через 4 ч после резерпина. В качестве позитивного контроля использовали имипрамин 10 мг/кг (мелипрамин, раствор для инъекций 1,25% 2 мл) и моклобемид 40 мг/кг (аурорикс, таблетки по 0,15 г). Для определения ректальной температуры животных использовали электро-

термометр TW2-193 (США). Применяемые в настоящей работе методологические подходы соответствуют рекомендованным Фармакологическим комитетом Российской Федерации для исследования антидепрессивной активности новых фармакологических веществ [1]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0»: для описания вариационных рядов использовали медиану и квартили, для сравнения — N-критерий Краскела-Уоллиса, для независимых выборок — U-критерий Манна-Уитни, для зависимых — критерий Фридмана и критерий Уилкоксона [2].

Изучение эффектов потенциальных антидепрессантов в тестах нейрофармакологического взаимодействия служит важным этапом исследования антидепрессивного действия. Это позволяет не только подтвердить наличие антидепрессивной активности, но и предположить возможный механизм действия новых фармакологических веществ. Для оценки влияния соединений на моноаминергические системы мозга традиционно применяют тест с резерпином, дофаминергические влияния оценивают в тестах с галоперидолом и апоморфином, адренергические — в тесте с клонидином, способность воздействовать на серотонинергическую передачу обнаруживают в тесте с 5-ОТФ, а способность

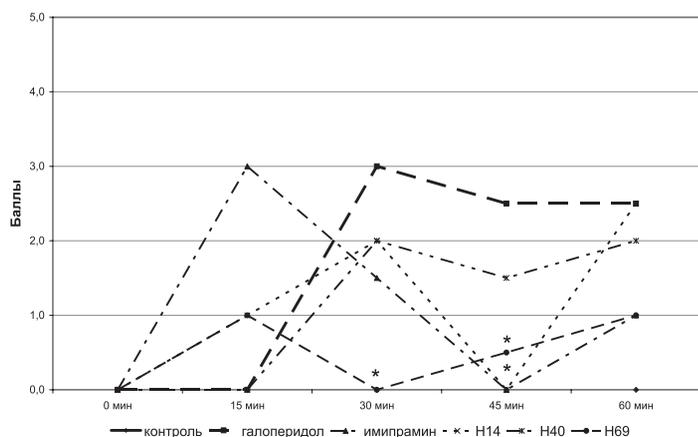


Рис. 3. Влияние новых производных тиаган-1,1-диоксида на каталептический эффект галоперидола. *Различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей галоперидол ($p \leq 0,05$), для критерия Манна-Уитни. В каждой группе по 6 животных.

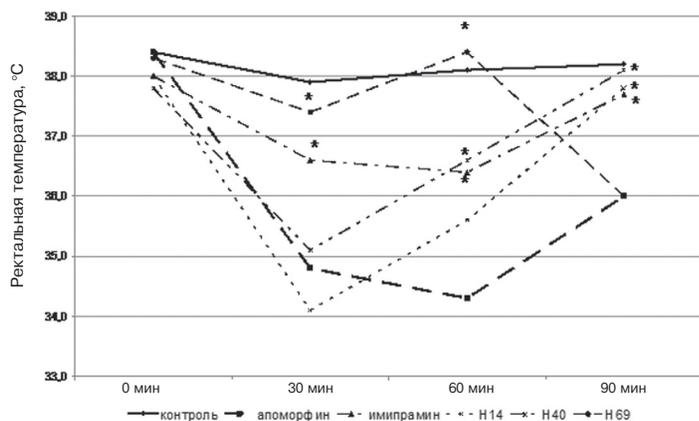


Рис. 4. Влияние новых производных тиаган-1,1-диоксида на гипотермический эффект апоморфина. *Различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей апоморфин ($p \leq 0,05$), для критерия Манна-Уитни. В каждой группе по 6 животных.

ингибировать фермент моноаминоксидазу оценивают в тесте с L-ДОФА.

