

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКСАМОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДА С ЭТАМИНАЛ-НАТРИЕМ И АНАЛЕПТИКАМИ

А.В. Матвийчук, Б.А. Самура, В.А. Николаев,
О.Н. Кириченко

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Введение

Важной проблемой фармакологии создание новых лекарственных препаратов, оказывающих регулирующее влияние на функциональное состояние центральной нервной системы. По современным представлениям свойства нейротропных препаратов обусловлены их общими нейрохимическими механизмами действия, заключающимися в способности избирательно блокировать рецепторы различных отделов головного мозга [1, 9].

Несмотря на эффективность антипсихотических средств, клинические данные свидетельствуют о проявлении побочных эффектов: нарушение сердечного ритма, сонливость, утомляемость, нарушение концентрации внимания, аменорея, недержание мочи, увеличение массы тела, формирование хронической гипергликемии и опасность манифестации сахарного диабета [5, 12, 13].

Основным источником получения новых препаратов является целенаправленный синтез новых веществ. Перспективным направлением в плане поиска фармакологически активных веществ влияющих на деятельность нервной системы являются исследования в области производных щавелевой кислоты и продуктов ее превращения [2, 3, 7].

Производные щавелевой, оксаминовой и оксаниловой кислот широко применяются при создании новых лекарственных препаратов, так как являются универсальными носителями биологически активных структур [9, 10]. В этих группах найдены вещества с широким спектром действия, однако анализ данных литературы показал, что оксамоильные производные

сульфаниламида как в химическом так и фармакологическом отношении изучены недостаточно [11].

В связи с этим интерес представляет исследование нейротропной активности синтезированных производных сульфаниламида с оксамоильными заместителями.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0198U007008).

Целью работы было исследование взаимодействия оксамоильные производные сульфаниламида с барбитуратами и аналептиками.

Материалы методы исследования

Изучение взаимодействия оксамоильных производных сульфаниламида с барбитуратами проведено на белых крысах линии Вистар массой 135-170 г. Контрольным группам животных внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий, в дозе 30 мг/кг и продолжительность сна этой группы крыс принимали за 100%. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 0,02 ЛД₅₀. Спустя 30 минут крысам внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий, в дозе 30 мг/кг. О продолжительности барбитурового сна судили по времени в течение которого крысы находились в боковом положении [4].

Изучение антиконвульсивной активности оксамоильных производных сульфаниламида проведено по тесту взаимодействия с аналептиками. В качестве судорожных моделей были использованы судороги вызываемые подкожным введением коразола в дозе 100 мг/кг, кордиамина - 300 мг/кг. Регистрировали время появления судорожного припадка: первого вздрагивания, возникновения приступа клонических судорог и их продолжительность. Опыты выполнены на интактных белых крысах линии Вистар массой 130-180 г. Исследуемые вещества вводили внутривенно за 30 минут до подкожного введения аналептиков. Критерием оценки антиконвульсивной активности служило изменения времени наступления истинных судорог и их

продолжительности [4, 6]. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС о вопросе защиты позвоночных животных, которых используют при проведении экспериментальных исследований.

Данные экспериментальных исследований обрабатывали с использованием программного обеспечения "Windows-2000", и электронных таблиц Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ представленных данных показывает (табл.1), что большинство замещенных амидов аренсульфонилноксаминовых кислот (соед. 2.12-2.39) потенцирует снотворное действие этаминал-натрия. Так, замещенные амиды аренсульфонилноксаминовой кислоты проявляют синергизм к действию этаминал-натрия, увеличивая длительность сна на 25 - 122,8%. Наибольшее депримирующее действие оказывает соед.2.24, которое содержит 3,5-дибром-4-аминофенильный и β -карбоксамильный заместители в молекуле амида аренсульфонилноксаминовой кислоты. Соединение 2.24 увеличивает наркотический сон на 122,8% ($p < 0,01$). Замена 3,5-дибром-4-аминофенильного (соед.2.24) заместителя на 3,5-дихлор-4-аминофенильный (соед.2.23), 3,5-дихлор-4-аминофенильный (соед.2.22), 4-аминофенильный (соед.2.21) радикала приводит уменьшению депримирующей активности.

