

Исследование психоактивности тиазан-содержащих фенацилтриазолий бромидов

Лазовая Олеся Сергеевна, Волкова Елизавета Викторовна

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Научный(-е) руководитель(-и) – доктор медицинских наук, профессор Никитина Ирина Леонидовна, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Введение

Психические и поведенческие расстройства составляют значительную долю глобального бремени болезней, однако, только меньшая часть лиц, страдающих подобными расстройствами, имеет возможность получить необходимое лечение, при этом в трети случаев оно не эффективно, в связи с чем, поиск молекул с психотропной активностью с целью разработки новых препаратов является актуальной задачей фармакологии и медицины. Для этого мы исследовали группу новых тиазан-содержащих молекул фенацилтриазолий бромидов, впервые синтезированных кафедрой фармацевтической химии БГМУ.

Цель исследования

Исследование безопасности и психоактивности экспериментальных молекул, принадлежащих классу тиазан-содержащих фенацилтриазолий бромидов (Л-512, Л-521, Л-524, Л-525, Л-526).

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на неинбредных самцах мышей и крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария. Для оценки первичной психотропной активности эффект соединений изучали с помощью стандартных валидизированных фармакологических тестов: «открытое поле» (ОП), «принудительное плавание» (ПП), «подвешивание за хвост» (ПХ), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Соединения вводили в дозах, эквивалентных флуоксетину 10 мг/кг в течение 14 дней внутрибрюшинно мышам и в течение 7 дней внутрибрюшинно крысам. В эксперименте участвовали интактные и стрессированные крысы (модель «Зоосоциальное взаимодействие») Механизм действия молекулы Л-512, показавшей наибольшую активность в скрининговых тестах, исследовали с помощью 5-окситриптофанового теста. Для определения токсикологической безопасности соединений применяли методику определения токсичности по W.B. Deichmann, G. A. le Blanc (1943) и программу OSIRIS Datawarrior. Статистическую обработку проводили в программе «Statistica 10.0».

Результаты

Среди изученных молекул антидепрессивный эффект на мышей оказывал Л-512, который проявлял тенденцию к снижению индекса депрессивности на 46% в тесте ПП. В тесте ОП Л-512 снижал вертикальную и горизонтальную двигательную активность, что говорит о наличии седативного эффекта. При 7-кратном введении крысам Л-512 в тесте ПП выражено снижал длительность иммобилизации на 41% ($p=0,064$) и достоверно увеличивал количество выскакиваний ($p=0,004$), как у интактных животных, так и на фоне стресса. В тесте ОП Л-512 показывает наличие седативного эффекта, снижая ориентировочно-исследовательскую активность и перемещения. В тесте ОТФ-гиперкинеза Л-512 не проявлял статистически значимого эффекта, как при использовании низкой, так и высокой доз. Поэтому можно сделать вывод об отсутствии влияния Л-512 на серотонинергическую передачу. Для всех молекул *in silico*, с помощью программы OSIRIS Datawarrior, спрогнозировано отсутствие токсических рисков и удовлетворительные фармакокинетические характеристики (соответствие «правилу пяти» Липинского).

Выводы

Л-512 проявляет антидепрессивные свойства при 7- и 14-кратном внутрибрюшинном введении крысам и мышам; снижает длительность иммобилизации, как у интактных, так и у стрессированных животных. Л-512 характеризуется отсутствием токсических рисков, что делает его перспективным для дальнейшего исследования. Механизм его антидепрессивного действия не связан с влиянием на серотонинергическую передачу.