

Коваленко Св.Н., Штриголь С.Ю. *Изучение острой токсичности таблеток «Тиотарин».*

В статье представлены результаты изучения острой токсичности таблеток «Тиотарин». По данным исследования острая токсичность ЛД₅₀ препарата составляет 3210 мг/кг, что свидетельствует о его принадлежности к IV классу токсичности – «малотоксичные вещества».

Ключевые слова: сахарный диабет, тиоктовая кислота, таурин, диабетические осложнения, острая токсичность.

Summary

Kovalenko Sv.N, Shtrygol S.Y. *Study of acute toxicity tablets «Tiotarin».*

The paper presents the results of a study of acute toxicity tablets «Tiotarin.» According to research LD50 acute toxicity of the drug is 3210 mg / kg, indicating that it belongs to toxicity class IV - «low-toxicity substance».

Key words: Sugar diabetes, thioctic acid, taurine, diabetic complications, sharp toxicness.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П. Гудзенко

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3-МЕТИЛ-7- β -МЕТОКСІЕТИЛ-КСАНТИНІЛ-8-ТІОАЦЕТАТ ПІПЕРИДИНІЮ

В.І. Корнієнко, В.В. Шикова, Б.А. Самура,

М.І. Романенко, О.А. Мартинюк

Харківська державна зооветеринарна академія

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

В другій половині ХХ сторіччя в медичну практику були впроваджені антипсихотичні лікарські засоби, які призвели революцію в лікуванні різнома-нітних неврологічних порушень психомоторного збудження у хворих на шизофренію, а також хронічні параноїдні і галюцінаторно-параноїдні стани, психотичні розлади і неврози, які супроводжуються ажіотажними розладами нервової системи [15]. Признаки збудження чи пригнічення центральної нервової системи у хворого, порушення уваги і розумової працездатності сприяють проявленню психічних хвороб. Антипсихотичні препарати здатні проявляти заспокійливу, протиблювотну дію, зменшують афективну напругу, почуття страху, агресивності, посилюють дію снодійних, наркотиків, анальгетиків та інші [1, 4, 5].

Антипсихотична дія лікарських препаратів пов'язана з нейрохімічними механізмами: пригніченням хеморецепторної пускової зони продовгуватого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, препарати можуть блокувати серотонінові та дофамінові D₂-рецептори. Встановлено, що відсутність A₁-підтипу центральних рецепторів аденозину посилює агресивність мишей, викликає нейропротекторний ефект у новонароджених тварин та призводить до підвищення больової чутливості, а відсутність A_{2A}-рецепторів супроводжується нейропротекторним ефектом [7, 10].

Встановлено, що антагоністи рецепторів A_{2A}-підтипу викликають позитивний ефект при локомоторних порушеннях, в тому числі і при експериментальному паркінсонізмі [11, 12]. Позначено зниження нейротоксичності вуглекислого газу у мишей з дефіци-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

том A_3 -рецепторів. На моделі фокальної ішемії мозку, викликаній перев'язкою середньої артерії, показано, що дефіцит A_{2a} -рецепторів супроводжується зменшенням розмірів інфаркту мозку і менш вираженими неврологічними порушеннями. Обговорені перспективи розробки лікарських препаратів, які проявляють властивості модуляторів рецепторів аденозину [8, 9, 14].

Не дивлячись на їх ефективність, антипсихотичні препарати можуть проявити побічні ефекти: сонливість, пригнічення, поганий настрій, підвищення судорожної активності. В похилому віці розвиваються екстрапірамідні розлади: пароксизмальні дискінезії, паркінсонізм, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертонія, ортостатичний колапс. Спроби уникнути небажаних побічних ефектів шляхом використання малих доз препаратів призводять до розвитку терапевтичної резистентності, вторинної негативної симптоматики, що погіршує реабілітацію [7]. На сьогодні актуальною проблемою психофармакології є пошук нових речовин, які виявляють антипсихотичну активність. В проведених раніше дослідженнях серед похідних ксантину вперше були синтезовані нові заміщені 3-метилксантину, а проведений фармакологічний скринінг сприяв виявленню речовин, які впливають на функціональну діяльність центральної нервової системи [6, 13].

На підставі результатів прогнозу видів фармакологічної активності, виконаного за допомогою комп'ютерних програм PASS, доцільно було вивчити вплив вперше синтезованих амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксietилксантиніл-8-тіоацетат піперидинію на функціональний стан центральної нервової системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: дослідження виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківської державної зооветеринарної академії і Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР з проблеми «Отримання, фізико-хімічні властивості, біологічна дія і вивчення впливу ксенобіотиків на метаболічні процеси» (№ держреєстрації 0105U002815, шифр ІН 15.00.02.01).