В ряду замещенных 4-(R-бензамидо)-бензолсульфонилноксамидов (соед. 2.40-2.55) выявлены соединения 2.40-2.45 и 2.50, которые уменьшают снотворное действие этаминал-натрия на 4,9-16,6%, проявляя антагонизм к действию барбитуратов. Другие соединения (2.46-2.49 и 2.51-2.55) потенцируют действие барбитуратов, статистически достоверно увеличивая продолжительность этаминал-натриевого сна на 36,6-106,7% ($p < 0,05$).

Среди N-бутиламидов 4-(аренсульфамидо)-бензолсульфонилноксаминовых кислот (соед.2.58-2.60) и метиловых эфиров 4-N-R-сульфамидоноксаминовых кислот (соед.2.63-2.67) все вещества удлиняют наркотический сон на 5,4-73,3%.

Большинство амидов 4-(метокеалиламино)-бензолсульфонилноксаминовой кислоты (соед.3.4-3.15) оказывают депримирующее действие, увеличивая продолжительность наркотического

Таблица 1

Влияние оксамоильных замещенных сульфаниламида на продолжительность этаминал-натриевого сна у белых крыс линии Вистар (n = 7)

Соединение №	Доза, мг/кг	Продолжительность сна		Соединение №	Доза, мг/кг	Продолжительность сна	
		M ± m, мин.	% к контролю			M ± m, мин.	% к контролю
2.12	20,3	112,5±7,2	129,5	2.58	29,8	138,9±8,3*	159,8
2.13	19,7	125,7±5,4*	144,6	2.59	25,0	150,6±8,3*	173,3
2.14	19,5	131,4±6,5*	151,2	2.60	43,7	141,9±9,2*	163,2
2.15	17,6	108,7±4,1	125,0	2.63	21,7	91,6±7,1	105,4
2.16	17,5	114,5±5,2	131,7	2.64	20,6	94,4±8,2	108,9
2.17	15,8	142,4±6,7*	163,8	2.65	19,3	109,5±9,3	126,0
2.18	15,3	102,7±4,4	118,2	2.66	25,0	111,8±9,8	128,6
2.19	14,2	97,4±5,1	112,1	2.67	27,0	126,5±11,3*	145,5
2.20	13,7	152,8±6,1*	175,8	3.4	38,6	144,2±8,5*	165,9
2.21	105,3	122,5±6,9	140,9	3.5	42,5	126,7±7,1*	145,4
2.22	105,0	177,2±7,2**	204,1	3.6	41,3	64,5±5,2*	74,2
2.23	75,8	184,4±6,5**	212,2	3.7	43,9	128,7±3,3*	148,1
2.24	75,5	193,7±8,4**	222,8	3.8	47,5	136,9±4,7*	157,5
2.28	43,5	116,8±4,7	134,4	3.9	32,8	163,1±5,9*	187,8
2.31	44,8	137,5±7,9*	158,2	3.10	32,3	150,5±8,4*	173,2
2.32	44,3	140,1±9,5*	161,2	3.11	25,1	168,7±12,2*	194,1
2.33	10,7	91,4±8,3	105,1	3.12	21,6	180,5±10,5**	207,7
2.34	10,2	105,6±6,1	121,5	3.13	17,8	173,4±11,9*	199,5
2.37	8,5	114,7±9,3	131,9	3.14	16,2	154,5±8,3*	177,8
2.38	8,0	128,5±8,4*	147,8	3.15	41,7	123,5±7,7*	142,1
2.39	24,2	133,7±7,2*	153,8	3.17	76,7	148,7±9,5*	171,1
2.40	86,2	79,4±3,7	91,3	3.18	75,0	78,1±6,8	89,8
2.41	74,7	72,5±4,1	83,4	3.19	86,6	97,4±4,9	112,1
2.42	69,2	75,7±3,9	87,1	3.20	78,2	105,8±3,7	121,7
2.43	77,0	81,5±4,5	93,7	3.21	76,0	137,7±8,4*	158,4
2.44	80,6	82,7±5,3	95,1	3.22	81,0	159,4±7,3*	183,1
2.45	78,4	78,2±4,3	89,9	3.24	78,6	129,8±8,1*	149,4
2.46	43,9	118,7±4,5*	136,6	3.25	238,2	159,4±6,5*	183,4
2.47	45,8	121,9±5,8*	140,2	3.26	270,0	168,1±8,1*	193,4
2.48	56,0	135,1±6,3*	155,5	3.27	247,3	80,7±6,2	92,8
2.49	44,7	146,1±5,4*	168,1	3.28	227,6	82,0±5,6	94,4
2.50	45,5	74,1±3,6	85,2	3.29	181,0	117,9±6,1*	135,6
2.51	46,0	157,2±6,7*	180,8	3.30	156,0	141,5±10,2*	162,8
2.52	37,3	164,5±8,2*	189,3	3.35	86,8	107,2±11,5*	123,3
2.53	35,8	170,6±7,6*	196,4	Аминазин	5,0	147,5±6,3*	169,7
2.54	37,3	175,4±8,1*	201,8	Кофеин	10,0	44,7±5,1*	51,4
2.55	36,5	179,7±6,6*	206,7	контроль	-	86,9±7,2	100