Введение резерпина приводило к постепенному снижению ректальной температуры на 4–5 °С (минимальную температуру отмечали через 6 ч) и развитию птоза (максимальный эффект через 4 ч). Имипрамин достоверно уменьшал резерпиновую гипотермию и птоз на протяжении всего опыта, тогда как эффекты исследуемых соединений развивались ближе к концу эксперимента (22 ч). Так, Н14 и Н40 недостоверно, а Н69 статистически значимо уменьшали выраженность птоза через 22 и 24 ч после введения резерпина. Кроме того, Н69 и Н14 достоверно уменьшали гипотермический эффект резерпина в тот же промежуток времени, а Н40 оказывал сходный, но менее выраженный эффект (рис. 1, 2).

Галоперидол, являясь центральным антагонистом дофаминовых рецепторов, способен вызывать каталепсию у животных, которую оценивают по способности сохранять позу «лектора» по шкале Di Chiara-Morelli. В группе животных, получавшей имипрамин, статистически значимое уменьшение каталепсии отмечено на 45-й минуте тестирования. Сходный эффект оказывал и Н14. Н69 достоверно уменьшал выраженность каталепсии уже через 30 мин после введения га-

лоперидола, а Н40 не оказывал статистически значимого влияния на этот показатель (рис. 3).

Апоморфин снижал ректальную температуру животных в среднем на 4°С. Его гипотермический эффект развивался через 30 мин после введения, приобретал максимальную выраженность на 60-й минуте опыта и сохранялся на протяжении 90 мин. Имипрамин уменьшал гипотермию, вызванную апоморфином, в течение всего опыта. Исследуемые соединения оказывали сходный по направленности эффект, однако их влияние на гипотермию прослеживалось не во всех точках. Так, Н40 и Н14 уменьшали выраженность гипотермии, начиная с 60-й минуты опыта, а Н69 оказывал аналогичный эффект через 30 и 60 мин (рис. 4).

Клонидин — центральный агонист α_2 -адренорецепторов, способен вызывать гипотермию у мышей. Антидепрессанты, увеличивающие адренергическую трансмиссию, а также атипичные антидепрессанты уменьшают эффекты клонидина. Введение клонидина сопровождалось снижением ректальной температуры животных на 2–2,5 °С. Имипрамин и Н69 не оказывали влияния на гипотермический эффект клонидина, тогда как Н14 и Н40 уменьшали его. Так, Н14 препятствовал снижению

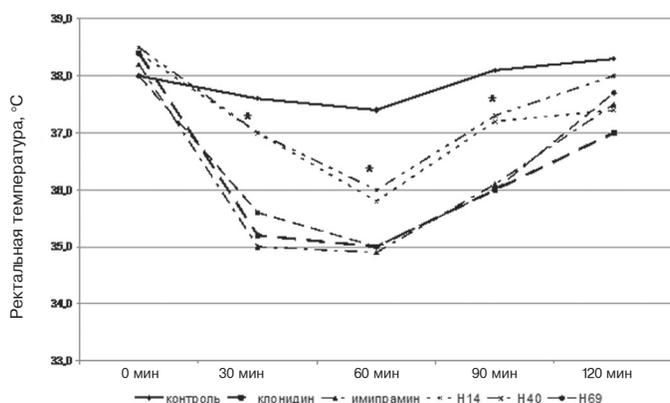


Рис. 5. Влияние новых производных титан-1,1-диоксида на гипотермический эффект клонидина. *Различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей клонидин ($p \leq 0,05$), для критерия Манна-Уитни. В каждой группе по 7 животных.

ректальной температуры на 30-й и 60-й минутах эксперимента, а N40 оказывал аналогичный эффект на протяжении всего опыта, однако уровня статистической значимости достигал только на 60-й минуте (рис. 5). Результаты согласуются с литературными данными: имипрамин, будучи неселективным ингибитором нейронального захвата моноаминов, препятствует развитию клонидиновой гипотермии только после его неоднократного введения.

