

На правах рукописи

Давлятова Гульнара Гаяновна

ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ТИЕТАНИЛКСАНТИНОВ

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

ВОЛГОГРАД – 2019

Работа выполнена на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:

Валеева Лилия Анваровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ

Официальные оппоненты:

Манвелян Элеонора Аслибековна - доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Багметова Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза инновационных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», г. Улан-Удэ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в «_____» часов на заседании Диссертационного совета Д.208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1 и на сайте www.volgmed.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Психические заболевания широко распространены по всему миру и ВОЗ прогнозирует их неуклонный рост (Морев, М.В., 2015), на их долю во всем мире приходится 7,4% глобального бремени болезней, где депрессия и тревожные расстройства занимают ведущие позиции (40% и 14,6% соответственно) (Головачева В.А., Парфенов В.А., 2015). По данным ВОЗ с 2005 г по 2015 г. общее число больных депрессией во всем мире выросло на 18,4%, что составляет 350 млн человек (Depression and Other Common Mental Disorders, 2017). В России данным расстройством страдает 8 млн человек, то есть 5,5% населения. Кроме того, от 45% до 60% самоубийств совершаются больными депрессией (Положий Б.С., 2018).

Психотропные препараты остаются базовыми в лечении психических заболеваний. В настоящее время имеется достаточно широкий арсенал психотропных препаратов, включая ряд фармакологических групп антидепрессантов (Шаповалов В.В. (Мл.), Шаповалов В.В., Рыщенко О.А. и др., 2014; Дробижев М.Ю., Сердюк О.В., Овчинников А.А. и др., 2014). Однако наряду с достоинствами, они вызывают ряд серьезных нежелательных реакций, таких как нарушение репродуктивной функции, «серотониновый синдром» и т.д. (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009; Михайлов Б.В., 2014).

Современные психические расстройства отличаются полиморфизмом и коморбидностью (Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г., 2013; Шутов А.М., Ефремова Е.В., Страхов А.А., 2015). Данное обстоятельство требует тщательного подбора препаратов, которые обладают высокой селективностью, сочетают в себе несколько эффектов и проявляют минимум нежелательных лекарственных реакций (Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г., 2013). Поэтому поиск и разработка новых препаратов психофармакологического действия является актуальной задачей.

Степень разработанности темы

В последние десятилетия внимание отечественных и зарубежных фармакологов привлекают новые производные ксантина.

Кроме психостимулирующего действия, характерного кофеину, у данного ряда соединений выявлены антидепрессивная, анксиолитическая, ноотропная и антипсихотическая активность. В результате нейрохимических исследований установлено, что психотропное действие ксантинов обусловлено агонизмом к 5-НТ_{1a}-серотониновым и D₂-дофаминовым рецепторам и антагонизмом к 5-НТ_{2a}-серотониновым рецепторам (Chłóń-Rzepa G., Zmudzki P., Satała G. et al., 2013; Zygmunt M., Sapa J., Chłóń-Rzepa G. et al., 2014; Chłóń-Rzepa G., Zagórska A., Bucki A. et al., 2015; Zagórska A., Kołaczkowski M., Bucki A. et al., 2015; G. Chłóń-Rzepa, A. Bucki, M. Kołaczkowski et al., 2016). Способность улучшать когнитивные функции связана с подавлением активности ацетилхолинэстеразы, что приводит к активации холинергической нейротрансмиссии (Mohamed T., Osman W., Tin G., Rao P.P., 2013).

Производные ксантина, содержащие в 7-м положении тиетановый цикл с неокисленной и окисленной серой (тиетанилксантины), являются новой группой производных ксантина. В

ряде работ выявлено, что производные 8-аминозамещенных, 1,3-алкилзамещенных тietetилксантинов проявляют антиагрегационную активность (Саитгалина А.З., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. и др., 2008; Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А. и др., 2008; Ю. В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов и др., 2009; Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородова А.И. и др., 2013). Однако влияние на центральную нервную систему данных производных не изучалось.

Цель исследования – обосновать перспективность поиска соединений, обладающих психотропной активностью, в ряду 8-замещенных производных тietetилксантина.

Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи:

1. Провести скрининговый отбор соединений, обладающих выраженной психотропной активностью, в ряду 8-замещенных производных тietetилксантина.
2. Выявить связь между химической структурой новых производных тietetилксантина и их фармакологической активностью.
3. Изучить острую токсичность и определить диапазон эффективных доз соединений с выраженной антидепрессивной активностью.
4. Изучить антидепрессивное действие наиболее активных соединений при длительном введении.
5. Исследовать возможные нейрхимические механизмы действия соединений, обладающих антидепрессивной активностью, с использованием агонистов и антагонистов основных нейромедиаторных систем головного мозга.
6. Оценить влияние наиболее активного соединения на внутривидовое поведение в условиях стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием.

Научная новизна исследования

Впервые проведено сравнительное изучение психотропной активности 23 новых 8-замещенных производных тietetилксантина. В результате скрининга обнаружены соединения, обладающие антидепрессивным, анксиолитическим, ноотропным и седативным действием.

В ряду новых производных тietetилксантина, наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тietetановый цикл. Характер их психотропного действия зависит от радикала в С⁸ – положении молекулы ксантина.

Определены соединения, перспективные для дальнейшего изучения: гидразид 2-[3-метил-7-(тietetил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20), гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тietetил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) и 3-метил-7-(1,1-диоксотietetил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), проявившие антидепрессивную активность.

Впервые показано, что соединения М-20, 4.112 и Ф-102, относятся к классу малотоксичных веществ и при однократном введении проявляют антидепрессивную активность в широком диапазоне доз.

Установлено, что соединения М-20, 4.112 и Ф-102 при длительном (14-дневном) введении оказывают антидепрессивное действие, сопоставимое с эффектом препарата сравнения флуоксетина.

Наиболее выраженное антидепрессивное действие при однократном и длительном введении выявлено у соединения М-20.

В результате проведения нейрофармакологического анализа впервые установлен возможный механизм действия соединения М-20: стимуляция 5НТ_{1А} – и 5НТ₂ – серотониновых, блокада ГАМК_А- и центральных α₂-адренорецепторов.

На модели «агонистического зоосоциального взаимодействия» установлено, что соединение М-20 уменьшает проявления стресс-реакции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Тема диссертации является составной частью плана научно-исследовательской работы кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Башкирского государственного медицинского университета.

Выделенные новые аминопроизводное тьетанилксантина Ф-102 и гидразиды ксантинилтиоуксусных кислот М-20 и 4.112, проявившие антидепрессивную активность, являются перспективными для продолжения доклинических испытаний с целью разработки новых антидепрессантов.

Полученные результаты используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных задач, изучение психотропных свойств новых производных тьетанилксантина проведено в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Хабриев Р.У., 2005) и Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов А.Н., 2012) с использованием актуальных и информативных методов. Выбранные методологические подходы соответствовали поставленным задачам. Анализ полученных данных выполнен с использованием рекомендованных для статистической обработки результатов доклинических исследований методов статистического анализа. Проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях (1997), а также с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Работа одобрена Локальным Этическим Комитетом: протокол № 4 от 18.04.2018г.