Примечание: * и ** - достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно, по сравнению с контролем.

сна на 42,1-107,7% ($p < 0,05$). Антагонизм по отношению к барбитуратам проявляет соедин.3.6, которое уменьшает продолжительность наркотического действия на 25,8% ($p < 0,05$).

Синергизм по отношению к этаминал-натрию проявляют также большинство 4-(N-R-оксамидосульфонил)-оксанилатов 1-адамантиламмония (соед.3.17-3.22) и амиды 4-(N-R-оксамидосульфонил)-оксаниловой кислоты, (3.24-3.26, 3.29, 3.30 и 3.35), которые увеличивают действие барбитуратов на 12,1-62,8%. Соединения 3.27 и 3.28 проявили синергизм к снотворному действию этаминал-натрия. Таким образом, синтезированные вещества оказывают депримирующее действие, а некоторые проявляют антагонизм, уменьшая снотворное действие барбитуратов, но по активности уступают кофеину.

Исследование антиконвульсивной активности оксамоильных производных сульфаниламида показало, что среди исследованных синтетических веществ, выявлены соединения обладающие антиконвульсивной активностью (табл.2).

Таблица 2

Взаимодействие оксамоильных замещенных сульфаниламида с аналептиками (n = 5)

Соединение	Доза, мг/кг	Тяжесть судорог	
		Коразол (80 мг/кг)	Кордамин (300 мг/кг)
2.21	105,3	-	+
2.22	105,0	+	+
2.23	75,8	++	+
2.24	75,5	++	+++
2.41	74,4	--	---
2.42	69,2	--	--
2.55	36,5	++	+
3.9	32,8	+	+
3.11	25,1	+	+
3.12	21,6	++	+
3.13	17,8	+	+
3.22	81,0	+	-
3.25	238,3	+	+
3.27	247,3	-	-
3.29	117,9	-	+
3.30	156,0	+	++
3.31	86,8	++	++
Дифенин	10,0	++++	++++
Фенобарбитал	10,0	+++	+++

Примечания: - отсутствие противосудорожного действия, + слабый защитный эффект, ++ противосудорожное действие, +++ выраженное

противосудорожное действие, ++++ полная защита от судорог, -- выраженные клонико-тонические судороги с падением животных на бок и четкой фазой тонической экстензии, --- клонико-тонические судороги с летальным исходом.

Так, соединение, содержащее 3,5-дибром-4-аминофенильный (2.24), циклогексильный (3.30) и изобутильный (3.31) заместители, проявляют противосудорожное действие. Слабый защитный антиконвульсивный эффект оказывают соединения 2.22, 2.23, 3.9, 3.11, 3.13 и 3.25. Соединения 2.41 и 2.42 проявляют синергизм к аналептикам и вызывают выраженные клонико-тонические судороги с падением животных на бок и четкой фазой тонической экстензии с последующей гибелью животных.

Выводы

1. Наиболее выраженный депримирующий эффект с барбитуратами проявило соединение 2.24, которое потенцирует действие этаминал-натрия на 122,8% и обладает противосудорожной активностью.

2. Оксамоильные производные сульфаниламида, являются перспективной группой для поиска соединений влияющих на функциональное состояние нервной системы и отбора активных для дальнейшего доклинического изучения.

Литература

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств : Практическое справочное руководство / Арана Д. : пер. с англ. - М.: Бином, 2004. - 415 с.

