

И.Н. Подольский¹, С.Ю. Штрыголь², В.А. Зубков¹, И.С. Гриценко¹

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕССАНТА С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛАМИНОМЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНА С ВЕЩЕСТВАМИ, ВОЗБУЖДАЮЩИМИ И УГНЕТАЮЩИМИ ЦНС

Национальный фармацевтический университет,
¹кафедра медицинской химии, ²кафедра фармакологии
Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: ilya.podolsky@gmail.com

Цель: исследовать возможные взаимодействия 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (3-AMQ) с психотропными веществами возбуждающего и угнетающего действия.

Материалы и методы: взаимодействие исследуемого вещества со стрихнином и тиосемикарбазидом исследовано на судорожных моделях, с кофеином – в тесте открытого поля, с веществами угнетающего типа (тиопентал-натрий, этанол) – по длительности наркозного сна.

Результаты: на судорожных моделях для 3-AMQ выявлена тенденция к ослаблению конвульсивного действия судорожных ядов. В тесте открытого поля 3-AMQ нивелировал анксиогенные эффекты кофеина, что выражалось в увеличении исследовательской активности. На модели тиопенталового наркоза выявлена тенденция к увеличению времени входа в наркоз (до 18%) и уменьшению его длительности (до 17%), а на модели этанолового наркоза на 19,2% ($p < 0,05$) уменьшалась длительность наркозного сна животных.

Заключение: доказано отсутствие у 3-AMQ проконвульсивных свойств, потенцирующего взаимодействия с барбитуратами, выявлено благоприятное модулирующее влияние на эффект кофеина. Установлена алкопротекторная активность 3-AMQ.

Ключевые слова: 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он, взаимодействие, модели судорог, открытое поле, наркозный сон.

I.N. Podolsky¹, S.Yu. Shtrygol², V.A. Zubkov¹, I.S. Gritsenko¹

INTERACTION OF PERSPECTIVE ANTIDEPRESSANT WITH NOOTROPIC PROPERTIES 2-METHYL-3-PHENYLAMINOMETHYLQUINOLIN-4-ONE WITH CNS STIMULANTS AND DEPRESSANTS

National University of Pharmacy,
¹Medicinal chemistry department, ²Pharmacology department
Ukraine, 61002, Kharkov, Pushkinskaya str., 53. E-mail: ilya.podolsky@gmail.com

Purpose. To research possible interactions of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one (3-AMQ) with CNS stimulants and depressants.

Materials and methods. The interaction of the said substance with strychnine and thiosemicarbazide was studied on the seizure models, with caffeine – in the open field test, with CNS depressants (sodium thiopental, ethanol) – measuring duration of the anesthetic sleep.

Results. The trend of attenuation of strychnine and thiosemicarbazide convulsive action was revealed on seizure models for 3-AMQ. In the open field test 3-AMQ leveled the anxiogenic effects of caffeine that was reflected in the exploratory activity increase. The trend of elongation of narcosis induction time (up to 18%) and reduction of narcosis duration (up to 17%) was found in the model using thiopental-induced anesthesia. In the ethanol-induced narcosis 3-AMQ reduced the duration of animals' anesthetic sleep by 19.2% ($p < 0.05$).

Summary. The absence of pro-convulsive properties and potentiating interactions with barbiturates was proved for 3-AMQ. Beneficial modulating influence on effects of caffeine was revealed. The alcoprotective activity of 3-AMQ was proved.

Key words: 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one, interaction, seizure models, open field test, narcosis sleep.



Введение

Депрессивные расстройства и коморбидная патология в современном мире являются всё более распространенной причиной потери трудоспособности населения, что, по данным ВОЗ, имеет значительные социально-экономические последствия [1]. Основная роль в их лечении принадлежит антидепрессантам, которые позволяют модулировать обмен нейромедиаторов, влияя на патогенез заболевания. Однако применение этих препаратов ограничивается высоким риском развития побочных эффектов и

широким спектром противопоказаний [2]. Таким образом, исследование и внедрение в медицинскую практику новых антидепрессантов, обладающих улучшенными фармакотерапевтическими свойствами, является актуальной задачей.

Объектом данного исследования является 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он (3-AMQ), синтезированный на кафедре медицинской химии Национального фармацевтического университета и проявивший себя как перспективный антидепрессант с ноотропными свойствами (рис. 1) [3].

