

УДК 615.076.9; 615.214.32

© Г.Г. Гайсина, И.Л. Никитина, 2020

Г.Г. Гайсина, И.Л. Никитина

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАПАЗОНА ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ НОВОГО
ПРОИЗВОДНОГО 3-ЗАМЕЩЕННОГО ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа**

Цель: исследовать диапазон эффективных доз нового производного 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (лабораторный шифр Н-199/1), обладающего антидепрессивно – подобной активностью.

Материал и методы: в эксперименте определена острая токсичность (ЛД₅₀) Н-199/1 по методу J. Litchfield и F. Wilcoxon в модификации В.Б. Прозоровского при однократном внутривнутреннем введении мышам-самцам, которая составила 488,85 мг/кг (IV класс опасности – «малотоксичные вещества», классификация К.К. Сидорова). Для характеристики широты антидепрессивно-подобного эффекта Н-199/1 вводили 1 раз в сутки внутривнутренним введением в течение 14 дней неинбредным мышам-самцам в дозах 0,9, 2, 4,5, 10,1, 22,8 и 51,3 мг/кг, составляющих 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 и 1/9 от ЛД₅₀ соответственно.

Результаты и выводы: в тесте «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина Н-199/1 снижал индекс депрессивности на 17–27% по отношению к контролю в дозах 0,9–22,8 мг/кг и длительность иммобилизации на 37%, 56% и 32% в дозах 2, 10,1 и 22,8 мг/кг соответственно. Таким образом, при длительном внутривнутреннем введении мышам – самцам Н-199/1 в широком диапазоне доз (0,9–22,8 мг/кг) проявлял антидепрессивно-подобные свойства.

Ключевые слова: 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды, антидепрессивная активность, неинбредные мыши, тест «принудительное плавание», тест «открытое поле».

G.G. Gaisina, I.L. Nikitina

**STUDY OF THE RANGE OF EFFECTIVE DOSES OF A NEW
3-SUBSTITUTED THIETANE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVE**

Aim: to study the range of effective doses of a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative (laboratory code N-199/1), which has antidepressant activity.

Materials and methods: in the experiment, the N-199/1 acute toxicity (LD₅₀) was determined according to the method of J. Litchfield and F. Wilcoxon modified by V.B. Prozorovskii when administered once intraperitoneally to male mice, which amounted to 488.85 mg/kg (IV class of hazard – «low-toxic substances», classification of K.K. Sidorov). The compound was administered once per day intraperitoneally for 14 days to outbred male mice at doses of 0.9, 2, 4.5, 10.1, 22.8, and 51.3 mg/kg, which are 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 and 1/9 of the LD₅₀ respectively.

Results and conclusions: in the forced swimming test modified by E.V. Shchetinin N-199/1 reduced the depression index by 17–27% in relation to the control group at doses of 0.9 – 22.8 mg/kg, and the duration of immobilization by 37%, 56% and 32% at doses of 2, 10.1 and 22.8 mg/kg respectively. Thus, with repeated intraperitoneal administration to male mice, N-199/1 in a wide range of doses (0.9–22.8 mg / kg) showed antidepressant-like properties.

Key words: 3-substituted thietan-1,1-dioxides, antidepressant activity, outbred mice, forced swimming test, open field test.

Антидепрессанты – одни из наиболее разрабатываемых классов лекарственных средств на сегодняшний день. Это обусловлено, во-первых, значительным бременем депрессивных расстройств (с 2005 по 2015 годы количество людей, страдающих от депрессии, увеличилось на 18,4% и в 2015 году составило 322 миллиона человек [1]), а во-вторых, высоким уровнем резистентности пациентов к существующим методам лечения [2]. Поэтому существует острая необходимость в создании инновационных препаратов для лечения депрессивных расстройств с принципиально новым механизмом действия.

На кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ среди вновь синтезированных производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида было найдено малотоксичное соединение (лабораторный шифр Н-199/1), проявляющее выраженную антидепрессивную активность при однократном [3] и длительном внутривнутреннем введении и явля-

ющееся перспективным для дальнейшего изучения и создания инновационного лекарственного препарата на его основе.

Цель данного исследования – определение диапазона действующих доз нового производного тиетан-1,1-диоксида, оказывающего антидепрессивно-подобное действие.

Материал и методы

Эксперимент проводили на белых неинбредных мышках-самках массой 18–22 г. Животных содержали в условиях 12-часового светового режима (08⁰⁰–20⁰⁰) при свободном доступе к оде и пище. При выполнении эксперимента были соблюдены Международные рекомендации Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [4], а также Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств [5]. Исследуемое производное тиетан-1,1-диоксида (лабораторный шифр Н-199/1)