2. Банный И.П. Синтез и биологическая активность производных гетерилоксаминовых кислот / И.П.Банный, Б.А.Самура, Е.А.Муляр // Лекарства - человеку [Междун. сб. науч. трудов VIII науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лек. средств, 11-12 нояб. 1998 г.]- Т.8.- Вильнюс, 1998.- С. 3-4.

3. Взаимодействие производных N-R-замещенных амидов аренсульфонилксаминовых кислот с аналептиками и барбитуратами / О.Н.Литвинова, Б.А.Самура, Ю.Ф.Крылов, А.Г.Муляр // Оптимизация создания лек. препаратов.

сб. тр. науч.-практ. семинара по созданию и апробации новых лек. средств.-Т.10.- Белгород, 1999.- С.153-160.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001. - 528 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. - [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.

6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М., 2000. - 352 с.

7. Синтез и биологическая активность R-бензолсульфогидразидов 4-сульфамилбензилоксаминовой кислоты / И.П.Баньний, Б.А.Самура, О.А.Евтифеева [и др.] // Лекарства - человеку : матер. междунар. науч.-практ. конф. - Харьков, 2000. - Т.13, № 1. - С. 10.

8. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association / X.D.Mou, Z.J.Zhang, X.R.Zhang [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2008. - Vol. 33, № 4. - P. 316-320.

9. 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.

10. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by chlorpromazine / M.Suwalsky, F.Villena, C.P.Sotomayor [et al.] // Biophys. Chem. - 2008. - Vol. 135, № 1-3. - P. 7-13.

11. Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat / T.Kakuda, A.Nozaawa, T.Unno [et al.] // Biosci Biotechnol Biochem. - 2000. - Vol. 64, № 2. - P. 287-293.

12. 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.

13. Kerr A. Photocopy contact allergic and phototoxic studies of chlorproethazine / A.Kerr, J.Woods, J.Ferguson //

Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. - 2008. - Vol. 24, № 1. - P. 11-15.

Резюме

Матвійчук А.В., Самура Б.А., Николаев В.А. Кириченко О.Н.
Взаимодействие оксамоильных производных сульфаниламида с этиминал-натрием и аналептиками.

Изучено влияние на нервную систему оксамоильных производных сульфаниламида по тесту взаимодействия с барбитуратами и аналептиками. Установлено, что наиболее выраженный депримирующий эффект оказало соединение 2.24, которое увеличивает продолжительность этиминал-натриевого сна у крыс на 122,8%, а также обладает антиконвульсивной активностью. Оксамоильные производные сульфаниламида являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе нейротропных препаратов.

Ключевые слова: оксамоильные производные сульфаниламида, депримирующая активность, антиконвульсивная активность.

Резюме

Матвійчук А.В., Самура Б.А., Николаев В.О. Кириченко О.М.
Взаємодія оксамоїльних похідних сульфаніламіду з етамінал-натрієм та аналептиками.

Вивчено вплив на нервову систему оксамоїльних похідних сульфаніламіду за тестом взаємодії з барбітуратами і аналептиками. Встановлено, що найбільш виражений депримируючий ефект виявила сполука 2.24, яка збільшує тривалість етамінал-натриевого сну у щурів на 122,8%, а також володіє антиконвульсивною активністю. Оксамоїльні похідні сульфаніламіду є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нейротропних препаратів.

Ключові слова: оксамоїльні похідні сульфаніламіду, депримируюча активність, антиконвульсивна активність.

Summary

Matviychuk A.V., Samura B.A., Nikolaev V.A. Kirichenko O.N.
Co-operating oxamoilic of sulfanilamidum derivates with etamynal sodium and analeptics.

Influence is studied on the nervous system oxamoilic of sulfanilamidum derivates on the test of co-operating with barbiturates and analeptics. It is set that the most expressed effect was rendered by compound 2.24, which increases duration of etamynal sodium sleep for rats on 122,8%, and also possesses anticonvulsive activity. Oxamoilic of sulfanilamidum derivates are the perspective group of organic compounds for the further leadthrough of synthesis and pharmacological reserch with the purpose of creation on their basis of neurotropic preparations.

Key word: oxamoilic of sulfanilamidum derivates, deprimic activity, anticonvulsive activity.

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