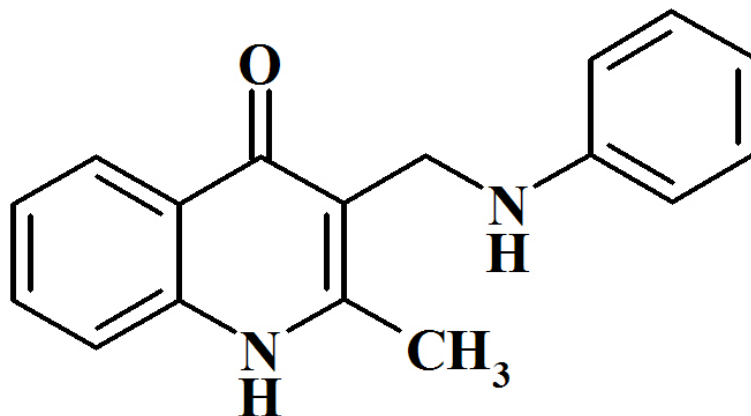


Рисунок 1. Структурная формула 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она.

В эксперименте 3-AMQ в дозе 100 мг/кг проявил выраженные антидепрессивные и антиамнестические свойства, что объясняется его влиянием на обмен церебральных моноаминов. Преимуществом его как антидепрессанта является быстрый терапевтический эффект – уже после трехкратного введения 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он в тесте Порсолта значительно превосходил препарат сравнения имипрамин, эффект которого наблюдался только на 14-е сутки эксперимента. Более того, для 3-AMQ доказано наличие ряда дополнительных полезных эффектов – антигипоксического и актопротекторного [4].

Изучение взаимодействия фармакологически активной психотропной субстанции с веществами, обладающими возбуждающим и угнетающим действием на ЦНС, является обязательным этапом доклинических испытаний [5]. Эти исследования, с одной стороны, способствуют пониманию механизмов психотропных эффектов, а с другой – позволяют прогнозировать возможный спектр побочных эффектов и потенциальных несовместимостей.

Цель работы: исследовать в эксперименте возможное взаимодействие перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она с нейротропными веществами разной направленности действия.

Материалы и методы

Для изучения взаимодействия 3-AMQ с веществами, возбуждающими ЦНС, использованы модели судорог, вызванных тиосемикарбазидом и стрихнином, а также

тест открытого поля на фоне введения кофеина. Основным механизмом судорог, индуцированных тиосемикарбазидом, является угнетение глутаматдекарбоксилазы, катализирующей превращение глутаминовой кислоты в ГАМК [6]. Возбуждающее действие стрихнина обусловлено антагонизмом с глицином – тормозным медиатором в ЦНС [7]. Нейрохимический механизм стимулирующего влияния кофеина основан на конкурентном антагонизме с аденозином [7]. Таким образом, выбранные методики позволяют выявить вовлечение ГАМК-, глицин- и аденозинергических механизмов в реализацию психотропных эффектов 3-AMQ.

Дизайн всех экспериментов предполагал профилактическое введение 3-AMQ в виде водной тонкодисперсной суспензии, стабилизированной Твином-80, в дозе 100 мг/кг через зонд в желудок 1 раз в сутки на протяжении 3 дней. Последнее введение осуществлялось за 40-60 мин. до опыта. Животным контрольных групп вводили соответствующий объем дистиллированной воды.

Взаимодействие 3-AMQ с судорожными ядами изучено на 30 белых беспородных мышах-самцах массой 22-26 г. Тиосемикарбазид вводили подкожно в дозе 25 мг/кг, стрихнин – в дозе 1,2 мг/кг. Эффект оценивали по следующим параметрам: латентный период первого приступа, общее количество и тяжесть пароксизмов, время гибели и летальность. Интенсивность пароксизмов оценивали в баллах: 1 – мышечные подергивания, 2 – маневный бег, 3 – клонические приступы, 4 – тонико-клонические судороги с боковым положением, 5 – тоническая экстензия, 6 – тоническая экстензия, которая привела к гибели животного [8].



Взаимодействие 3-АМQ с кофеином исследовано на 24 белых беспородных мышах-самцах массой 20-26 г в тесте открытого поля [9]. Кофеин-бензоат натрия вводили в дозе 50 мг/кг внутривбрюшинно в виде водного раствора за 30 минут до эксперимента. Оценивали количество пересеченных квадратов, обследованных отверстий, вертикальных стоек, актов груминга, а также фекальных болюсов и актов уринации.

