

Д/р
12396

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВ

Біологічний факультет

Кафедра фізіології людини і тварини

Дипломна робота

бакалавра

на тему: «Вивчення антидепресивних властивостей нових

похідних нафталімідо(алкіл)піперазину»

**(Studing of the antidepressive properties of new derivatives
naftalimido(alkyl)piperazine)**

Виконала: студентка денної форми

навчання напряму підготовки

6.040102 Біологія

Никитюк Валерія Олегівна

Керівник: доц. Сьомік Л. І.

Рецензент: доц. Гудзенко Т. В.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ 13 від «20» 05. 2016р.

Захищено на засіданні ЕК № 2

Протокол № 97 від «14» 06.2016р.

Оцінка Відмінно A 1 92

Завідувач кафедри

Карпов Л.М.

(прізвище та ініціали)

Голова ЕК

Карпов Л.М.

(підпис)

Карпов Л.М.

(прізвище та ініціали)

Одеса – 2016

779573

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота виконана на базі відділу "Медичної хімії" Фізико-хімічного інституту ім. А. В. Богатського НАН України.

Проведено дослідження анксиолітичної активності нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину в дослідах *in vivo* на щурах при використанні методик "Конфліктної ситуації" та "Відкритого поля", що дозволило вивчити вплив структури на анксиолітичну активність у ряді нових синтезованих сполук, які володіють буспіроноподібною дією.

Проведено дослідження антидепресивної активності 13 похідних нафталімідо(алкіл)піперазину в дослідах *in vivo* на мишах на моделі форсованого плавання Порсолта. Встановлена гостра токсичність (LD_{50}) за методом Літчфілда-Уілкоксона.

Робота представлена на 41 сторінках, містить 4 таблиці, 16 рисунків і список використаних літературних джерел містить 27 джерел. Наведено посилання на 27 джерел літератури (10 кирилицею та 17 латиницею).

Консультантом при виконанні наукових досліджень у ФХІ ім. А. В. Богатського НАН України була к. б. н. Замкова А. В.

Ключові слова: антидепресивні властивості, похідні арилпіперазину, методика форсованого плавання Порсолта.

SUMMARY

The qualifying work is devoted at the department "Medical Chemistry" Physical-Chemical Institute named A.V. Bogatsky of the NAS of Ukraine. The research of the establishment of anxiolytic activity of new derivatives

naftalimido(alkyl)piperazine in experiments *in vivo* in rats by the methods of "conflict situation" and "open field" which allowed to study the structure influence on the anxiolytic activity in the range of new synthesized compounds which own of buspirone action. The research of the establishment of antidepressive activity of 13 derivatives of naftalimido(alkyl)piperazine in experiments *in vivo* on mice on the model of the Porsolt forced swimming test. It is Installed acute toxicity (LD_{50}) by the method of Litchfield-Wilcoxon. The work is presented on 41 pages, contains 4 tables, 15 figures and a list of used references contains 27 sources. It provides links to 27 references (10 cyrillic and 17 latinic).

Consultant in the research at Physical-Chemical Institute named A.V. Bogatsky of the NAS of Ukraine was C.B.S. Zamkova A.V.

Key words: antidepressive properties, derivatives of arylpiperazine, Porsolt forced swimming test.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Етіологія тривожних станів.....	7
1.2. Речовини, що впливають на серотонінергічну систему.....	9
1.3. Роль структури речовин у патогенезі тривоги.....	11
1.4. Генезис депресії.....	13
1.5. Незворотні інгібітори MAO.....	14
1.6. Інгібітори невивіркового нейронального захвату адреналіну.....	19
2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
2.1. Матеріали та методи.....	21
2.1.1. Методика "Конфліктної ситуації"	22
2.1.2. Методика «Відкрите поле».....	22
2.1.3. Методика форсованого плавання Порсолта.....	23
2.1.4. Методика визначення гострої токсичності (LD ₅₀) Літчфілда-Уілкоксона.....	23
2.1.5. Статистична обробка.....	23
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	24
3.1. Встановлення анксиолітичної активності у ряді похідних нафталімідо(алкіл)піперазинів на моделі “Конфліктна ситуація”.....	24
3.2. Вивчення седативних ефектів нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазинів на моделі “Відкрите поле”.....	28
3.3. Встановлення антидепресивної активності в ряду похідних нафталімідо(алкіл)піперазину на моделі форсованого плавання Порсолта.....	31
3.4. Встановлення гострої токсичності у ряду похідних нафталімідо(алкіл)піперазину.....	35

УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	37
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ЦИТОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	39

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

5HT –	5-гідроксітриптамін (серотонін);
5HT _{1A} –	серотонінові рецептори підтипу 1A;
5HT ₂ –	серотонінові рецептори підтипу 2A;
ЦНС –	центральна нервова система.
ГАМК –	гамааміномасляна кислота
МАО –	Моноаміноксидаза

ВСТУП

В наш час приділяється особлива увага проблемі депресій. В основі підвищеної уваги в даній проблемі існують фактори: суїцидальний ризик, підвищена чутливість до захворюваності соматичною патологією або важкості клінічної течії вже існуючих захворювань. До цих факторів також відноситься різке зниження якості життя хворих з депресіями, вагоме порушення їх здатності до соціальної адаптації і виконання трудових функцій, що, враховуючи частоту даної патології, неухильно впливає на стан суспільства в цілому [13]. З точки зору клінічної симптоматології, депресивних станів, в основу яких закладено переважно дефіцит серотоніну, характеризуються достатнім поліморфізмом: виражена психомоторна ретардація, адинамія, в той же час не рідко взаємодіє з наявністю вагомого тривожно-помислевого компоненту, фобічними і панічними розладами. Саме подібний тип депресивних розладів найбільш важко переноситься хворими і частіше інших є причиною самогубних спроб.

Буспірон та його аналоги викликають великий інтерес через наявність у них анксиолітичної дії. Ці препарати широко застосовуються для лікування нервових розладів різної етіології, нав'язливих та депресивних станів. Але у нього є побічні дії такі як нудота, сухість у роті, закріп та ін.

В сучасній клінічній практиці широке застосування знаходить трициклічний антидепресант 1-го покоління – *амітриптилін*. Його активним метаболітом являється нортриптилін []. Він використовується при депресивних и тривожних станах, а також пацієнтами, яким необхідно призначення анксиолітиків, але існує небезпека залежності від ліків бенздіазепінового ряду. Амітриптилін є антидепресантом із седативною дією, в більшій мірі, він рекомендований збудженим хворим, при прийнятті на ніч вони діють як снодійні засоби. Однак, у цього препарату є побічні дії, такі як сухість у роті, порушення зору, закріп, затримка сечі, тахікардія. Препарат протипоказано призначати при захворюваннях серця. Через що його застосування повинно бути обережним.

В зв'язку з цим виникає необхідність пошуку нових антидепресивних засобів, з меншими побічними діями та протипоказаннями.

Метою даної кваліфікаційної роботи явилось вивчення антидепресивної активності у ряду сполук нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину.

Для досягнення вказаної мети вирішували такі задачі:

1. Визначити анксиолітичну активність у ряді сполук нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину в дослідках *in vivo* на щурах на моделі конфліктної ситуації.

2. Вивчити седативні ефекти нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазинів в дослідках *in vivo* на щурах на моделі "Відкрите поле".

3. Вивчити антидепресивну активність у ряді сполук нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину в дослідках *in vivo* на мишах на моделі форсованого плавання Порсолта.

4. Вивчити гостру токсичність (LD_{50}) за методом Літчфілда - Уілкоксона у ряді нових сполук похідних нафталімідо(алкіл)піперазину в дослідках *in vivo* на мишах.

Об'єкт дослідження - пошук нових препаратів для лікування нервових розладів різної етіології.

Предмет дослідження - антидепресивна властивість нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину в дослідках *in vivo* на моделях форсованого плавання Порсолта, «Конфліктна ситуація», та «Відкрите поле».

Раніше в ПНДЛ №5 ОНУ ім. І. І. Мечнікова к.х.н. доцентом Соболевою С. Г. були синтезовані різноманітні аналоги буспірону – похідні арил(гетарил)піперазину.

Узагальнення

Було вивчено 13 нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину, які містять залишок нафталевої кислоти, в якості імідної частини, і в фенілпіперазиновій частині атом хлору в різноманітних положеннях.

