

Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, Ф.А. Халиуллин,
И.Л. Никитина, Э.А. Кадырова, А.А. Бахтигареева
**ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ 3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)-8-ЦИКЛОГЕКСИЛАМИНО-1-ЭТИЛКСАНТИНА
ПРИ ИХ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлены результаты изучения антидепрессивного действия нового производного тиетилксантина – 3-метил-7-(1,1-диоксотиетил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина лабораторный шифр Ф-102 при его хроническом введении. Опыты поставлены на белых беспородных мышах. Соединение Ф-102 вводили внутривентрально в дозе 1,6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней. В исследовании использовали тесты TST («tail suspension test»), FST («forced swim test») и «открытое поле».

Установлено, что Ф-102 при хроническом введении в минимальной эффективной дозе оказывает на белых беспородных мышей антидепрессивное действие. В тесте FST Ф-102 снижает значимый показатель антидепрессивного действия – индекс депрессивности (ИД) – на 39% по сравнению с контролем. По данному показателю соединение Ф-102 не уступает препарату сравнения флуоксетину. В тесте TST Ф-102 статистически значимых изменений не вызывает. Не выявлено влияния Ф-102 на паттерны индивидуального поведения в тесте «открытое поле», что свидетельствует об отсутствии психостимулирующего или психоседативного действий нового производного тиетилксантина.

Ключевые слова: 3-метил-7-(1,1-диоксотиетил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин, антидепрессивная активность, хроническое введение, белые беспородные мыши, тесты FST, TST.

G.G. Davlyatova, L.A. Valeeva, F.A. Khaliullin,
I.L. Nikitina, E.A. Kadyrova, A.A. Bakhtigareeva
**STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT PROPERTIES OF 3-METHYL-7- (1,1-DIOXOTHIEETHANYL-3) -8-CYCLOHEXYLAMINE-1-ETHYLXANTHINE
AT CHRONIC INTRODUCTION**

The article presents the results of the study of the antidepressant effect of one of the new derivatives of thienylxanthine - 3-methyl-7- (1,1-dioxothienyl-3) -8-cyclohexylamine-1-ethylxanthine at chronic administration (laboratory code F-102). The experiments were performed on white outbred mice. Compound F-102 was administered intraperitoneally at a dose of 1.6 mg / kg once daily for 14 days. The study used TST ("tail suspension test"), FST ("forced swim test") and "open field" tests.

It has been established that F-102, when administered chronically, has an antidepressant effect on white outbred mice. In the FST test, F-102 reduces the significant index of antidepressant action - depressive index (ID) by 39% compared to the control. According to this indicator, compound F-102 is not inferior to the drug of comparison fluoxetine. In the TST test, F-102 does not cause statistically significant changes. In the "open field" test, the influence of F-102 on the patterns of individual behavior was not revealed, which indicates that there is no psychostimulating or psychosedative effect of the new thienylxanthine derivative.

Key words: 3-methyl-7- (1,1-dioxothienyl-3) -8-cyclohexylamine-1-ethylxanthine, antidepressant activity, chronic administration, white outbred mice, FST, TST.

На сегодняшний день в мире создано более 100 антидепрессантов с различным механизмом действия. Антидепрессанты применяются как в психиатрической, так и в общей практике [8]. Но наряду с достоинствами они не лишены недостатков, что требует дальнейшего поиска новых соединений, обладающих антидепрессивным действием. Ранее среди новых производных ксантина нами были обнаружены соединения, проявляющие выраженный антидепрессивный эффект при однократном введении [1, 6]. В клинике терапевтическое действие большинства антидепрессантов проявляется только через две недели лечения, поэтому исследование антидепрессивного действия новых соединений при длительном введении является актуальной задачей.

Цель исследования – определить антидепрессивное действие 3-метил-7-(1,1-диоксотиетил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина при его хроническом введении.