Метою дослідження було вивчення залежності антипсихотичної та психостимулювальної активності від хімічної структури при дослідженні взаємодії 7,8-дизаміщених-3-метилксантину з барбітуратами.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження були взяті амонієві солі 3-метил-7- β -метоксietилксантиніл-8-тіоацетат піперидинію (спол. 1-10). Вивчен-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ня взаємодії амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксietилксантиніл-8-тіоацетат піперидинію з барбітуратами проведено на білих щурах лінії Вістар масою 175-190 г по сім тварин в кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньочеревинно вводили тіопентал-натрій в дозі 30 мг/кг і тривалість сну цієї групи щурів приймали за 100%. Досліджувані речовини вводили внутрішньочеревинно в дозі 0,01 ЛД₅₀. Через 30 хвилин щурам внутрішньочеревинно вводили тіопентал-натрій в дозі 30 мг/кг. Про тривалість барбітурового сну судили за часом, на протязі якого щурі знаходились в боковому положенні з моменту втрати рефлексу перевертання [2, 7]. За препарати порівняння були взяті аміназин в ефективній дозі 5 мг/кг та кофеїн-бензоат натрію в дозі 10 мг/кг. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових цілей.

Одержані експериментальні дані обчислювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики за критерієм t Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", та електронних таблиць Excel [3].

Одержані результати та їх обговорення

При дослідженні взаємодії з тіопентал-натрієм встановлено, що більшість амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксietилксантиніл-8-тіоацетат піперидинію (спол.1-10) виявляли синергізм та пролонгировали тривалість снодійного ефекту барбітуратів на 29,5-119,8%, а деякі речовини проявили антагонізм до дії тіопентал-натрію (табл.).

Так, сполуки 1, 2, 4, 5, 6, 7 і 8 оказували депримуєчий ефект, збільшуючи тривалість тіопентал-натрієвого сну та проявили синергізм до дії барбітуратів. Найбільший синергізм до снодійного ефекту тіопентал-натрію проявила піперазинова сіль 3-метил-7- β -метоксietилксантиніл-8-тіоацетату (спол. 8), яка в дозі 26,2 мг/кг збільшувала тривалість тіопентал-натрієвого сну на 119,8% ($p < 0,01$) (табл.).

Спираючись на літературні джерела [3] та результати комп'ютерного прогнозу, можна припустити, що антипсихотична дія сполуки 8 пов'язана з нейрохімічними механізмами нервової системи: пригніченням хеморецепторної пускової зони продовгуватого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, а також можливим блокуванням серотонінових та дофамінових D2-рецепторів.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Взаємодія амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетату з тіопентал-натрієм ($M \pm m$, $n=7$)

Сполука №№	Шифр	Доза, мг/кг	Тривалість сну	В % до контролю
1	γ -7839	9,2	148,1 $\pm$ 5,15*	187,7
2	γ -7840	24,6	99,6 $\pm$ 4,08*	129,5
3	γ -7841	25,4	53,7 $\pm$ 2,86*	69,8
4	γ -7842	6,1	115,7 $\pm$ 4,01*	150,5
5	γ -7843	9,6	104,6 $\pm$ 2,43*	136,0
6	γ -7844	12,7	109,0 $\pm$ 3,76*	141,7
7	γ -7845	10,6	112,9 $\pm$ 4,91*	146,8
8	γ -7846	26,2	169,0 $\pm$ 3,42**	219,8
9	γ -8055	25,4	55,4 $\pm$ 4,55*	72,0
10	γ -8057	21,2	61,6 $\pm$ 4,43*	80,1
Аміназин		5,0	116,9 $\pm$ 4,95*	152,0
Кофеїн		10,0	42,6 $\pm$ 2,82*	55,4
Контроль		–	76,9 $\pm$ 2,14	100

Примітка: * - при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$ порівняно з контролем.

Заміна піпразинової солі 3-метил-7-метоксіетилксантиніл-8-тіоацетату (спол. 8), на піперидинову (спол. 1), гідроксіетиламонію (спол. 4), 3-ізопропоксипро-піл-амонію (спол. 7), 2-гідроксипропіламоній (спол. 6), N,N-ди(β -гідроксі-етил)амонію (спол. 5) і морфолінову (спол. 2) солі призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Таким чином, серед досліджених речовин в ряду амонієвих солей 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетат піперидинію виявлені сполуки 1 і 8, які проявили атипсихотичні властивості та перевищували дію аміназину, а сполуки 3, 9 і 10 проявили антагонізм до снодійної дії тіопентал-натрію, зменшували тривалість снодійного ефекту тіопентал-натрію, але за аналептичними властивостями уступали психостимулювальному ефекту препарату порівняння кофеїн-бензоату натрію.

Висновки

1. Антипсихотичну активність проявила піпразинова сіль 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетату (спол. 8), яка потенціює дію тіопентал-натрію на 119,8%, та у 2,3 рази перевищує активність аміназину. Дана сполука була відібрана для подальшого вивчення специфічної дії та безпечності.

2. Сполука 3 – гідроксіетиламонійна сіль 3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-тіоацетату виявила антагоністичний ефект до дії тіопентал-натрію, зменшила у щурів барбітуровий сон на 30,2%, але її психостимулювальна активність уступає аналептичному ефекту препарату порівняння кофеїн-бензоату натрію.