Положения, выносимые на защиту

1. В ряду новых 8-замещенных производных тиетанилксантина выявлены соединения, проявляющие антидепрессивное, анксиолитическое, ноотропное и седативное действие, что обосновывает перспективы поиска соединений с психотропным действием в данном химическом ряду.
2. Характер психотропного действия зависит от радикала в С⁸ – положении молекулы ксантина. Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в С⁸ – положении атом брома (Ф-30), остаток циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропокси группу (Ф-185), проявляют противотревожное действие; остаток морфолина (Ф-34) и бензиламина (Ф-61) – ноотропное; остаток пропокси группы – седативное действие (Ф-186). Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в С⁸ – положении остаток тиацетогидразида (М-20, 4.112), а также диоксоетиетановым циклом, содержащем остаток бензиламина, проявляют выраженное антидепрессивное действие.
3. Соединения 3-метил-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) относятся к классу малотоксичных соединений и при однократном введении в широком диапазоне доз проявляют антидепрессивную активность.
4. 8-замещенные производные тиетанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 оказывают антидепрессивное действие при длительном введении в минимальных эффективных дозах. По антидепрессивной активности исследуемые соединения не уступают препарату сравнения флуоксетину.
5. Соединение М-20 дозозависимо влияет на нейромедиаторные системы головного мозга: в дозе 0,97 мг/кг усиливает адренергическую и угнетает ГАМК-ергическую нейротрансмиттерную передачу, в дозе 12 мг/кг также оказывает стимулирующее влияние на серотонинергическую нейротрансмиттерную передачу.
6. Соединение М-20 на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием, повышает активное и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродуцеров, стимулирует исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая, таким образом, проявления стресс-реакции.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Все экспериментальные этапы проведенного диссертационного исследования выполнены непосредственно при личном участии автора. Автором выполнены сбор и статистическая обработка первичных данных, обобщение результатов исследования, формулировка выводов и оформление рукописи. Автор принимал участие в планировании экспериментальной части исследования, формулировании цели и задач, подготовке публикаций по теме диссертации.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов, основных положений, выводов и рекомендаций, вошедших в диссертацию, обеспечиваются достаточным количеством животных, использованием валидированных методов поиска фармакологически активных веществ и современных методов статистической обработки.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на 77-ой Российской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ (Уфа, 2012), Всероссийской молодежной конференции «Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов» (Уфа, 2012), IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012), 78-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 65-летию студенческого научного общества БГМУ и 45-летию совета молодых ученых БГМУ (Уфа, 2013), V Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств» (Волгоград, 2013), 79-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2014), X международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015), Международной научно-практической конференции «Инновационные достижения в современной фармации и медицине», инициированной в рамках празднования 25-летия независимости Казахстана (Шымкент, 2016), 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016), Международной научно-практической конференции «Роль образования и науки в развитии российского общества» (Москва, 2017), Международной научно-практической конференции «Фармацевтическое образование, современные аспекты науки и практики» (Уфа, 2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, 4 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 29 рисунками и содержит 18 таблиц. Библиографический список включает 110 отечественных и 128 зарубежных источника литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы касательно современного положения в области психического здоровья населения в стране и мире. В первом разделе главы рассматривается вопрос о распространенности психических заболеваний среди взрослого и детского населения в России и мире, о коморбидности психических заболеваний с соматическими. Во втором разделе приводятся данные о новых производных разных классов соединений и естественных метаболитов, проявляющих антидепрессивную активность. Третий раздел посвящен обзору данных о психотропной активности новых производных ксантина.

Во второй главе диссертации изложены материалы и методы исследования.

Исследование было выполнено на 2000 беспородных мышках-самцах массой 20-23 г и 60 крысах (48 самцов и 12 самок) массой 180-250г. Животные были получены из филиала ФГУП НПО "Микроген" МЗ РФ «Питомник лабораторных животных "Иммунопрепарат" (Россия, г.Уфа) и ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская область).

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

Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном светотемновом режиме, температуре воздуха 20-22°, влажности 40-60%, свободном доступе к воде и полнорационному корму в соответствии с ГОСТом Р50258–92.

Объектами исследования стали 25 новых производных ксантина, из них 23, содержащие тиетановый цикл с различными степенями окисления серы, с лабораторными шифрами: Ф-30, Ф-33, Ф-34, Ф-45, Ф-61, Ф-63, Ф-86, Ф-101, Ф-102, Ф-106, Ф-115, Ф-143, Ф-144, Ф-147, Ф-149, Ф-159, Ф-164, Ф-183, Ф-184, Ф-185, Ф-186, Ф-187, Ф-194, М-20 и 4.112, синтезированные на кафедре фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ под руководством заведующего кафедрой, д.фарм.н., профессора Халиуллина Ф.А.

Изучаемый класс соединений представляет собой новый ряд производных ксантина, содержащих в N¹ (R₁), N⁷ (R₂) и C⁸ (R₃) – положениях различные заместители (Рисунок 1). В данном ряду 24 соединения в N¹ положении содержат этильный, 1 соединение – метильный радикалы. В N⁷ – положении 23 соединения содержат тиетановый, оксоетиетановый и диоксоетиетановый циклы. Каждая структура, содержащая тиетановый, оксоетиетановый и диоксоетиетановый цикл, в C⁸ – положении комбинирована с различными заместителями: атомом брома, остатками аминов (пиперидина, гексаметиленамин, морфолина, бензиламина, циклогексиламина), алкоксигруппами и остатком тиоацетогидразида.

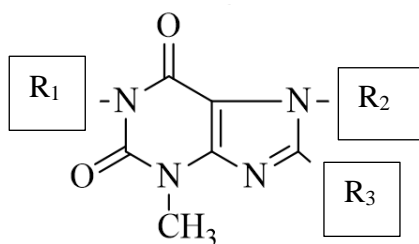


Рисунок 1. Структурная формула новых производных тиетанилксантина.

На этапе скрининга было проведено 6 серий опытов. Исследуемые соединения вводились однократно внутрибрюшинно в виде суспензий в дозах, равных 1/10 и 1/100 от молекулярной массы (мг/кг), за 30 минут до эксперимента. Во всех сериях была сформирована контрольная группа, которая получала эквивалентное количество изотонического раствора натрия хлорида. В качестве препарата позитивного контроля использовали флуоксетин в дозе 10 мг/кг (Флуоксетин Ланнахер, капсулы по 20 мг, Ланнахер Хайльмиттель, Германия). Для скрининга соединений с психотропной активностью использованы следующие психофармакологические тесты: «открытое поле» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), «вращающийся стержень» (ВС), «вертикальный экран-сетка» (ВЭС), «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) (Р.У. Хабриев, 2005; А.Н. Миронов, 2012), а также «подвешивание мышей за хвост» (TST) (Steru L. et al., 1985), «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина (FST) (Щетинин Е.В. и др., 1989).

Острую токсичность определяли по методу Литчвилда-Уилкоксона (Беленький Л.М., 1963). Критерием служила выживаемость животных в течение двух недель.

Нейрофармакологические исследования проводили по методикам, предложенным Хабриевым Р.У. и Мироновым А.Н. (Р.У. Хабриев, 2005; А.Н. Миронов, 2012). Были использованы следующих препараты и субстанции: клофелин (раствор для внутривенного введения, 0,1 мг/мл, АО «Органика», Россия), галоперидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл, ООО «Велфарм», Россия), L-ДОФА (Sigma-Aldrich, Германия), 5-гидрокситриптофан (Sigma-Aldrich, Германия), пикротоксин (Sigma-Aldrich, Германия) и ареколин (Sigma-Aldrich, Германия).

Влияние соединения М-20 на внутривидовое поведение крыс в условиях стресса изучали путем воспроизведения модели «Агонистического зоосоциального взаимодействия» (ЗСВ), подсаживая на 10 мин к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), более мелкое животное (интродера) (Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., 2017; Koolhaas J. M., Coppens С.М., Voer S.F. et al., 2013).

Предварительно все крысы-самцы (n=48) были разделены на «резидентов» (доминирующие самцы) и «интродеров» (самцы меньшей массы), а «интродеры» в свою очередь - на 4 группы по 6 животных в каждой: 1 группа животных получала физиологический раствор (0,4 мл/200 г веса) (I), 2 группа животных - соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг (II). I и II группы животных не контактировали с резидентами. 3 группа животных получала

физиологический раствор (0,4 мл/200 г веса) (III), 4 группа животных - соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг (IV). Животные III и IV групп подвергались взаимодействию с резидентами.

Изучаемое соединение и физиологический раствор вводили внутривентриально за 60 мин до физического контакта интродера с резидентом в течение 6 дней (день 0 по день +5). В процессе совместного пребывания оценивали типы поведения «Социальное взаимодействие» (СоцВз=Борьба+Нападение), «Индивидуальное поведение» (ИндПов=Стойка с упором+Вертикальная стойка+Перемещение) и «Защита» (З=Движение прочь+Бегство+Защитная вертикальная стойка+Поза подчинения+Замирание) и паттерны – социальное и несоциальное исследование (Петров В.И. и др., 1996; Ясенявская А.Л. и др. 2017; Koolhaas J. M. et al., 2013).

