

Є. С. Пругло, А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Анксиолітична активність солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H- пурин-7(6H)-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл) тіо)ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу,
анксиолітична активність

Тривожні розлади нині є одними з найпоширеніших психічних захворювань. Сучасна медицина використовує різні за структурою та механізмом дії лікарські засоби з метою корекції даних розладів. Анксиолітики – психотропні засоби, зменшують відчуття емоційної напруги, пригнічення, тривоги, страху, підвищену роздратованість та інші прояви невротоподібних, психопатичних станів, вегетативних дисфункцій [2].

Сьогодні найвідомішими транквілізаторами залишаються анксиолітики бензодіазепінового ряду з досить високою токсичністю, а також вираженими побічними ефектами, провідне місце серед яких займає лікарська залежність, що обмежує їхнє практичне застосування [6].

Мета дослідження – пошук речовин з анксиолітичною активністю серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Матеріали та методи. Для дослідження анксиолітичної активності були відібрані солі 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (табл. 1), синтезовані у лабораторії синтезу біологічно активних сполук Запорізького державного медичного університету під керівництвом професорів О. І. Панасенка та Є. Г. Книша.

Анксиолітичну активність досліджуваних сполук вивчали на щурах у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту (ПХЛ), який дозволяє виявити як анксиолітичну, так і анксиогенну активність різноманітних фармакологічних сполук [5].

Лабіринт представляв собою хрестоподібний майданчик, який розходиться від центру під прямим кутом на чотири рукава (10 × 10 × 50 см). Два освітлених відкритих рукава та два темних (зі стінками) розміщувались навпроти один одного. Лабіринт знаходився на висоті 1 м над підлогою.

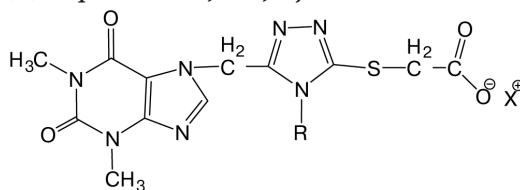
Досліджувані сполуки вводили за 30 хв до початку експерименту внутрішньочеревинно у вигляді водного розчину з розрахунку 1 мл на 100 г ваги тварини в дозах 50 мг/кг, а препарат порівняння – гідазепам стабілізували твіном-80 та вводили в дозі 10 мг/кг [2].

Перед початком експерименту щурів витримували протягом 5 хв у темних клітках. Тварин розміщували в ПХЛ на центральному майданчику головою до відкритого освітленого рукава і щохвилини протягом 5 хв візуально реєстрували латентний період першого заходу до рукава, час перебування в освітлених, темних рукавах, на центральному майданчику та кількість заходів у відкриті та закриті рукава.

Анксиолітичний ефект досліджуваних сполук оцінювали за збільшенням числа переходів до освітлених рукавів та часу перебування в них без збільшення загального числа заходів [1].

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента [3, 4].

Солі 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот



№	Шифр	R	X ⁺
1	ГКП-234	феніл	H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
2	ГКП-244	феніл	H ⁺
3	ГКП-243	феніл	H ₅ C ₂ -H ₂ N ⁺ -C ₂ H ₅
4	ГКП-240	феніл	Ca ²⁺
5	ГКП-232	феніл	
6	ГКП-233	феніл	
7	ГКП-239	феніл	Mg ²⁺
8	ГКП-235	метил	HO-CH ₂ -CH ₂ -H ₂ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
9	ГКП-242	феніл	NH ₄ ⁺
10	ГКП-238	феніл	Zn ²⁺
11	ГКП-237	метил	Na ⁺

Результати та їх обговорення. Результати досліджень показали (табл. 2), що в тесті ПХЛ більшість досліджуваних солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот не впливали на тривожність та страх, сприйняття висоти, освітленого відкритого простіру та новизни оточення.

Під впливом референтного препарату гідазепаму кількість відвідувань освітлених рукавів ПХЛ у дослідних тварин порівняно з аналогічним показником контрольної групи була достовірно вищою в 1,5 разу (P = 0,02).

Не поступалися препарату порівняння за цим показником натрієва сіль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (ГКП-238) та цинкова сіль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (ГКП-237). Натрієва сіль (ГКП-238) збільшувала кількість від-

відувань освітлених рукавів у 1,82 разу (P = 0,005), а цинкова (ГКП-237) – у 1,55 разу (P = 0,049) порівняно з контрольною групою.