Література

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практик. справочное руководство / Д. Арана. - [пер. с англ.]. - М.: Бином, 2004. - 415 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Київ: Морион, 2000. - 320 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2009. - 1206 с.
5. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении / С.Н. Мосолов, В.В. Калинин, А.В. Еремін // Новые достижения в терапии психических заболеваний. - М., 2002. - С. 82-94.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-аміно-похідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романеко, Д.Г. Іванченко, І.Б. Самура [та ін.] // Запорожский мед. журнал. - 2006. - № 3 (36). - С. 142-146.
7. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. - 352 с.
8. Fredholm B.B. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: Insights from knockouts and drugs / B.B. Fredholm, Chen Jiang-Fan, Masino Susan A., J.-M. Vaugeois // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. - 2005. - Vol. 45. - P. 385-412.
9. Keane M.A. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal / M.A. Keane, J.E. James, M.J. Hogan // Neuropsychobiology. - 2007. - Vol. 56, № 4. - P. 197-207.
10. Tchekalarova J. Biphasic effect of chronic postnatal caffeine treatment on cortical epileptic afterdischarges during ontogeny in rats / J. Tchekalarova, H. Kubová, P. Mares // Brain Res. - 2006. - Vol. 1082, № 1. - P. 43-49.
11. Rodriguez-Morin M. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in nonhypertensive type 2 diabetic patients - a randomized, equivalent trial / M. Rodriguez-Morin, F. Guerrero-Romero // Clin. Nephrol. - 2005. - Vol. 64, № 2. - P. 91-97.

12. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisawa Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko [et al.] // J. Asthma. - 2002. - Vol. 39. - № 1. - P.21-27.

13. Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium smegmatis* / L. Rodrigues, D. Wagner, M. Viveiros [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. - 2008. - Vol. 61, № 5. - P. 1076-1082.

14. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine in the rat brain / N. Maruoka, T. Murata, N. Omata [et al.] // J. Psychopharmacol. - 2008. - Vol. 22, № 2. - P. 119-127.

15. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism / H. Castrop // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2008. - Vol. 295(1). - P. 35-36.

Резюме

Корнієнко В.І., Шикова В.В., Самура Б.А., Романенко М.І., Мартинюк О.А. Дослідження антипсихотичної та психостимулювальної активності амонієвих солей 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетат піперидинію.

Проведено експериментальне дослідження антипсихотичної та аналептичної активностей синтезованих амонієвих солей 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетат піперидинію по тесту взаємодії з барбітуратами. Встановлено, що більшість досліджуваних речовин потенціюють снотворну дію тіопентал-натрію. Найбільшу антипсихотичну активність було виявлено у сполуки 8 - 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетату, яка в дозі 26,2 мг/кг збільшує тривалість тіопентал-натрієвого сну на 119,8%. Сполука 3 - гідроксietiламонійна сіль 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетату виявила антагоністичний ефект до дії тіопентал-натрію, зменшила у щурів барбітуровий сон на 30,2%.

Ключові слова: амонієві солі 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетат піперидинію, антипсихотична, психостимулювальна активність.

Резюме

Корниенко В.И., Шикова В.В., Самура Б.А., Романенко Н.И., Мартинюк О.А. Исследование антипсихотической и психостимулирующей активности аммониевых солей 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетат піперидинія.

Проведено експериментальное исследование антипсихотической и аналептической активностей синтезированных аммониевых солей 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетат піперидинія по тесту взаимодействия с барбитуратами. Установлено, что большинство исследуемых веществ потенцируют снотворное действие тиопентал-натрия. Наибольшая антипсихотическая активность была обнаружена у соединения 8 -

3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетата, которое в дозе 26,2 мг/кг увеличивает длительность тиопентал-натриевого сна на 119,8%. Соединение 3 - гидроксиетиламониевая соль 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетата обнаружила антагонистический эффект к действию тиопентал-натрия, уменьшила у крыс барбитуровый сон на 30,2%.

Ключевые слова: аммониевые соли 3-метил-7-β-метоксietiлксантиніл-8-тіоацетат піперидинія, антипсихотическая, психостимулирующая активность.

Summary

Kornienko V.I., Shikova V.V., Samura B.A., Romanenko N.I., Martinyuk O.A. Research of antipsychotic and psycho-stimulant activity of ammonium salts of 3-methyl-7-β-methoxyethylxanthinil-8-thioacetate piperidine.

Experimental research of antipsychotic and analeptic activity of the synthesized ammonium salts of 3-methyl-7-β-methoxyethylxanthinil-8-thioacetate piperidine on the test of co-operating with barbiturates is undertaken. It is set that the most investigated substances potentiate somnolent action of thiopental-sodium. The most antipsychotic activity was found out at compound 8 - 3-methyl-7-β-methoxyethylxanthinil-8-thioacetate, which in a dose 26,2 mg/kg are increased duration of thiopental-natrium dream on 119,8%. Compound 3 - hydroxyethylammonium salt of 3-methyl-7-β-methoxyethylxanthinil-8-thioacetate found out an antagonistic effect to the action of thiopental-sodium, decreased rats barbiturate dream on 30,2%.

Key words: ammonium salts of 3-methyl-7-β-methoxyethylxanthinil-8-thioacetate piperidine, antipsychotic, psycho-stimulant activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д. Лук'яничук