Влияние стресса на индивидуальное поведение изучали в тесте «Открытое поле» (ОП) (день +6), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (день +6) и «Принудительного плавания по Порсолту» (день +5) (Хабриев Р.У., 2005; Porsolt R.D. et al., 1977).

На протяжении всего эксперимента (с 0 по день +6 день) оценивали динамику изменения массы тела интродеров и рассчитывали массу потребляемой пищи.

Результаты исследования обрабатывали с использованием следующих пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, (Microsoft, США), Statistica 6.1. (StatSoft, Inc., США) и Biostat 2006 (США). Для описания вариационных рядов использовали медиану и межквартильный размах $Me [25\%;75\%]$, а также среднеарифметическое значение и стандартную ошибку среднего $M \pm m$. Для статистического анализа использовали параметрические и непараметрические критерии: хи-квадрат, метод однофакторного анализа Н-критерий Крускала-Уоллиса, для множественных сравнений критерий Данна, попарного сравнения U-критерий Манна-Уитни, двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони, для сравнения зависимых выборок критерий Фридмана и Уилкоксона. Проверку первичных данных на нормальность распределения проводили по критерию Шапиро-Уилка. Для всех видов анализа отличия считали достоверными при $p < 0,05$ (Гланц С., 1998; Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Галеева Г.Н., 2006).

В третьей главе представлены результаты проведенного скрининга соединений с нейрорепрессивной активностью после однократного введения (Рисунок 2).

В тесте «Открытое поле» соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), Ф-101 (4,0 мг/кг) и Ф-186 (32,4 мг/кг) при однократном введении оказывали седативное действие. Наиболее выраженное седативное действие выявлено у соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), которое подавляло как локомоторную, так и ориентировочно-исследовательскую активность.

Под влиянием соединений Ф-30 (3,45 мг/кг) и Ф-45 (3,63 мг/кг) увеличивалось количество заходов в центральную зону открытого поля, что указывает на возможное проявление анксиолитического действия.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» соединение Ф-185 (32,4 мг/кг) увеличивало количество заходов животных в светлые отсеки, что говорит о проявлении

противотревожного действия. Соединение Ф-147 (38,7 мг/кг) снижало время пребывания животных в светлом отсеке, что указывает на наличие анксиогенных свойств.

В тестах «TST» и «FST» соединения Ф-102 (3,95 мг/кг), М-20 (37,0 мг/кг, 3,7 мг/кг) и 4.112 (35,6 мг/кг, 3,56 мг/кг) проявили антидепрессивное действие, что выражалось в снижении индекса депрессивности и длительности иммобилизации.

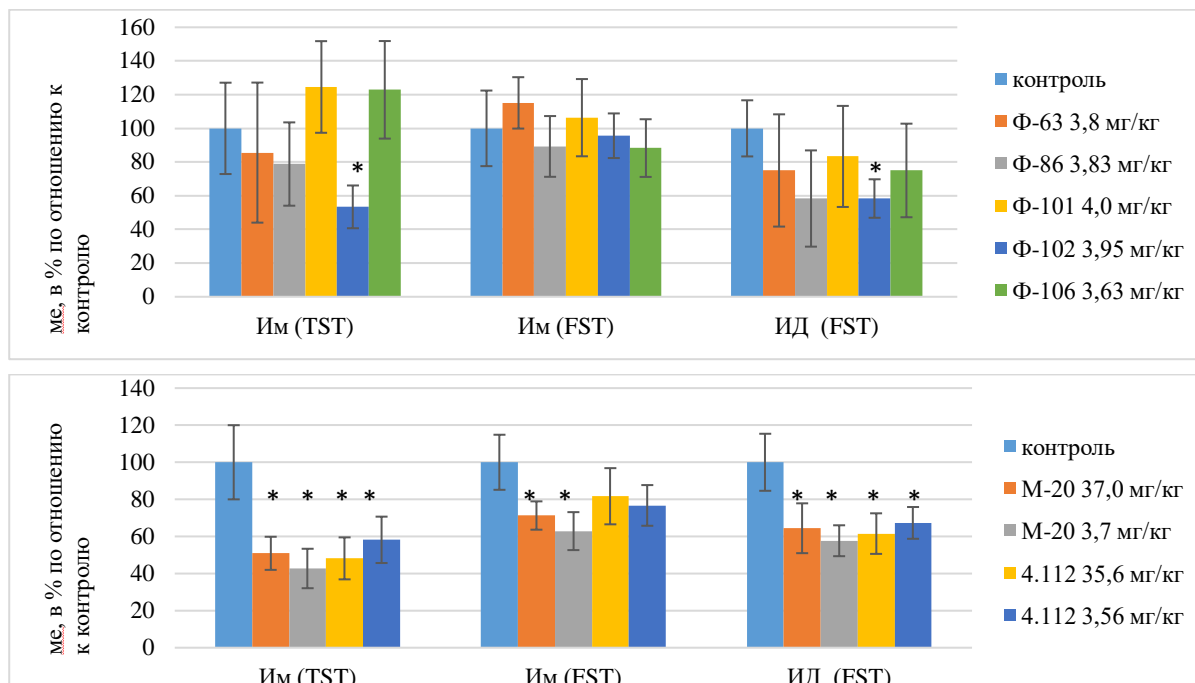


Рисунок 2. Влияние новых производных тиетанилксантина на длительность иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах TST и FST после однократного внутривенного введения.

Примечание: 1) Им – иммобилизация, ИД – индекс депрессивности; 2) * - $p < 0,05$ - различия статистически значимы по отношению к группе контроля (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

В тесте «Условная реакция пассивного избегания» соединения Ф-34 (35,1 мг/кг) и Ф-61 (37,1 мг/кг) уменьшали количество заходов в темный отсек и увеличивали латентный период первого захода в светлый отсек, что может свидетельствовать о наличии ноотропных свойств у данных соединений.

В тестах «Вертикальный экран-сетка» и «Вращающийся стержень» было установлено, что новые производные тиетанилксантина не влияют на мышечный тонус и координацию движений у животных.



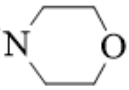

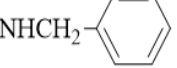

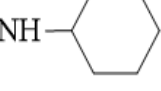

Таким образом, по результатам проведенного скрининга нейрпсихотропной активности среди новых производных тиетанилксантина были обнаружены соединения с возможной антидепрессивной (Ф-102, М-20 и 4.112), анксиолитической (Ф-30, Ф-45, Ф-185), ноотропной (Ф-34 и Ф-61) и седативной (Ф-34, Ф-101 и Ф-186) активностью.










* *Выражаем глубокую благодарность и признательность д.м.н., профессору кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Никитиной И.Л. за предоставленную программу «BrainTest»*

При изучении связи «структура – активность» было установлено, что наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тиетановый цикл (Таблица 1). Характер их психотропного действия определяется радикалом в C^8 – положении молекулы ксантина. Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в C^8 – положение атом брома (Ф-30), остаток циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропокси группу (Ф-185), проявляют противотревожное действие; содержащие остаток морфолина (Ф-34) или бензиламина (Ф-61) – ноотропную активность, а соединение Ф-34 в большой дозе – седативный эффект. Седативный эффект также отмечался при включении в молекулу ксантина пропокси группы (Ф-186). Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в C^8 – положении остаток тиацетогидраза (М-20, 4.112), проявляют выраженное антидепрессивное действие. Замена тиетанового цикла на диоксетиетановый приводила к исчезновению или инверсии психотропного действия соединений. Так, введение в молекулу соединения Ф-30 вместо тиетанового диоксетиетанового цикла привело к утрате противотревожного действия, а в молекуле соединения Ф-61 – замене ноотропного на седативное действие (Ф-101), и в молекуле Ф-45 – седативного на антидепрессивный эффект.