Материал и методы

Опыты были проведены на 50 беспородных мышках-самцах массой 20-23 г, выращенных в ГУП «Иммунопрепарат» (г. Уфа). Животные находились в стандартных условиях вивария при естественном светотемновом режиме, свободном доступе к воде и полнорационному корму в соответствии с ГОСТом Р50258–92.

Эксперименты были выполнены при строгом соблюдении всех требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.), приказа МЗ РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Животные были разделены на 3 группы. Опытная группа получала 3-метил-7-(1,1-диоксотиетил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина (лабораторный шифр Ф-102),

синтез которого описан в работе [7], в виде суспензии в минимально эффективной дозе 1,6 мг/кг, которая была определена нами ранее [6]. Суспензию готовили *ex tempore* в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением стабилизатора Твин-80.

Животные контрольной группы получали физиологический раствор с Твином-80 (плацебо).

В качестве препарата сравнения (группа сравнения) использовали флуоксетин в дозе 10 мг/кг.

Испытуемое вещество, флуоксетин и плацебо вводили внутривентриально 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Для изучения антидепрессивного действия Ф-102 использовали два классических теста: «подвешивание за хвост» (TST) и «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина (FST). Для характеристики антидепрессивного эффекта оценивали время иммобилизации (ИМ TST, ИМ FST) и индекс депрессивности (ИД FST) [2,9]. Визуальную оценку поведения животных проводили с использованием программы «BrainTest», разработанной на кафедре фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России [5]. По сокращению времени иммобилизации и уменьшению индекса депрессивности судили об антидепрессивном действии Ф-102 и флуоксетина.

Для выяснения наличия сопутствующего психостимулирующего или психоседативного действий вещества Ф-102 при хроническом введении выполняли тест «открытое поле» [4].

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 6.1.», используя непараметрические критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

После 2-недельного внутривентриального введения Ф-102 в дозе 1,6 мг/кг у белых беспородных мышей в тесте TST отмечалось уменьшение длительности иммобилизации на 42% по сравнению с контрольными животными. Однако данное снижение было статистически не значимым ($p = 0,06$). В группе животных, получавших в течение 14 дней препарат сравнения флуоксетин, длительность иммобилизации была статистически достоверно ниже, чем в контрольной ($p > 0,01$).

В тесте FST у экспериментальных животных под влиянием Ф-102 статистически достоверно снижался индекс депрессивности, он составил 61% от контрольных величин. При этом наблюдалась тенденция к снижению длительности иммобилизации ($p = 0,1$). После курсового введения флуоксетина индекс депрессивности у лабораторных животных снизился на 40% ($p = 0,004$), а время иммобилизации – на 39% по сравнению с животными, получавшими плацебо ($p = 0,01$). Таким образом, Ф-102 уменьшает наиболее значимый показатель антидепрессивного действия (индекс депрессивности) аналогично препарату сравнения флуоксетину. Полученные результаты свидетельствуют о наличии антидепрессивного действия Ф-102 при его хроническом введении (рис. 1).

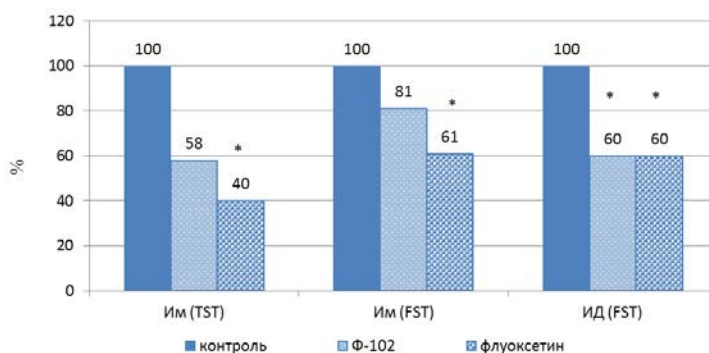


Рис. 1. Влияние Ф-102 и флуоксетина на время иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах TST и FST при хроническом введении, Ме * Отличия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$ для критерия Манна – Уитни).