Час перебування в освітлених рукавах ПХЛ на фоні застосування гідазепаму збільшувався в 2,42 разу (P < 0,0001). Не значно поступалася гідазепаму діетаноламонієва сіль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (ГКП-235), збільшуючи перебування в освітлених рукавах у 2,07 разу (P = 0,0005) щодо контролю.

Зниження кількості відвідувань темних рукавів можна розглядати як відсутність тривожності дослідних тварин. Так препарат порівняння гідазепам знижував кількість відвідувань цього рукава в 2,38 разу (P < 0,001).

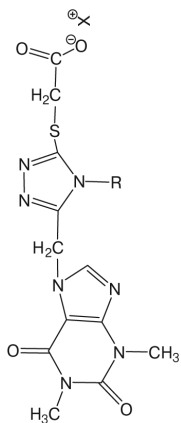
Цинкову сіль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти можна відмітити як ту, що збільшувала кількість відвідувань освітленого рукава в 1,82 разу

Поведінка тварин у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту під впливом солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл) метил-4-*R*-Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Умови досліді	Показники						
	Латентний період входу до рукавів, с	Тривалість перебування			Кількість відвідувань рукавів		
		В освітлених рукавах, с	В темних рукавах, с	На центральному майданчику, с	Освітлених	Темних	
Контроль	7,14 ± 1,49	77,00 ± 5,47	206,57 ± 10,31	48,86 ± 4,68	1,43 ± 0,20	2,71 ± 0,61	
Гідазепам	23,57 ± 3,59*	186,71 ± 6,69*	66,14 ± 5,29*	115,00 ± 4,40*	2,14 ± 0,14*	1,14 ± 0,14*	
ГКП-234	6,14 ± 0,60	47,71 ± 1,99*	209,43 ± 7,15	35,43 ± 4,43	0,43 ± 0,20*	3,00 ± 0,31	
ГКП-244	4,43 ± 0,43	59,29 ± 5,94	145,43 ± 5,58*	39,29 ± 2,68	0,43 ± 0,20*	5,57 ± 0,72	
ГКП-243	6,00 ± 0,31	27,57 ± 3,21*	276,86 ± 23,45*	9,14 ± 1,06*	2,43 ± 0,20*	1,86 ± 0,46	
ГКП-240	3,14 ± 0,34*	64,86 ± 4,32	240,86 ± 11,77	29,71 ± 4,53	2,00 ± 0,31	3,14 ± 0,46	
Контроль	7,57 ± 1,46	72,14 ± 5,34	174,00 ± 6,80	46,57 ± 4,45	1,43 ± 0,28	2,43 ± 0,75	
ГКП-232	2,43 ± 0,30*	6,43 ± 1,51*	300,00 ± 9,92*	11,29 ± 2,61*	1,71 ± 0,42	2,00 ± 0,44	
ГКП-233	3,29 ± 0,42*	16,71 ± 1,85*	246,29 ± 10,52*	20,57 ± 1,13*	0,57 ± 0,20*	1,71 ± 0,29	
ГКП-239	4,86 ± 0,40*	16,43 ± 0,65*	237,86 ± 22,18*	12,57 ± 1,72*	0,86 ± 0,14	0,43 ± 0,20*	
ГКП-235	12,14 ± 4,30	149,43 ± 11,85*	71,86 ± 6,75*	157,43 ± 11,39*	1,29 ± 0,18	0,43 ± 0,20*	
Контроль	7,00 ± 0,69	65,43 ± 6,86	196,29 ± 12,94	59,14 ± 3,31	1,57 ± 0,20	2,86 ± 0,80	
ГКП-242	2,14 ± 0,34*	45,71 ± 5,85	221,43 ± 6,57	39,43 ± 3,48	0,86 ± 0,26*	1,29 ± 0,18	
ГКП-238	8,43 ± 0,43	61,43 ± 4,96	130,57 ± 13,33*	38,29 ± 2,50*	2,86 ± 0,26*	2,57 ± 0,20	
ГКП-237	8,14 ± 0,34	37,00 ± 3,56	265,00 ± 7,48*	15,00 ± 5,64*	2,43 ± 0,30*	2,29 ± 0,29	

Примітка. *Результати достовірні відносно контрольної групи ($P \leq 0,05$).