группой, получавшей 5-ОТФ в дозе 300 мг/кг, зарегистрирована на 30-й (имипрамин, N14, N40) и 60-й (N69) минутах эксперимента (табл. 1).

Известно, что ингибиторы моноаминоксидазы способны потенцировать эффекты малых доз L-ДОФА. Введение L-ДОФА в малой дозе (140 мг/кг) сопровождалось развитием у мышей гипотермии на 30-й и 60-й минутах эксперимента: температура снижалась на 4 °С. Большая доза L-ДОФА (700 мг/кг) наоборот вы-

Таблица 1

Влияние новых производных титан-1,1-диоксида на выраженность кивательного синдрома, вызванного введением больших доз 5-окситриптофана (5-ОТФ), n=7-8

Группа	Количество кивков			
	15 мин, Me (IQR)	30 мин, Me (IQR)	45 мин, Me (IQR)	60 мин, Me (IQR)
0,9% NaCl + 5-ОТФ 300 мг/кг	11 (9-19)	22 (20-23)	6 (2,5-12)	5 (1-7)
Имипрамин 10 мг/кг + 5-ОТФ 300 мг/кг	12 (3-20)	9* (2,5-12,5)	3 (0,5-3,5)	2 (0-4,5)
N14 2 мг/кг + 5-ОТФ 300 мг/кг	12 (5,5-16,5)	13 (8-17)	7 (3-13,5)	3 (0-8), n=6
0,9% NaCl + 5-ОТФ 300 мг/кг	3,5 (0-18,5)	16,5 (8-21)	5 (4-9)	3 (2,5-7)
Имипрамин 10 мг/кг + 5-ОТФ 300 мг/кг	3,5 (0-13)	0* (0-3)	10,5 (4-11)	0 (0-5)
N40 2 мг/кг + 5-ОТФ 300 мг/кг	6,5 (0-20)	0*(0-3)	4,5 (0,5-16,5)	5 (0-13)
0,9% NaCl + 5-ОТФ 300 мг/кг	15 (10,5-18)	19 (16-23)	11 (5-15,5)	9,5 (5,5-12,5)
Имипрамин 10 мг/кг + 5-ОТФ 300 мг/кг	18 (11-26)	11* (7-17,5)	3,5 (1,5-7)	5,5 (3-7,5)
N69 2 мг/кг + 5-ОТФ 300 мг/кг	11 (9-16)	10 (8-19)	11,5 (8,5-14,5)	2* (1-5)

Примечания. Me – медиана; IQR – межквартильный интервал; n – количество животных; 0,9% NaCl – изотонический раствор натрия хлорида. *Различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей 5-ОТФ ($p < 0,05$), для критерия Манна-Уитни).

Оценивали влияние веществ на поведенческие реакции (выраженность кивательного синдрома) животных при введении 5-ОТФ в малых (50 мг/кг, выявление эффекта соединений, ингибирующего моноаминоксидазу) и высоких (300 мг/кг, выявление усиления серотонинергической передачи) дозах. Установлено, что N14, N40 и N69 не потенцировали эффекты малых доз 5-ОТФ и наряду с имипрамином способствовали уменьшению количества кивков, вызванных введением больших доз 5-ОТФ. Статистически значимая разница между опытными группами и

зывала статистически значимое повышение ректальной температуры на 1,5 °С. Однако к 90-й минуте в группе, получавшей L-ДОФА в дозе 700 мг/кг, была зарегистрирована гипотермия, что, вероятно, связано с уменьшением концентрации L-ДОФА в организме (табл. 2). Моклобемид достоверно повышал ректальную температуру мышей, получавших L-ДОФА в малой дозе, на 30-й минуте эксперимента на 1 °С, что сопоставимо с эффектами больших доз L-ДОФА. N14 и N69 в незначительной степени препятствовали развитию гипотермии, вызванной введением

Влияние новых производных тиаган-1,1-диоксида на гипотермию, вызванную введением малых доз леводопы (L-ДОФА), n=6