Для анализа взаимодействия 3-АМQ с веществами, угнетающими ЦНС, использованы методики определения длительности наркозного сна, вызванного тиопентал-натрием и этанолом. Выбор данных моделей продиктован тем, что тиопентал-натрий имеет рецепторный механизм действия (влияние на аллостерический участок ГАМК-бензодиазепин-барбитурового комплекса с повышением аффинитета ГАМК к рецепторам), тогда как эффект спирта этилового не имеет рецепторного механизма, а обусловлен изменениями межнейронных коммуникаций вследствие высокой тропности этанола к мембранным липидам нейронов. Исследование проводили на 62 белых беспородных мышах-самцах массой 22-26 г. Тиопентал-натрий (60 мг/кг внутривбрюшинно) и спирт этиловый (12,5% раствор, 5,5 г/кг внутривбрюшинно) вводили через 30 мин после последнего введения 3-АМQ. Определяли латентный период бокового положения и длительность наркозного сна [5]. На модели этанолового наркоза в качестве препарата сравнения взят классический актопротектор бемитил (50 мг/кг внутривбрюшинно в виде водного раствора).

Для статистической обработки результатов использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий W Уайта при его отсутствии.

Результаты и обсуждение

Показатели, полученные для 3-АМQ на обеих судорожных моделях, достоверно не отличаются от данных контрольной группы (табл. 1). На тиосемикарбазидной модели имеет место тенденция к увеличению как латентного периода судорог (на 15,0%), так и времени гибели (на 11,6%). Привлекают внимание показатели тяжести пароксизмов при введении стрихнина на фоне 3-АМQ, где только у 2 животных из 8 (25%) против 3 из 5 в контрольной группе (60%) на момент гибели имели место наиболее тяжелые судороги – тоническая экстензия, остальные погибали при отсутствии тонического компонента. Эти результаты могут свидетельствовать об ослаблении конвульсивного действия как тиосемикарбазида, так и стрихнина на фоне 3-АМQ, что не связано с его непосредственным влиянием на ГАМК-ергические и глицинергические процессы в ЦНС. Положительным фактом является отсутствие проконвульсивного действия 3-АМQ, которое в клинической практике может осложнять применение антидепрессантов, особенно трициклических (имипрамин, кломипрамин, мапротилин) [10].

Таблица 1

Взаимодействие 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (100 мг/кг) с судорожными ядами (тиосемикарбазид, стрихнин)

Показатель		Конвульсант			
		Тиосемикарбазид, 25 мг/кг		Стрихнин, 1,2 мг/кг	
		Контроль, n=8	3-АМQ 100 мг/кг, n=9	Контроль, n=5	3-АМQ 100 мг/кг, n=8
Латентный период судорог, мин		44,81±2,26	51,54±3,11	4,00±0,22	4,10±0,14
Тяжесть судорог, баллы		5,88±0,13	6,00±0,00	5,20±0,49	4,50±0,33
Число клонических и тонических приступов на одну мышь		3,00±0,85	2,44±0,56	1,00±0,00	1,38±0,18
Число мышей с судорогами, %	клоническими	100	100	100	100
	тоническими	100	100	60	25
Время гибели, мин		59,29±3,71	66,20±3,63	4,38±0,25	4,59±0,17
Длительность судорожного периода, мин		14,48±5,29	14,68±4,41	0,38±0,04	0,50±0,04

В тесте открытого поля кофеин достоверно снижал показатель исследовательского поведения животных (количество обследованных отверстий) на 55,9% ($p<0,01$), что повлекло снижение суммы показателей ориентировочно-исследовательской активности на 50,2%, а также суммы всех видов активности на 24,1% (табл. 2). При этом достоверно возрастала сумма показателей эмоциональных реакций и их вегетативного сопровождения (количество актов груминга, фекальных болюсов и уринаций) на 127,3%. Полученные результаты свидетельствуют о повы-

шении эмоциональной активности в условиях стрессовой ситуации, моделируемой в тесте открытого поля, что соответствует анксиогенным свойствам кофеина [11].

3-АМQ устранял эффекты кофеина, что выражалось в достоверном увеличении исследовательской активности (как обследования отверстий, так и стоек), а также тенденции к снижению эмоциональной активности животных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии исследуемого вещества на функции ЦНС при сочетании с кофеином.



Таблица 2

**Взаимодействие 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (100 мг/кг)
с кофеином в тесте открытого поля**

Показатели (за 3 мин)	Контроль, n=7	Кофеин (50 мг/кг), n=8	3-AMQ (100 мг/кг) + кофеин (50 мг/кг), n=9
Локомоторная активность (пересеченные квадраты)	51,1±3,4	49,0±9,0	59,9±7,3
Ориентировочно-исследовательская активность:			
– обследованные отверстия	42,0±4,7	18,5±3,4** (-55,9%)	30,8±4,9
– вертикальные стойки	5,4±2,5	5,1±2,0	10,9±3,8
– сумма	47,4±4,0	23,6±4,7** (-50,2%)	41,7±5,6#
Эмоциональные реакции:			
– груминг	0,71±0,29	2,13±0,79	2,33±0,85
– болюсы	0,71±0,36	1,13±0,35	0,44±0,24
– урикации	0,0	0,0	0,0
– сумма	1,43±0,37	3,25±0,68* (+127,3%)	2,78±0,78
Сумма всех видов активности	100,00±5,64	75,88±12,95 (-24,1%)	104,33±10,96

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно группы контроля;
– $p < 0,05$ относительно группы кофеина.