Залежність «хімічна будова – анксиолітична дія»

Структура	R	Катіон, X ⁺	Ефективність*	
			Тривалість знаходження в освітленому рукаві	Кількість відвідувань освітленого рукава
	Феніл	моноетаноламоній	↑↑↑↑↑↑↑	↑
		H ⁺	↑↑↑↑↑↑↑	↑
		діетиламоній	↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑
		Ca ²⁺	↑↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑
		морфоліній	↑	↑↑↑↑↑
		піперидиній	↑↑	↑↑
		Mg ²⁺	↑↑↑	↑↑
	NH ₄ ⁺	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑	
	метил	Zn ²⁺	↑↑↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑↑
		Na ⁺	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑
		↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑	

Примітка. *Знаком «↑» позначено зростання активності відносно замінників відповідної структури.

($P = 0,006$), зменшувала кількість відвідувань темного рукава в 0,89 разу ($P > 0,05$) та зменшувала тривалість знаходження в темному рукаві в 1,5 разу ($P = 0,001$).

Магнієва сіль (ГКП-239) 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти ($P < 0,001$) та діетаноламонієва сіль (ГКП-235) солей похідних 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти ($P < 0,001$) знижували тривалість перебування в темному рукаві в 5,65 разу.

Відомо, що анксиолітичний ефект бензодіазепінових транквілізаторів, а також етилового спирту зумовлений їх взаємодією з ГАМК-А рецепторами. Результатом їхнього стимулюючого впливу є збільшення потоку іонів хлору в клітину, що призводить гіперполяризації мембран нейронів, модуляції функцій нейронних сіток та нормалізації нейромедіального обміну в структурах головного мозку при їх порушенні [2].

Можна припустити, що анксиолітичний ефект досліджуваної солі ГКП-235 реалізується за наявності в молекулі катіона діетаноламонію саме за вищевказаним механізмом.

За результатами проведених досліджень та з урахуванням кількості відвідувань та тривалості знаходження дослідних тварин на фоні дії похідних 1,2,4-тріазолу можна виявити деякі закономірності відносно залежності досліджуваної фармакологічної дії від хімічної будови досліджуваних сполук (табл. 3).

Висновки

1. За тестування анксиолітичної активності на щурах встановлено, що найактивнішою серед досліджуваних сполук є діетаноламонієва сіль 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти, яка збільшувала перебування в освітленому рукаві в 2,07 разу ($P < 0,001$) без збільшення загального числа заходів до даного рукава (у 0,90 разу менше, ніж у контрольній групі).
2. Катіон діетаноламонію та метильний радикал за атомом N₄ у структурі 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1H-пурин-7(6H)-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти визначає наявність анксиолітичних властивостей сполуки.

1. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин. – М.: ИИА Ремедиум, 2000. – С. 126–130.
2. Калинина Т. С. Интероцептивные эффекты психотропных препаратов: дис. ... док. биол. наук / Т. С. Калинина. – Москва, 2008. – 360 с.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под ред. А. Г. Гилмана. – М.: Практика, 2006. – 1850 с.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – [2 изд.], перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Metaplasticity of amygdalar responses to the stress hormone corticosterone / H. Karst, S. Berger, G. Erdmann [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2010. – V. 107, № 32. – P. 14449–14454.
7. Pharmacoepidemiology of benzodiazepine and sedative-hypnotic use in a Canadian general population cohort during 12 years of follow-up / S. B. Patten, J. V. Williams, D. H. Lavorato [et al.] // Can. J. Psychiatry. – 2010. – V. 55, № 12. – P. 792–799.
8. Pellow S. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat / S. Pellow, P. Chopin, S. E. File, M. Briley // Journal of Neuroscience Methods. – 1985. – V. 14. – P. 149–167.
9. Snell L. D. Novel structure having antagonist actions at both the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor and neuronal voltage-sensitive sodium channels: biochemical, electrophysiological, and behavioral characterization / Snell L. D., Claffey D. J., Ruth J. A. [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – V. 292. – P. 215–227.

Е. С. Пругло, А. С. Гоцуля, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш
Анксиолитическая активность солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1H-пурин-7(6H)-ил)метил-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот

Проведено исследование анксиолитической активности солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1H-пурин-7(6H)-ил)метил-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот. Выявлены наиболее активные соединения и установлены некоторые закономерности взаимосвязи «структура – действие».

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, анксиолитическая активность

Ye. S. Pruglo, A. S. Gotsulya, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh
The anxiolytic activity of 2-((5-((1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-purin-7(6H)-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid salts

The study of the anxiolytic activity of 2-((5-((1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-purin-7(6H)-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid salts was conducted. There were revealed some regularities as to the relationship «structure – action».

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, anxiolytic activity

Надійшла: 13.06.2013 р.

Контактна особа: Панасенко О. І., доктор фарм. наук, професор, кафедра токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Електронна пошта: andrey_goculya@mail.ru