Обобщая результаты проведенных исследований, можно заключить, что производные тиетанилксантина являются перспективным классом соединений для создания психотропных средств.

Таблица 1. Влияние различных заместителей на фармакологическую активность новых производных тиетанилксантина.

№ п/п	Шифр	Радикалы			Доза, мг/кг	Фармакологический эффект
		R ₁ (N ¹)	R ₂ (N ⁷)	R ₃ (C ⁸)		
1	2	4	5	6	7	8
1	Ф-30	-C ₂ H ₅		-Br	34,9	
					3,49	Противотревожный
2	Ф-34	-C ₂ H ₅			35,1	Ноотропный
					3,51	Седативный
3	Ф-61	-C ₂ H ₅			37,1	Ноотропный
					3,71	
4	Ф-45	-C ₂ H ₅			36,3	
					3,63	Противотревожный
5	Ф-186	-C ₂ H ₅		-OCH ₂ - CH ₂ CH ₃	32,4	Седативный
					3,24	

6	Ф-185	-C ₂ H ₅		-OCH(CH ₃) CH ₃	32,4	Противотревожный
					3,24	
7	4.112	-CH ₃		-S CH ₂ CONHN H ₂	35,6	Антидепрессивный
					3,56	Антидепрессивный
8	М-20	-C ₂ H ₅		-S CH ₂ CONHN H ₂	37,0	Антидепрессивный
					3,70	Антидепрессивный
9	Ф-147	-C ₂ H ₅		NHCH ₂ - 	38,7	Анксиогенный
					3,87	
10	Ф-101	-C ₂ H ₅		NHCH ₂ - 	40,3	Седативный
					4,03	
11	Ф-102	-C ₂ H ₅		NH- 	39,5	Антидепрессивный
					3,95	

В связи со значительным ростом депрессий, что диктует необходимость разработки новых антидепрессантов, для дальнейшего изучения были выбраны молекулы, проявившие антидепрессивную активность - 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112), для которых была определена острая токсичность. Результаты двухнедельного наблюдения за лабораторными животными показали, что данные соединения согласно ГОСТу 12.1.007-76 относятся к малотоксичным соединениям (LD₅₀ для Ф-102 – 1123 ± 98 мг/кг, для М-20 и 4.112 – 700 ± 67 мг/кг).

В 4 главе представлены результаты изучения антидепрессивной активности соединений Ф-102, М-20 и 4.112 при однократном введении в широком диапазоне доз и при длительном (14 дней) введении в минимальных дозах в тестах «подвешивание мышей за хвост» (TST) и «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина (FST).

Изучаемые соединения вводили в дозах, равных 1/20, 1/30, 1/60, 1/90, 1/180, 1/360, 1/720 от ЛД₅₀. Соединение Ф-102 было испытано в следующих дозах: 56 мг/кг, 37,5 мг/кг, 22,5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 6,2 мг/кг, 3,1 мг/кг и 1,6 мг/кг, соединения М-20 и 4.112 - 35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг соответственно.

Установлено, что соединение Ф-102 в дозах 3,1 мг/кг и 1,56 мг/кг снижает индекс депрессивности, а также - длительность иммобилизации, как в тесте FST, так и в тесте TST. Следует отметить, что соединение Ф-102 максимально уменьшало ИД в дозе 1,56 мг/кг (Рисунок 3 А).

Соединение М-20 во всех исследуемых дозах снижало длительность иммобилизации в тесте ТСТ и ИД в тесте FST. В тесте FST в некоторых дозах (12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг) оно также сокращало длительность иммобилизации. В группе животных, получавших соединение М-20 в дозе 12 мг/кг отмечалось максимальное снижение ИД (на 56%) и длительности иммобилизации (на 70% и 21% в тестах ТСТ и FST соответственно) по сравнению с контролем. Также нужно отметить, что соединение М-20 в минимальной изученной дозе 0,97 мг/кг снижало как ИД, так и длительность иммобилизации, что свидетельствует о высокой активности данного соединения (Рисунок 3 Б).

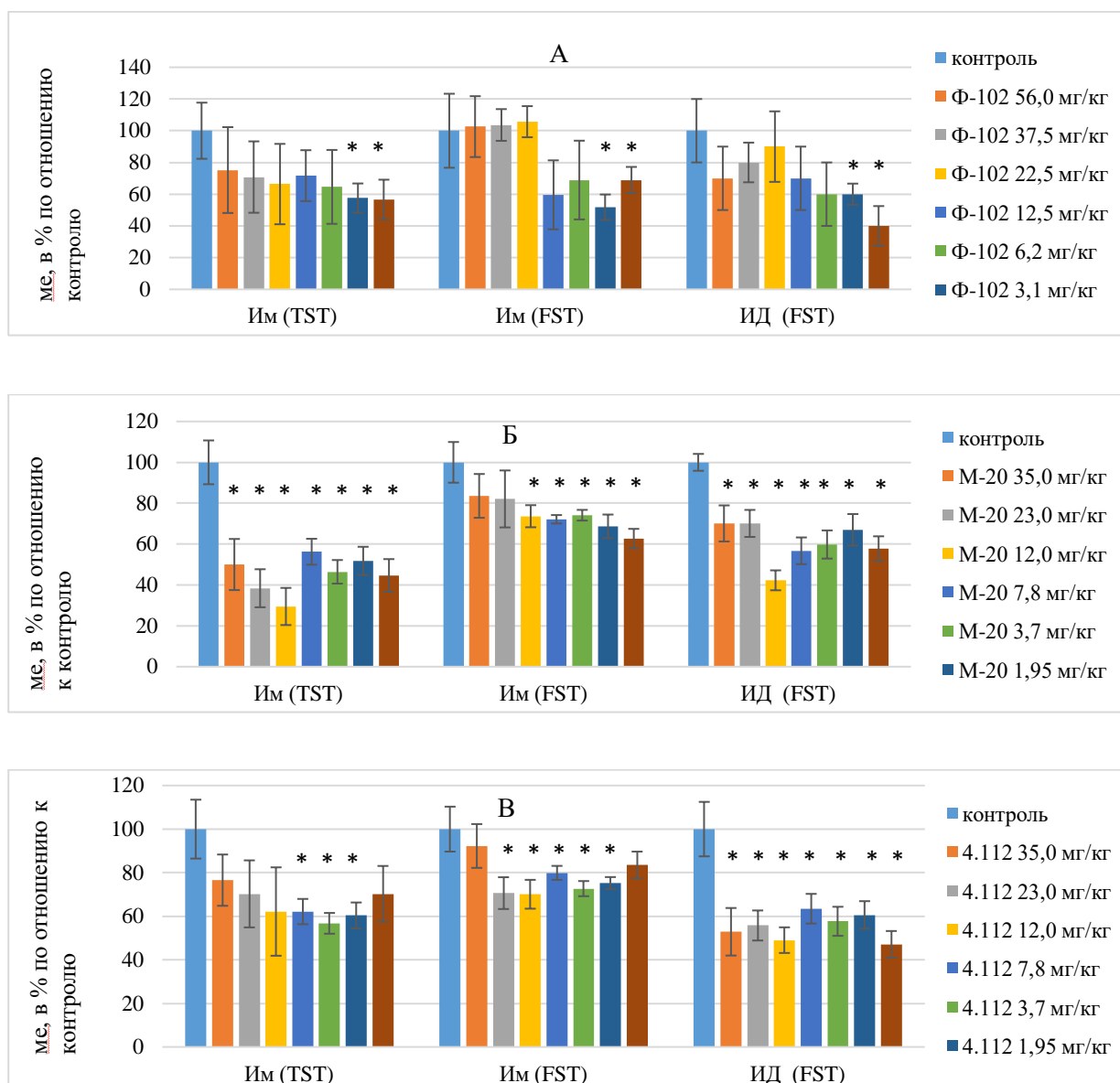


Рисунок 3. Влияние соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на длительность иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах ТСТ и FST после однократного внутрибрюшинного введения в различных дозах.