По результатам вивчення було виявлено 4 сполуки, які мають найбільш виражену антидепресивну активність. Найбільш активною виявилась сполука VII з нітро-групою в пара положенні фенілпіперазиновій частині молекули. Час іммобілізації на рівні амітриптиліну. Також при вивченні седативної активності нових похідних 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину, було встановлено, що сполуки, які не містять замісників у арилпіперазиновій та нафталімідній частинах молекули, такі як сполуки 1 та 2, що проявили рухову активність у 10 разів нижчу, у порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 2).

Фармакологічні властивості антидепресантів клінічно можуть проявлятися у вигляді терапевтичного ефекту та небажаних побічних ефектів. Блокада зворотнього захоплення серотоніну, окрім послаблення стрижневої депресивної симптоматики, посилює контроль за obsесивно-компульсивними діями, пригнічує агресивну поведінку та аутоагресивну поведінку [23]. У психічній сфері при застосуванні антидепресантів, інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (флуоксетин, флувоксамін, циталопрен) у малих дозах, може призводити до тимчасового посилення ажитації та безсоння. При більш тривалому застосуванні, навпаки викликає чітку анксиолітичну дію та покращує якість сну без гіпнотичного ефекту, а також послаблює тягу до алкоголю та інших токсикоманічних агентів [15].

ВИСНОВКИ

1. Всі вивчені нові заміщені похідні нафталімідо(алкіл)піперазину проявляють виразні антидепресивні властивості. Найвищу антидепресивну активність проявила сполука VII, яка містить нітрогрупу в *пара*-положенні фенілпіперазинового кільця (час імобілізації на рівні амітриптиліну).

2. У ряду нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину анкіолітична активність залежить від наявності замісника у арилпіперазиновій частині молекули та довжини вуглеводневого лінкеру. Найбільш оптимальна довжина вуглеводневого лінкеру, для вивчених похідних нафталімідо(алкіл)піперазинів, складає $n = 4$. Сполука, що містить атом хлору в *орто*-положенні з довжиною метиленового лінкера $n = 4$ (сполука 2) проявляє найбільш виражену анкіолітичну активність на рівні препарату порівняння буспірону.

3. При вивченні седативної активності нових похідних 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину, встановлено, що сполуки, які не містять замісників у арилпіперазиновій та нафталімідній частинах молекули, усі 13 сполук володіють виразним седативним ефектом, причому у сполук 1 та 2 рухова активність у 10 разів нижче, ніж у контрольній групі тварин (табл. 2). Введення атома хлору у *орто*-положення арилпіперазинового кільця у сполуки 4, у якої поліметиленовий лінкер складається з трьох метиленових атомів, не змінює рухову активність тварин у порівнянні з контрольною групою (табл. 2).

4. Встановлено, що всі заміщені похідні арил(гетарил)піперазину являються низькотоксичними, т. як їх $LD_{50} > 500 \text{ мг/кг}$. Досліджені сполуки можна віднести до низькотоксичних речовин у класифікації К.К. Сидорова [6].

СПИСОК ЦИТОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Андронати С. А. , А. С. Яворский, В. М. Чепелев и др. Механизмы действия анксиолитических противосудорожных и снотворных средств // – 1985.- К.: Наук. думка, – С. 256
2. Андронати С. А. , Авруцкий Г. Я. , Богатский А. В. Феназепам. и др // 1982 – К: Наук. думка,. – С. 142.
3. Воронина Т. А. , Вихляев Ю. И. , Неробкова Л. Н. и др. Характеристика фармакологических свойств феназепама. К.:Наук. Думка.- 1982. С. 146 – 150.
4. Жердев В. П. , Воронина Т. А. , Экономов А. Л. , Мартынова Л. А. Новые подходы к лечению тревоги. //Фармакол. и токсикол. – 1985. - №6. – С. 67-70.
5. Лапин И. П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики. // Эксперимент. и клин. Фармакол. – 1993.- т 63, №3. С. 58-62.
6. Лоуренс Д. Р. , Бенитт П. Н. Фармакологический скрининг веществ с буспириноподобным действием. // Клиническая фармакология.- Т. 2, М.:Медицина, 1993. С. 346 – 347.
7. Машковский М. Д., Лекарственные средства. // Медицина. – 1997.- Т. 1, №2. – С. 83.
8. Сидоров К. К - О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения.—. Токсикология новых промышленных веществ: вып. 13.- Москва.- 1973. - С. 47—51.
8. Лоуренс Д. Р. , Бенитт П. Н. Фармакологический скрининг веществ с буспириноподобным действием. // Клиническая фармакология.- Т. 2, М.:Медицина, 1993. С. 346 – 347.
9. Хвостатеядро. АрушанянЭ. Б. , ОтеллинВ. А. //Л.: Наука, 1976.
10. Яп. заявка 3232864, (1991), РЖХим. СугихараХ. , НисикаваК. , 1993. С.17
11. 5-(Piperidin-2-yl)- and 5(Homopiperidin-2-yl)-1,4-benzodiazepines, High-Affinity, Basic Ligands for the Cholecystokinm-B-Receptor. Castro J. L. ,