Группа	Ректальная температура, °С		
	30 мин, Me (IQR)	60 мин, Me (IQR)	90 мин, Me (IQR)
Контроль (0,9% NaCl)	37,6 (37,0–38,0)	36,7 (36,6–36,8)	37,3 (37,0–37,6)
L-ДОФА 140 мг/кг	33,8* ^{##} (33,6–34,4)	36,2 ^{##} (35,6–36,6)	36,9 ^{##} (36,8–37,4)
L-ДОФА 700 мг/кг	39,0* [#] (38,2–40,2)	37,6 [#] (37,0–38,4)	35,2* [#] (34,4–36,6)
Моклобемид + L-ДОФА 140 мг/кг	38,5 [#] (37,0–39,6)	38,8* [#] (38,0–39,0)	35,0* [#] (34,0–37,0)
H14 + L-ДОФА 140 мг/кг	34,8* [#] (34,0–37,4)	35,9 [#] (35,6–36,4)	37,0 [#] (36,8–37,8)
H40 + L-ДОФА 140 мг/кг	34,6* ^{##} (34,4–35,2)	36,8 ^{##} (36,6–36,8)	38,1* [#] (37,8–38,2)
H69 + L-ДОФА 140 мг/кг	35,2* [#] (34,8–35,8)	36,1* [#] (34,8–36,4)	37,6 [#] (37,2–38,2)

Примечания. Me – медиана; IQR – межквартильный интервал; n – количество животных; 0,9% NaCl – изотонический раствор натрия хлорида. Различия статистически значимы (p < 0,05 для критерия Манна-Уитни): *по сравнению с контролем; #по сравнению с L-ДОФА 140 мг/кг; •по сравнению с L-ДОФА 700 мг/кг; °по сравнению с моклобемидом.

малой дозы L-ДОФА: ректальная температура у мышей снизилась лишь на 3 °С (см. табл. 2).

Антидепрессанты, обладающие М-холинолитической активностью, уменьшают эффекты арколина. Он вызывал характерный тремор у животных, возникавший через 65 с после введения и длившийся 245 с. Имипрамин достоверно уменьшал продолжительность тремора до 180 с, а также имел выраженную тенденцию к увеличению продолжительности латентного периода тремора (с 65 до 78 с), что свидетельствует о наличии у него м-холиноблокирующей активности. Исследуемые производные тиаган-1,1-диоксида не оказывали влияния на эти показатели.

Согласно проведённым исследованиям, спектр нейрофармакологических эффектов новых производных тиаган-1,1-диоксида (H14, H40, H69) разнообразен и связан с влиянием на адренергические, дофаминергические и серотонинергические структуры мозга. H14 уменьшает выраженность гипотермии, вызванной резерпином, апоморфином, клонидином и L-ДОФА, а также резерпинового птоза, галоперидоловой катаlepsии и 5-ОТФ-гиперкинеза. H40, в отличие от H14, не оказывает влияния на галоперидоловую катаlepsию и гипотермию, вызванную введением малых доз L-ДОФА, тогда как H69 не влияет на клонидиновую гипотермию. Все соединения не оказывают эффекта на латентный период и

продолжительность тремора, вызванного арколином.

ВЫВОД

Новые производные тиаган-1,1-диоксида (H14, H40, H69) обладают свойствами, присущими антидепрессантам, и могут быть рекомендованы для дальнейшего углублённого изучения антидепрессивной активности с целью создания на их базе новых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М: Медицина, 2005. – 832 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Иванова О.А., Никитина И.Л., Габидуллин Р.А. и др. Изучение антидепрессивной активности и профиля безопасности новых производных тиаган-1,1-диоксида // Сибир. мед. ж. – 2011. – №1. – С. 127–131.
4. Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ. – Уфа: изд-во АН РБ, 2007. – 312 с.
5. Murray C.J.L., Lopez A.D. The global burden of disease. – Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1996. – 990 p.