Примечание: 1) Им – иммобилизация, ИД – индекс депрессивности; 2) * - $p < 0,05$ - различия статистически значимы по отношению к группе контроля (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

Соединение 4.112 в тесте FST, так же как и соединение М-20, во всех дозах уменьшало

ИД, а в дозах 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг – и длительность иммобилизации по сравнению с контролем (Рисунок 3 В). Необходимо отметить, что наиболее выраженное влияние на ИД соединение 4.112 оказывало в дозе 0,97 мг/кг. В тесте TST соединение 4.112 изменяло длительность иммобилизации белых беспородных мышей в дозах 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг и 1,95 мг/кг.

Таким образом, в тестах TST и FST установлено, что новые производные тиетанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 проявляют антидепрессивную активность в широком диапазоне доз. Наибольшая выраженность антидепрессивного эффекта отмечалась у соединения М-20.

В тесте "открытое поле" соединения Ф-102, М-20 и 4.112 после однократного введения не изменяли индивидуального поведения животных.

После двухнедельного внутрибрюшинного введения соединения Ф-102, М-20 и 4.112 (Рисунок 4) снижали ИД в тесте FST (на 40%, 52% и 42% соответственно), а также длительность иммобилизации в тестах TST (на 42%, 62% и 51% соответственно) и FST (на 53%, 25% и 26% соответственно) по сравнению с контролем. Препарат сравнения флуоксетин в дозе 10 мг/кг в тестах TST и FST во всех сериях снижал длительность иммобилизации в среднем на 58% и 41% соответственно, а также ИД - на 42% по сравнению с контролем.

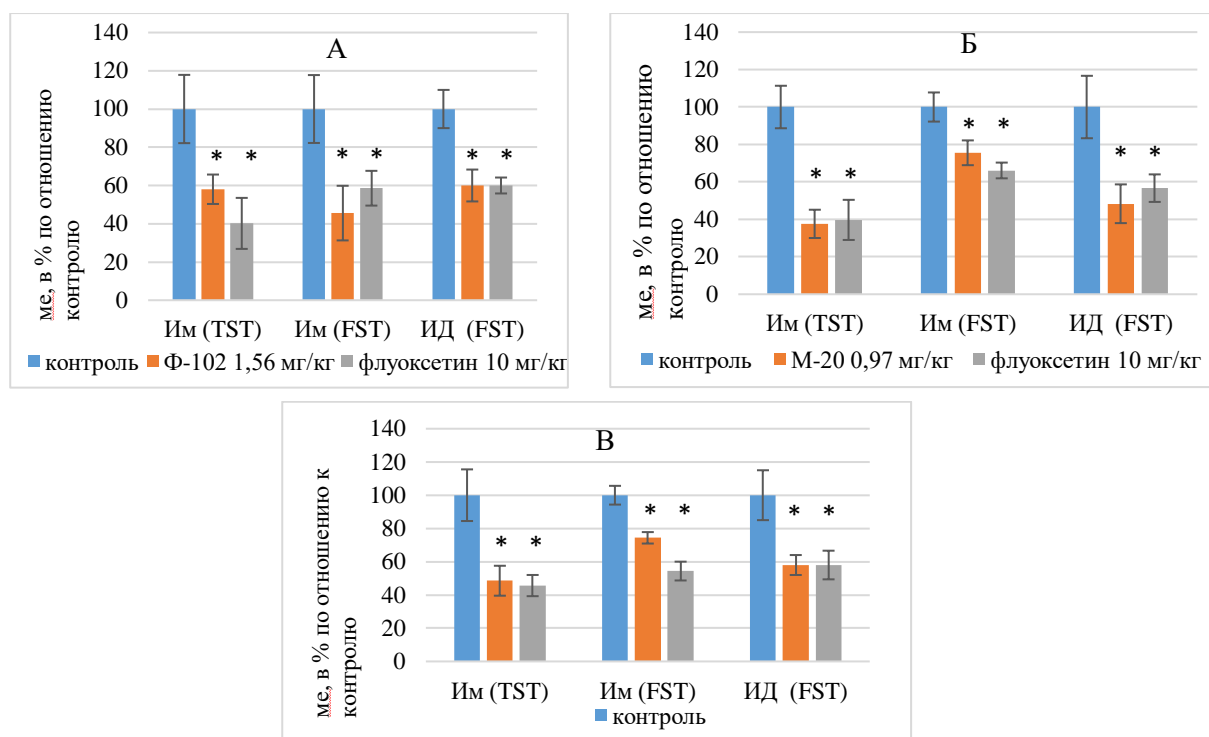


Рисунок 4. Влияние соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на длительность иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах TST и FST при длительном введении.

*Примечание: 1) Им – иммобилизация, ИД – индекс депрессивности; 2) * - $p < 0,05$ - различия статистически значимы по отношению к группе контроля (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).*

Длительное введение Ф-102, М-20 и 4.112 не изменяло индивидуального поведения мышей в тесте «открытое поле».

Таким образом, результаты, полученные после двухнедельного введения исследуемых соединений, подтверждают наличие выраженной антидепрессивной активности соединений Ф-102, М-20 и 4.112, сопоставимой с активностью флуоксетина, без сопутствующего психостимулирующего или психоседативного действия.

В пятой главе представлено влияние соединения М-20 на некоторые нейромедиаторные системы головного мозга.

Результаты нейрофармакологического анализа показали, что соединение М-20 в зависимости от дозы влияет на ту или иную нейромедиаторные системы (Таблица 2).

Так, в дозе 0,97 мг/кг соединение М-20 проявляло эффекты, указывающие на возможное стимулирующее влияние на адренергическую и угнетающее на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию. На 45 минуте наблюдения оно препятствовало гипотермии, вызванной введением агониста центральных α_2 – адренорецепторов клофелина. Возможно, соединение М-20, подобно известному антидепрессанту рецепторного действия миансерину, блокируя пресинаптические α_2 – адренорецепторы, усилит выброс серотонина, недостаток которого отмечается в головном мозге больных депрессией (Средняя А.А., 2001; Левчук Л.А., Иванова С.А., Гуткевич Е.В. и др., 2011). Было отмечено потенцирование эффекта пикротоксина, что выражалось в укорочении латентного периода возникновения тремора у мышей. Это указывает на антагонизм соединения М-20 с ГАМК_A – рецепторами. Учитывая результаты некоторых работ (Koyama S., Kubo C., Rhee J. et al., 1999; García-Oscos F., Torres-Ramírez O., Dinh L. et al., 2015), можно предположить, что соединение М-20 оказывает стимулирующее действие на 5-HT_{1A} - рецепторы на пресинаптической мембране ГАМК-ергического синапса, что приводит к торможению пресинаптического выброса ГАМК. Литературные данные указывают, что антагонизм с ГАМК-ергической системой достаточно часто встречается у антидепрессантов (Королев А.О., Калинина Т.С., Волкова А.В. и др., 2014).

В дозе 12 мг/кг соединение М-20, помимо взаимодействия с адренергической и ГАМК-ергической системами, оказывало активирующее действие на серотонинергическую и неоднозначное действие на холинергическую нейротрансмиссию. Об этом свидетельствуют полученные данные о потенцировании исследуемым соединением эффекта 5-гидрокситриптофана, что выражалось в увеличении количества

Таблица 2. Влияние соединения М-20 на некоторые нейромедиаторные системы мозга.