- Broughton H. B. , Russel M. G. N. et al. // J. Med. Chem. - 1997, v. 40. - P. 2491-2501
12. 5-HT_{1A} Receptors Agonists. Pierson M. , Comstock J. M. , Simmons R. D. et al. // J. Med. Chem. - 2000, v. 43. -P. 2350-2355
 13. Analysis of Variation and Complexity in L-365,260. Competition Curves Radioligand Binding Assays. Harper E. A. Roberts S. P. , Shankley N. P. et al. // Br. J. Pharmacol. - 1996, Vol. 39. P. 5236-5245.
 14. Antianxiety drugs in the aged. Petrie W. M, Ban T. A. // Ed. by Burrows G. D. , Norman T. R. , B. Davies Drugs in psychiatry vol. 2 Antianxiety agents, 2004. - 143, P. 57.
 15. Controlled Modification of Acidity in Cholecystokinin - B Receptor Antagonists: N - (1,4-Benzodiazepin-3-yl)-N'-[3-(tetrazol-5-yl)phenyl]ureas. Jose L. Richard G. Ball, Howard B. Broughton et al. // J. Med. Chem. 1996,49,p. 842-849.
 16. Dose-dependent influence of buspirone in forced swimming test. Redrobe J. P. // Psychopharmacol. , 1998. - 138, P. 219 – 198.
 17. Essential psychopharmacology: Neurosciences a clinical application. Stahl A. , Stephen M. // Cambridge Univ. Press, 1996. - P. 379.
 18. Glennon R. A. , Naiman N. A A New Potent Inhibitors of 5-HT_{1A} Receptor // J. Med. Chem. - Vol. 31, № 10, p. 1968 – 1971.
 19. Methods for Drug Discovery; of Potent, Selective Effective, Serotonin Antagonists. Hibert M. F. , Gittos M. , Middlemiss D. , et al. J. Med. Chem. , 31, pp. 1087 – 1093 (1988).
 20. New antagonists 5-HT_{1A} Receptors. Valverde O. , Maldonado R. , Fournier-Zaluski M. C. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1994, v. 270. - P. 77-88
 21. New aspects in serotonin receptors research. Natorojan P. N. , Chew S. T. // Canadian Journal of Pharm. Sci. , 8, (2), pp. 61 - 63 (1973).
 22. New derivatives with anxiolytic properties. Simon K, Artmann G. H. // Neuropharmacology, 2010. - 12: 379, P. 207.

23. Pharmacodynamics of buspirone. Lamberg T. S. Bock et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. , 1998. - 54, P. 761 – 766.
24. Pharmacological Profile of (R)-1-[2,3-Dihydro-1-(2-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea, a new Potent and Selective Serotonin 5-HT Receptor Antagonist in vitro and in vivo. Nishida A., Miyata K. , Tsutsumi R. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1994, Vol. 269. - P. 725-731.
25. Potent Inhibitors of 5-HT_{1A} Receptor. Glasser W. et al. // Drug. Future - 1988. - Vol. 13, №. 5. - P. 429 – 439.
26. Potent Inhibitors of Anxiety A Proposal on the Nature of the Binding Interaction between the Asp-Carboxylate of RGD_X Mimetics Starke K, Altmann KP. // Neuropharmacol. - Vol. 12, p. 1973, P. 47.
27. Serotonin and psychiatric disorders. A key to new therapeutic approaches. Costall B, Naylor RJ. // Arzneimittel-Forsch, 1991. - 42 (2A): 246, P. 9.