На фоне 3-AMQ выявлена тенденция к увеличению времени входа в наркоз, вызванный тиопентал-натрием, на 18% и уменьшению его длительности на 17% (табл. 3).

Таблица 3

**Взаимодействие 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (100 мг/кг)
с барбитуратами на модели тиопенталового наркоза**

Показатель	Контроль, n=15	3-AMQ (100 мг/кг), n=7
Количество мышей с боковым положением	14	7
Время входа в наркоз, мин	2,16±0,11	2,38±0,30
Длительность наркоза, мин	73,6±17,97	61,50±27,58
	68,69±17,44*	

Примечание. * – показатель с учетом одного животного, у которого наркоз не наступил.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у 3-AMQ потенцирования угнетающего действия барбитурата, а выявленные тенденции соответствуют установленному ранее стимулирующему характеру влияния исследуемой субстанции на функции ЦНС [3].

На модели этанолового наркоза 3-AMQ на 19,2% ($p < 0,05$) уменьшал длительность наркозного сна животных, в то время как эффект бемитила не достиг статистически значимого уровня (табл. 4).



Таблица 4

Взаимодействие 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она (100 мг/кг) и бемитила (50 мг/кг) с этанолом на модели наркозного сна

Группа (количество животных)	Длительность наркозного сна, мин	Изменения, %
Контроль (n=17)	114,6±9,8	–
3-AMQ, 100 мг/кг (n=17)	92,6±7,0#	-19,2
Бемитил, 50 мг/кг (n=6)	96,3±12,9	-16,0

Примечание. # – $p < 0,05$ относительно группы контроля.

Полученные результаты свидетельствуют об алкопротекторном влиянии 3-AMQ при сочетании со спиртом этиловым. Данный характер взаимодействия можно считать благоприятным, так как большинство известных антидепрессантов несовместимо с алкоголем, в том числе в составе лекарственных форм.

Таким образом, 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-он, который изучается как перспективный антидепрессант с ноотропными свойствами, лишен проконвульсивных свойств, благоприятно модулирует фармакологические эффекты кофеина, не потенцирует действие барбитуратов, а также обладает алкопротекторной активностью.

Выводы

1. Исследованы взаимодействия перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она с нейротропными веществами возбуждающей (тиосемикарбазид, стрихнин, кофеин) и угнетающей (тиопентал-натрий, спирт этиловый) направленности действия.

2. Доказано отсутствие у 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она проконвульсивных свойств, а также потенцирующего взаимодействия с барбитуратами, выявлено благоприятное модулирующее влияние на эффекты кофеина.

3. Установлена алкопротекторная активность 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она, что может служить его преимуществом как перспективного антидепрессанта.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. World Health Statistics 2012 / Geneva : WHO, 2012. – 176 p.
- Scharzberg A.F. Manual of clinical psychopharmacology : 7th edition / A.F. Scharzberg, J.O. Cole, C. DeBattista. – American Psychiatric Publishing, Inc., 2010. – P. 37-168.
- 2-Метил-3-фениламинотилхинолин-4-он – потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С.Ю. Штрыголь, В.А. Зубков, И.Н. Подольский, И.С. Гриценко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7-9.
- Патент України №70698 на корисну модель. Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії / С.Ю. Штрыголь, І.М. Подольський, В.О. Зубков, І.С. Гриценко. – № u201113573 ; заявл. 18.11.11 ; опубл. 25.06.12, Бюл. № 12.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
- Раевский К.С. Нейрохимические аспекты фармакологии ГАМК-ергических веществ / К.С. Раевский // Фармакол. и токсикол. – 1981. – № 5. – С. 517-528.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
- Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: [монография]. – Х.: Авиаста ВЛТ, 2007. – 360 с.
- Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 119-122.
- Jackson M.J. Depression and anxiety in epilepsy / M.J. Jackson, D. Turkington // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2005. – Vol. 76, suppl. 1. – i45-i47.
- The anxiogenic-like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A(2A) adenosine receptor antagonists / M. El Yacoubi, C. Ledent, M. Parmentier et al. // Psychopharmacology. – 2000. – Vol. 148, № 2. – P. 2153-2163.

ПОСТУПИЛА 30.04.2013