Нейромедиаторная система	Фармакологические агонисты/антагонисты	Влияние на нейромедиаторную систему	
		0,97 мг/кг	12,0 мг/кг
ГАМК-ергическая	Пикротоксин	Нарушение ГАМК-ергической нейротрансмиссии	Нарушение ГАМК-ергической нейротрансмиссии
Дофаминергическая	Галоперидол	Отсутствие	Отсутствие
	L-ДОФА	Отсутствие	Отсутствие

Адренергическая	Клофелин	Нарушение адренергической нейротрансмиссии	Нарушение адренергической нейротрансмиссии
М-холинергическая	Ареколин	Отсутствие	Стимуляция М-холинергической нейротрансмиссии
Серотонинергическая	5-гидрокситриптофан	Отсутствие	Стимуляция серотонинергической нейротрансмиссии

встряхиваний головой. Усиление эффектов 5-ГТФ позволяет предположить об агонистическом влиянии соединения М-20 на 5-НТ₂ – серотониновые рецепторы, т.к. встряхивание головой у мышей, вызванное введением 5-ГТФ, реализуется через эти рецепторы. Аналогичный эффект также был отмечен у ингибитора обратного захвата серотонина циталопрама. (Arnt J., Hyttel J., Larsen J. J., 1984; Bielenica A., Kędzierska E., Koliński M. et al., 2016).

На фоне введения центрального М-холиномиметика ареколина, соединение М-20 продлеvalo латентный период возникновения тремора, однако интенсивность тремора была статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Итак, соединение М-20 оказывает неоднозначное действие на холинергическую систему.

Соединение М-20 в дозах 0,97 мг/кг и 12 мг/кг не изменяло эффекты галоперидола и L-ДОФА, что возможно указывает на отсутствие у него влияния на дофаминергическую нейротрансмиссию, а также МАО-ингибирующей активности.

Обобщая результаты нейрофармакологического анализа, нужно подчеркнуть дозозависимый характер действия соединения М-20 на нейромедиаторные системы головного мозга и его «мультитаргетность».

Депрессия сопровождается отчуждением от социума, снижением интереса к окружающим, т.е. нарушением коммуникабельности и общительности (Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н., 2008). Поэтому на модели «агонистического зоосоциального взаимодействия» было изучено влияние соединения М-20 на внутривидовое поведение, включающее в себя агрессию, защитное поведение, внутривидовую общительность и индивидуальное поведение животных (Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А. и др., 2010; Бахшалиева А. Я., 2010; Ясенявская А. Л., Мурталиева В.Х., 2017; Гайсина Г.Г., Лукманова А. Р., Умуткузина Д.А. и др., 2018; Koolhaas J. M., Coppens C.M., Voer S.F. et al., 2013).

В шестой главе приводятся данные о влиянии соединения М-20 на внутривидовое, пищевое поведение и массу тела животных на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием* (Таблица 3).

В ходе проведения теста агонистического зоосоциального взаимодействия было показано, что соединение М-20 приводит к повышению типа поведения "социальное взаимодействие" (+3 день) за счет роста паттерна «нападение». Это указывает на способность

изучаемого соединения стимулировать активное оборонительное поведение в условиях пребывания с опасным резидентом. Защитное поведение под влиянием соединения М-20 не изменялось.

Работа ряда авторов показывает, что после межсамцовых конфронтаций у побежденных самцов отмечается снижение коммуникабельности и исследовательской активности (Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н., 2008). В этом отношении соединение М-20 представляет особый интерес. Так, соединение М-20 активизирует тип поведения "индивидуальное поведение» (0 и +3 дни) за счет увеличения паттернов "перемещение" и "стойка с упором", а также паттерн «несоциальное исследование» (0 и +3 дни), то есть оно стимулирует исследовательскую активность интродуров и животные сохраняют интерес к окружающей обстановке (Петров В.И., Григорьева И.А., Горбунов С.Г., 1996; Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И., 2008). Соединение М-20 также активизирует паттерн «социальное исследование» (0 и +4 дни), что свидетельствует об повышении коммуникабельности и общительности в условиях стресса, т.е. улучшает эмоциональное состояние (Петров В.И., Григорьева И.А., Горбунов С.Г., 1996; Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И., 2008).

Таким образом, полученные данные показывают, что соединение М-20 (0,97 мг/кг) в условиях стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием, способствует повышению активного и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродуров, активизирует исследовательское поведение и повышает коммуникабельность.

Таблица 3. Влияние соединения М-20 на поведение животных на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием.

День	Гру ппа	Типы поведения			Паттерны	
		СоцВз, сек	Безд, сек	З, сек	СоцИс, сек	НсоцИс, сек
День 0	III	5,6 [4;16]	18 [11;23]	421[303;676]	21 [6;33]	41 [38;50]
	IV	7,6 [0;65]	82* [51;122]	28 [6;309]	59*[42;68]	221* [81;348]
День 1	III	9 [3;10]	43 [28;72]	402 [116;509]	32 [7;89]	100 [27;191]
	IV	3 [0;10]	88 [43;122]	90 [38;337]	45 [34;83]	205 [104;324]
День 2	III	4 [3;9]	32 [14;68]	379 [263;534]	22 [10;54]	22 [19;34]
	IV	2 [0;61]	70 [48;102]	151 [52;442]	36 [13;42]	151 [108;176]
День 3	III	0 [0;0]	6 [3;31]	486 [164;678]	6 [5;44]	53 [14;63]
	IV	19* [5;55]	61* [43;93]	144 [50;326]	40 [21;97]	214 * [79;235]
День 4	III	5 [4;6]	22 [0;94]	380 [175;675]	11 [3;12]	112 [0;139]
	IV	27 [0;58]	62 [29;90]	156 [49;488]	23* [21;23]	149 [87;191]
День 5	III	1 [0;11]	9 [0;18]	505 [380;604]	5 [0;16]	16 [1;36]
	IV	5 [2;38]	33 [11;98]	233 [64;547]	11 [3;12]	97 [65;261]

*Примечание: 1) Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ([25%;75%]); 2) * - $p < 0,05$ - различия статистически значимы по отношению к группе III (критерий Манна-Уитни).*

На 6 сутки теста "Зоосоциальное взаимодействие" все группы интродуеров были протестированы в «открытом поле», «приподнятом крестообразном лабиринте» и подвержены «принудительному плаванию по Порсольту».

У стрессированных крыс (группа III) наблюдался рост ориентировочно-исследовательской активности (на 37%) по сравнению с интактным контролем (группа I), преимущественно за счет увеличения паттерна «норка», что указывает на умеренное возбуждение стрессированных животных, пытающихся покинуть незнакомую территорию (Рисунок 5). Соединение М-20 приводило к увеличению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности (на 69% и 86% соответственно) по сравнению с контрольной группой (группа I), что может свидетельствовать об активирующих свойствах соединения М-20. В отличие от стрессированных животных, у которых исследовательская активность росла преимущественно за счет паттерна «норка», у животных под влиянием соединения М-20 (группа IV) она повышалась за

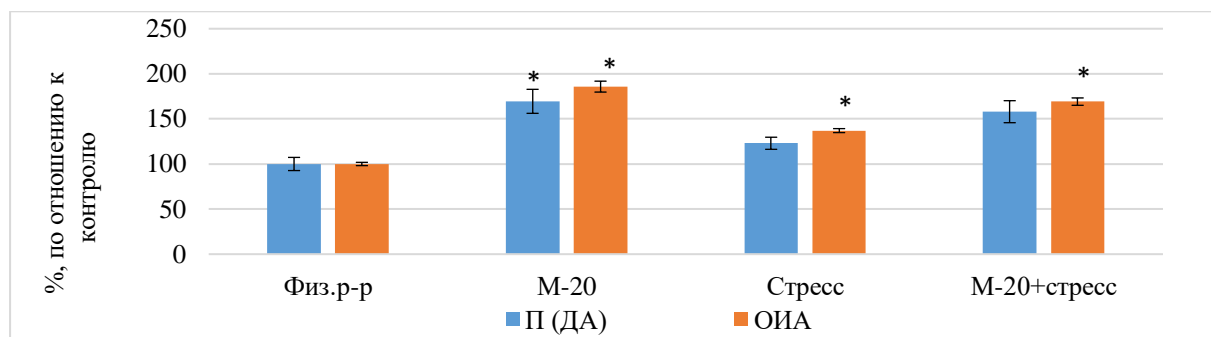


Рисунок 5. Влияние соединения М-20 на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность стрессированных крыс в тесте "открытое поле", на 6 сутки после ежедневного внутривнутрибрюшинного введения.