В тесте «открытое поле» не отмечено существенного влияния двухнедельного введения Ф-102 на индивидуальное поведение лабораторных животных (рис. 2). Двигательная активность оставалась на уровне контроля ($p = 0,9$), а ориентировочно-исследовательская активность имела тенденцию к повышению ($p = 0,1$). Количество заходов в центр – один из показателей

возможного противотревожного действия – под влиянием Ф-102 статистически значимо не отличалось от контрольной группы ($p = 0,7$). У животных, получавших флуоксетин, отмечалась тенденция к снижению двигательной активности ($p = 0,07$) и количества заходов в центр ($p = 0,2$), а ориентировочно-исследовательская активность несколько повышалась ($p = 0,4$).

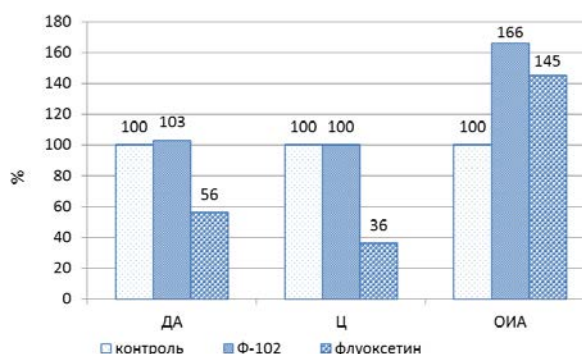


Рис. 2. Влияние Ф-102 на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» при хроническом введении, Ме. Примечание. ДА – двигательная активность, Ц-количество заходов в центр, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность.

Результаты теста «открытое поле» свидетельствуют об отсутствии влияния Ф-102 при его хроническом введении на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональную тревожность белых беспородных мышей.

Выводы

Таким образом, 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин при хроническом введении (14 дней) в дозе 1,6 мг/кг массы тела оказывает на белых беспородных мышей антидепрессивное действие без психостимулирующего и психоседативного эффектов.

Сведения об авторах статьи:

Давлятова Гульнара Гаяновна – ассистент кафедры фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-49-25. E-mail: madina_gabashi@mail.ru.

Валеева Лилия Анваровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-49-25. E-mail: bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

Халиуллин Феркат Адельзянович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: ferkat@mail.ru

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-75-81. E-mail: irennixleo@gmail.com.

Кадырова Эльвира Айратовна – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kadirovaelvira23@rambler.ru.

Бахтигареева Альбина Азатовна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albina5528@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валеева, Л.А. Антидепрессивные свойства гидразидов 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 12. – С.9-11.
2. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 1989. – № 5. – С. 958-964.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Изучение нейрорепродуктивных эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 1. – С.54-59.
5. Программа для ЭВМ BrainTest / Р.А. Габидуллин [и др.] // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170.
6. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1н-пурин-2,6(3н,7н)-диона / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 12. – С. 3-6.
7. Филипенко Ю.В. Синтез и биологическая активность новых N-1-замещенных 7-(тиетанил-3)ксантинов: дис. ... канд. фарм. наук. – Самара, 2006. – 183 с.
8. Шимановский, Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. – М.: Физико-математическая литература, 2010. – 624 с.
9. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). – 1985. – Vol. 85. – № 3. – P.367-370.

УДК 615.012.1:547.857.4.

© Коллектив авторов, 2017

Ю.В. Шабалина¹, А.В. Самородов¹, Ф.А. Халиуллин¹, А.Л. Ураков², Ф.Х. Камилов¹

СИНТЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА СОЛЕЙ 2-[3-МЕТИЛ-7-(1-ОКСОТИЕТАНИЛ-3)-1-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ижевск

Реакцией 8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантина с тиогликолевой синтезирована кислота 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота, выход которой составил 76%. Взаимодействием последней с различными основаниями получены соли 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты с выходом 70-95%. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР-спектроскопии. Проведен скрининг влияния впервые синтезированных солей и применяемых в медицине лекарственных препаратов на систему ге-