

S-гетерилпроизводные тиокислот как перспективные антиоксиданты-нейропротекторы

Запорожский национальный университет, Запорожье, Украина

В последние десятилетия во всем мире с усилением стрессогенного влияния на организм человека наблюдается увеличение распространенности сосудистых заболеваний, в том числе и острых нарушений мозгового кровообращения. Ишемическое повреждение головного мозга сопровождается нарушением когнитивных, моторных, вербальных и других функций центральной нервной системы. Поэтому поиск средств для коррекции этих нарушений является актуальной задачей современной медицинской химии.

Целью данной работы было изучение антирадикальной и нейропротекторной активности S-гетерилпроизводных тиокислот (L-цистеина, N-ацетил-L-цистеина и других).

Исследование антирадикальной активности соединений проводили на модели аутоокисления адреналина в адrenoхром. Изучение влияния S-гетерилпроизводных тиокислот на эмоционально-поведенческие реакции при остром стрессе проводили на интактных белых взрослых мышцах в условиях стресс-модели «открытое поле» по стандартной методике. Изучение антидепрессивного действия соединений проводили на интактных белых взрослых мышцах в тесте Порсолта («тест отчаяния»), который воспроизводится путем вынужденного плавания подопытных животных.

Анализ результатов исследования антирадикального действия S-гетерилпроизводных тиокислот демонстрирует умеренную и слабую антирадикальную активность данных соединений. Среди них производные S-тетрагидроакридина: 3-(1,2,3,4-тетрагидро-7-метоксиакридин-9-илтио)пропионовая кислота, гидрохлорид 3-(1,2,3,4-тетрагидро-7-метоксиакридин-9-илтио)-2-гидроксипропионовой кислоты и натриевая соль S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)-L-цистеина показали активность 36%, 32% и 35%, соответственно.

При изучении эмоционально-поведенческих реакций животных после стрессорного воздействия в тесте «открытое поле» под влиянием не-

которых исследованных S-гетерилзамещенных L-цистеина наблюдалось снижение горизонтальной двигательной активности в 1,4-17 раз и угнетение вертикальной двигательной активности в 1,5-16 раз, что указывает на седативное действие данных соединений. Анализируя зависимость биологического действия от химической структуры исследованных соединений, можно отметить, что наиболее сильно на двигательную активность животных влияют S-производные пиридина. По классическим понятиям снижение показателя двигательной активности указывает на уменьшение стрессированности животных, и, вероятно, на уменьшение общего беспокойного состояния – страха. Поведенческий тест «открытое поле» относится к тестам с наименьшей степенью проявления стресса у животных, поэтому можно считать S-гетерилпроизводные тиокислот способными изменять психофизиологическое состояние организма и оказывать седативное действие.

Данный вывод подтверждается результатами изучения антидепрессивного действия исследуемых соединений в тесте Порсолта, в котором моделируется состояние поведенческого отчаяния с модификацией двигательной и эмоциональной активности, и который позволяет выявить 90% антидепрессантов с любым механизмом действия. Данный тест относится к тестам с сильной степенью проявления стресса у подопытных животных.

Результаты, полученные на этой стресс-модели, указывают на наличие у некоторых исследованных S-гетерилзамещенных L-цистеина значительного антидепрессивного действия, что проявляется в уменьшении времени пассивного плавания в 1,3-2,1 раза и увеличении времени наступления первого «зависания» в 1,1-1,3 раза. Наибольшую активность показали S-(пиридин-4-ил)-N-сукциноил-L-цистеин и динатриевая соль 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты, что, вероятно, связано со значительной антиоксидантной активностью фармакофора (янтарной кислоты) и структурной схожестью S-производных пиридина с витамином B₆, который принимает участие в синтезе серотонина и поддерживает антирадикальные свойства многих антиоксидантов.

Таким образом, S-гетерилпроизводные тиокислот, обладая антирадикальной и церебропротекторной активностью, могут стать перспективной базой для создания на их основе новых эффективных антиоксидантов-нейропротекторов.