*Примечание: 1) Данные на графике представлены в виде $M \pm m$; 2) ДА – двигательная активность (перемещение), ОИА – ориентировочно-исследовательская активность (ОИА = Норка+Вертикальная стойка+Стойка с упором); 2) * - $p < 0,05$ – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (группа I) (однокфакторный критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна).*

счет равномерного роста паттернов «Норка», «Вертикальная стойка» и «Стойка с упором», что указывает на спокойное изучение новой обстановки. В литературе имеются данные о том, что после межсамцовых конфронтаций отмечается постепенное снижение количества вертикальных стоек у побежденных самцов (Бахшалиева А.Я., 2010). Таким образом, полученные данные указывают на модулирующее влияние соединения М-20 на поведение животных на фоне стресса.

** Выражаем глубокую благодарность и признательность д.м.н., профессору кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Никитиной И.Л. за предоставленную методику и помощь в проведении теста «Зоосоциальное взаимодействие»*

Стресс, вызванный зоосоциальным взаимодействием, уменьшает прирост массы тела интродеров. Если у интактных животных на протяжении всего эксперимента масса тела заметно росла, то стрессированные интродеры набирали вес в 2 раза меньше. Соединение М-20 способствовало статистически значимому приросту массы тела интродеров, подвергшихся стрессу (группа IV), на протяжении всего эксперимента и препятствовало снижению массы тела на 4, 5 и 6 дни по сравнению с интродерами, не получавшими соединения М-20 (группа III) (Рисунок 6).

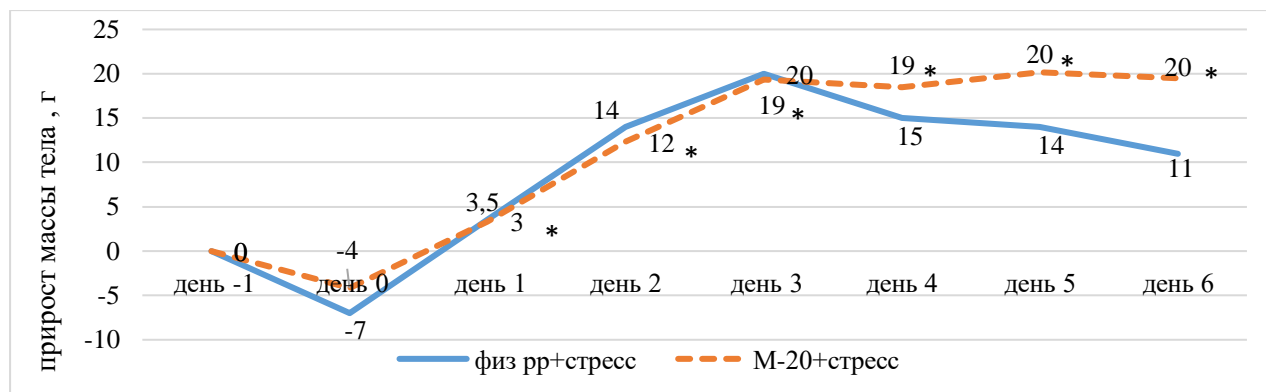


Рисунок 6. Влияние соединения М-20 на массу тела интродеров на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием.

Примечание: 1) на графике представлен прирост массы тела интродеров каждой группы по отношению к -1 дню; 2) данные на графике представлены в виде медианы Me; 3) * - $p < 0,05$ – отличия статистически значимы по отношению ко дню -1 (критерий Уилкоксона).

Параллельно изучалось потребление пищи интродерами и было установлено, что соединение М-20 не влияет на пищевое поведение стрессированных крыс.

В целом, весь комплекс полученных данных указывает, что соединение М-20 способствует повышению активного и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродеров, стимулирует исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая таким образом, проявления стресс-реакции.

ВЫВОДЫ

1. Новые 8-замещенные производные тиетанилксантина проявляют широкий спектр психотропной активности: антидепрессивный (Ф-102, М-20, 4.112), противотревожный (Ф-30, Ф-45, Ф-185), ноотропный (Ф-34, Ф-61) и психоседативный (Ф-34, Ф-101, Ф-186).
2. В ряду новых производных тиетанилксантина, наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тиетановый цикл. Характер психотропного действия определяется радикалом в С⁸ – положении молекулы ксантина. Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в С⁸ – положении атом брома (Ф-30), остаток циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропокси группу (Ф-185), проявляют противотревожное, содержащие остаток морфолина (Ф-34) и бензиламина (Ф-61) - ноотропное, остаток пропокси группы – седативное действие (Ф-186). Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в С⁸ – положении остаток тиацетогидразида (М-20, 4.112), а также с диоксотиетановым циклом, содержащий остаток бензиламина (Ф-102), проявляют выраженное антидепрессивное действие.
3. Соединения 3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) относятся к малотоксичным соединениям (LD₅₀ для Ф-102 – 1123±98 мг/кг, для М-20 и 4.112 – 700±67 мг/кг) и при однократном внутрибрюшинном введении оказывают антидепрессивное действие в широком диапазоне доз (1/20, 1/30, 1/60, 1/90, 1/180, 1/360, 1/720 от ЛД₅₀).
4. Соединения Ф-102, М-20 и 4.112 при длительном введении (14 дней) в минимальных дозах проявляют выраженную антидепрессивную активность, сопоставимую с эффектом флуоксетина и не влияют на индивидуальное поведение животных в тесте «открытое поле».
5. Соединение М-20 дозозависимо влияет на нейромедиаторные системы головного мозга: в дозе 0,97 мг/кг проявляет эффекты, указывающие на стимуляцию адренергической и угнетение ГАМК-ергической нейротрансмиссии (препятствует гипотермии, вызванную клофелином; укорачивает латентный период наступления тремора, вызванного пикротоксином). В дозе 12 мг/кг соединение М-20, помимо взаимодействия с адренергической и ГАМК-ергическими системами, также проявляет эффекты, указывающие на стимуляцию серотонинергической нейротрансмиссии (увеличивает количество встряхиваний головой, вызванного предшественником серотонина – 5-гидрокситриптофаном).
6. Соединение М-20 на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием, способствует повышению активного и снижению пассивного оборонительного поведения у животных интродуцеров, стимулирует исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая таким образом, проявления стресс-реакции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты настоящего исследования являются объективным основанием для продолжения дальнейшего изучения новых производных тиапанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 в качестве средств, оказывающих антидепрессивное действие.
2. Полученные в ходе исследования результаты по изучению психотропной активности новых производных тиапанилксантинов, могут послужить основой для рекомендаций по проведению целенаправленного синтеза новых соединений с психотропной активностью в данном химическом ряду.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 32 работы, из них 11 научных статей в журналах, рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки РФ, 3 – в базе данных Scopus и получен 1 патент на изобретение.

1. Поиск новых антидепрессантов среди 8-замещенных 3-метил 1-этилксантинов, содержащих тиапановый цикл / **Г.Г. Давлятова**, Л.А. Валеева, И.Р. Нугуманов, Ю.В. Шабалина // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 77-ой Российской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ. – 2012. - Т.1. – С. 190-192.
2. Поиск новых анксиолитиков среди 8-замещенных 3-метил 1-этилксантинов, содержащих тиапановый цикл / **Г.Г. Давлятова**, Л.А. Валеева, Л.В. Янбаева, Ю.В. Шабалина // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 77-ой Российской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ. – 2012. - Т.1. – С. 192-193.
3. Сравнительное изучение влияния 8-замещенных 3-метил 1-этилксантинов, содержащих тиапановый цикл, на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» / **Г.Г. Давлятова**, Л.А. Валеева, Ю.В. Шабалина, Л.В. Янбаева // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 77-ой Российской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ. – 2012. - Т.1. – С. 194-195.
4. Поиск психоактивных веществ среди 8-замещенных 3-метил-1-этилксантинов, содержащих тиапановый цикл / **Г.Г. Давлятова**, Ю.В. Шабалина, Л.А. Валеева, Ф.А. Халиуллин // Материалы Всероссийской молодежной конференции «Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов». – Уфа, 2012. – С. 58-60.
5. Изучение антидепрессивной активности 8-замещенных 3-метил-1-этилксантинов, содержащих тиапановый цикл / **Г.Г. Давлятова**, Ю.В. Шабалина, Л.А. Валеева, Ф.А. Халиуллин // Материалы Всероссийской молодежной конференции «Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов». – Уфа, 2012. – С. 61-62.
6. Сравнительное изучение влияния на центральную нервную систему соединений в ряду 8-замещенных 3-метил-1-этилксантинов, содержащих тиапановый цикл / **Г.Г. Давлятова**, Ю.В. Шабалина, Л.А. Валеева, Ф.А. Халиуллин // IV съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» Материалы съезда. – Москва, 2012. – С.53.
7. Давлятова, Г.Г. Изучение противогипоксической активности соединений Ф-34 и Ф-61 / **Г.Г. Давлятова**, Л.А. Валеева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. Сборник материалов Всероссийского научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященных 80-летию БГМУ «Итоги и перспективы молодежной и фармацевтической науки». – Уфа, 2012. - №2. - С.148-150.
8. Поиск антидепрессантов среди производных алкокситиапанилксантинов / **Г.Г. Давлятова**, А.Р. Ахметова, Л. М. Исламшина [и др.] // Вестник башкирского государственного

медицинского университета. Материалы 78-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 65-летию студенческого научного общества БГМУ и 45-летию совета молодых ученых БГМУ. – Уфа, 2013. - №1. – С. 18-21.

9. Влияние алкокситиетанилксантинов на индивидуальное поведение мышей / Г.Г. Давлятова, Л.А.Валеева, Н.Ф. Ахметгалеева, Т.А. Федорина // Вестник башкирского государственного медицинского университета. Материалы 78-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 65-летию студенческого научного общества БГМУ и 45-летию совета молодых ученых БГМУ. – Уфа, 2013. - №1. – С. 37-41.

10. Давлятова, Г.Г. Изучение нейротропной активности Ф-34 и Ф-61 / Г.Г. Давлятова, Л.А.Валеева, Н.Ф. Ахметгалеева // Вестник башкирского государственного медицинского университета. Материалы 78-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 65-летию студенческого научного общества БГМУ и 45-летию совета молодых ученых БГМУ. – Уфа, 2013. - №1. – С. 42-47.

11. Валеева, Л.А. Экспериментальное изучение психотропной активности новых производных ксантина / Л.А.Валеева, Г.Г. Давлятова // Медицинский вестник Башкортостана – 2013. – Т.8, №3. – С.93-96.

12. Острая токсичность 8-алкокситиетанилксантинов при однократном внутривенном введении / Г.Г. Давлятова, Л.А.Валеева, Ю.В.Шабалина, Ф.А.Халиуллин // Вестник РГМУ. X международная (XIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. – Москва, 2015. - №2. – С. 362.

13. Влияние гидразидов ксантинилтиоуксусных кислот на индивидуальное поведение мышей / Л.А.Валеева, Г.Г. Давлятова, Э.А. Кадырова [и др.] // Вестник БГМУ. – 2015. - №2. – С. 624-628.

14. Поиск антидепрессантов среди гидразидов ксантинилтиоуксусных кислот / Л.А.Валеева, И.Л. Никитина, Г.Г. Давлятова [и др.] // Вестник БГМУ. – 2015. - №2. – С. 619-623.

15. Валеева, Л.А. Перспективный антидепрессант / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Р.М. Киреева // Вестник ПГФА. - 2015. - №16. - С. 23-25.

16. Синтез и антидепрессивные свойства гидразида 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ю.В. Шабалина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. - Т.50. - С. 8-11.

17. Антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диокситиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ю.В. Шабалина [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке». – 2016. - Т. 18, №1. - С.319-323.

18. Средство, обладающее антидепрессивной активностью / Л.А. Валеева, И.Л. Никитина, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин // Патент РФ №2601914 от 17.06.2016.

19. Валеева, Л.А. Изучение антидепрессивных свойств гидразидов ксантинилтиоуксусных кислот при хроническом введении / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова // Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке». – 2016. - Т. 18, №7. - С.132-135.

20. Synthesis and antidepressant properties of 2-[3-methyl-7-(thietanyl-3)-1-ethylxanthinyl-8-thio] acetic acid hydrazides / L.A.Valeeva, G.G. Davlyatova, Y.V. Shabalina [et al.] // Pharmaceutical chemistry journal. – 2016. - Т.50, №6. - P.358-361.

21. Психотропная активность новых производных бензилксантина, содержащих тиетановый цикл / Г.Г. Давлятова, М.А. Уразбаев, Л.А. Валеева [и др.] // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Инновационные достижения в современной фармации и медицине», инициированной в рамках празднования 25-летия

независимости Казахстана. - Шымкент, 2016. - Т.1. – С. 9-10.

22. Влияние производных ксантинилтиоуксусных кислот на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» / Г.Г. Давлятова, М.А. Уразбаев, Э.А. Кадырова [и др.] // Сборник материалов 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». - Уфа, 2016. - №4. – С. 44-48.

23. Поиск антидепрессантов среди новых производных ксантинилтиоуксусных кислот / Г.Г. Давлятова, М.А. Уразбаев, Л.В. Селиванова [и др.] // Сборник материалов 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». - Уфа, 2016. - №4. – С. 30-34.

24. Психотропная активность солей ксантинилтиоуксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Г.Г. Давлятова, А.А. Бахтигареева, Л.Р. Сахипова [и др.] // Сборник материалов 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». - Уфа, 2016. - №4. – С. 113-118.

25. Синтез и психотропная активность 8-замещенных 3-метил-1-этилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Шабалина, Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. -2016. - Т.19, №12. С.3-9.

26. Изучение психотропной активности новых производных бензилксантина / Г.Г. Давлятова, М.А. Уразбаев, А.А. Бахтигареева [и др.] // Сборник материалов 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». - Уфа, 2016. - №4. – С. 76-81.

27. Поиск новых биологически активных веществ в ряду тиетансодержащих аналогов пуриновых алкалоидов / Ю.В. Шабалина, А.В. Самородов, Г.Г. Давлятова [и др.] // Вестник ЮКГФА. – 2016. - Т.2., №4(77). – С. 116-118.

28. Давлятова, Г.Г. Поиск новых антидепрессантов среди производных тиетанилксантина / Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, Э.А. Кадырова // Роль образования и науки в развитии российского общества. Сборник статей международной научно-практической конференции. – Москва, 2017. - С.272-278.

29. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1*n*-пури-2,6(3*n*,7*n*)-диона / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Шабалина, Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. - Т.51, №12. - С.3-6.

30. Валеева, Л.А. Антидепрессивные свойства гидразида 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.

31. Тиетанилксантины как новый класс соединений психотропного действия / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, К.В. Насырова [и др.] // Вестник ЮКГФА. – 2017. - Т.7, №4(81). – С.67-69.

32. Изучение антидепрессивных свойств 3-метил-7-(1,1-диоксотииетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина при хроническом введении / Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. - Т.12, №6(72). – С.51-54.

33. Тиетанилксантины – перспективный класс соединений психофармакологического действия/ Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, М.А. Уразбаев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. - Т.12, №6(72). – С.57-60.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БДР – большое депрессивное расстройство

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ЗСВ – зоосоциальное взаимодействие

ОИА – ориентировочно-исследовательская активность

ОП – открытое поле

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

СД – сахарный диабет

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СФР – соматоформные расстройства

ТЦА – трициклические антидепрессанты

УРПИ – условная реакция пассивного избегания

ЭТ – эмоциональная тревожность

FST – forced swimming test, тест принудительного плавания

TST – tail suspension test, тест подвешивания за хвост

Давлятова Гульнара Гаяновна

ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ТИЕТАНИЛКСАНТИНОВ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Подписано в печать 2019 г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная Усл. -печ. л. .
Усл. изд. л. __Тираж 100 экз. Заказ _ Отпечатано в типографии