синтезировано на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ под руководством д. фарм.н. Е.Э. Клен (зав. кафедрой д.фарм.н., профессор Ф.А. Халиуллин). С целью определения его диапазона действия и подбора экспериментальных доз предварительно выявляли острую токсичность Н-199/1 (ЛД₅₀) по методу J. Litchfield и F. Wilcoxon в модификации В.Б. Прозоровского [6]. Антидепрессивная активность Н-199/1 была изучена в дозах 0,9 мг/кг, 2 мг/кг, 4,5 мг/кг, 10,1 мг/кг, 22,8 мг/кг и 51,3 мг/кг, составляющих соответственно 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 и 1/9 от ЛД₅₀. Соединение вводили один раз в сутки внутрибрюшинно в течение 14 дней. Препарат сравнения – амитриптилин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) – вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 14 дней. Все вещества предварительно суспендировали с 1-2 каплями Твин-80 (Panreac Química S.A.U., Испания) и разводили в 0,9% растворе хлорида натрия. Контрольная группа животных получала физиологический раствор с Твин-80. Через 30 минут после последней инъекции проводили поведенческие тесты: «принудительное плавание» (ПП) в модификации Е.В. Щетина [7] и «открытое поле» (ОП) [8]. В тесте ПП регистрировали длительность иммобилизации (ДИМ), продолжительность активного и пассивного плавания, а также количество выскакиваний, периодов активного плавания и иммобилизации длительностью менее 6 секунд. Затем рассчитывали «индекс депрессивности» (ИД) – отношение числа коротких периодов иммобилизации к количеству периодов активного плавания. Тест ОП использовали для выявления ложноположительных / ложноотрицательных результатов в тесте ПП.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0» («StatSoft», USA): определяли характер рас-

пределения, рассчитывали медиану (Me), межквартильный интервал, непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Критический уровень значимости для статистических критериев принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Широту антидепрессивно-подобного действия Н-199/1 оценивали в дозах 0,9 мг/кг, 2 мг/кг, 4,5 мг/кг, 10,1 мг/кг, 22,8 мг/кг и 51,3 мг/кг, которые соответственно составляют 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 и 1/9 от ЛД₅₀, определенной нами ранее при однократном внутрибрюшинном введении мышам-самцам и равной 488,85 мг/кг (IV класс опасности – «малотоксичные вещества» по классификации К.К. Сидорова [9]).

В тесте ПП при длительном (14-кратном) внутрибрюшинном введении амитриптилин оказывал антидепрессивное действие, снижая ДИМ на 52% ($p=0,021$) и ИД на 24% ($p=0,001$) по отношению контрольной группы. Н-199/1 также проявлял выраженные антидепрессивно-подобные свойства, снижая ИД на 17-27% по сравнению с контролем в дозах 0,9-22,8 мг/кг и ДИМ на 37% ($p=0,010$), 56% ($p=0,002$) и 32% ($p=0,019$) в дозах 2, 10,1 и 22,8 мг/кг соответственно (рис. 1). Н-199/1, как и амитриптилин, значительно не влиял на длительность активного плавания и количество выскакиваний, но при этом достоверно увеличивал длительность пассивного плавания при его введении в дозах 2, 4,5, 10,1 и 51,3 мг/кг в 2–3 раза по сравнению с контролем (рис. 2).

В тесте ОП амитриптилин снижал горизонтальную двигательную активность животных, проявляя психоседативные свойства: наблюдалось снижение количества паттернов «перемещение» на 37,8% по отношению к контролю ($p=0,040$). Н-199/1 в дозах от 0,9 до 22,8 мг/кг не оказывал влияния на горизонтальную двигательную активность животных, а в дозе 51,3 мг/кг снижал этот показатель на 44,9% ($p=0,028$), что, вероятно, связано с проявлением токсического действия соединения в дозе, составляющей 1/9 от ЛД₅₀.

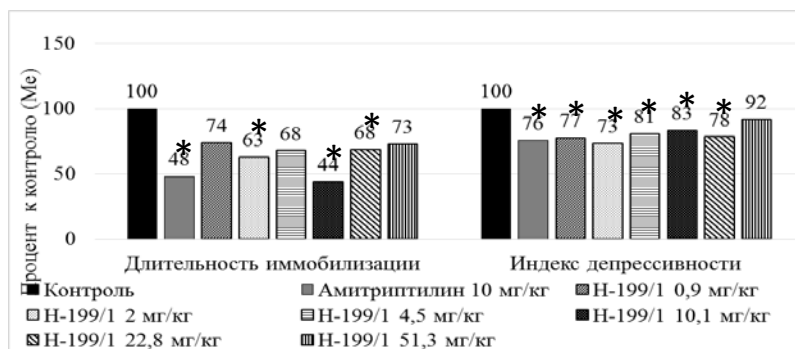


Рис. 1. Влияние Н-199/1 в дозах 0,9-51,3 мг/кг на длительность иммобилизации и индекс депрессивности в тесте «принудительное плавание» при 14-кратном внутрибрюшинном введении мышам-самцам

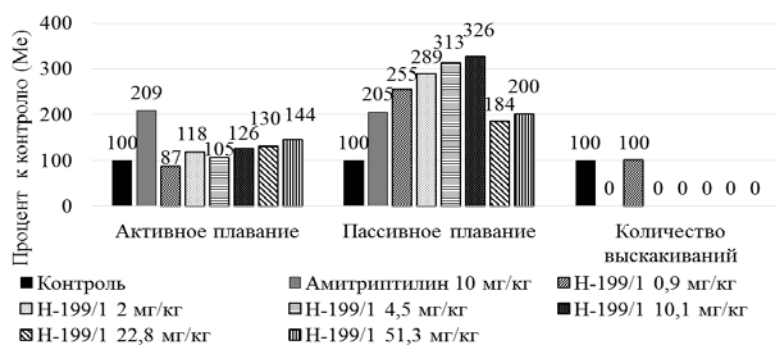


Рис. 2. Влияние Н-199/1 в дозах 0,9-51,3 мг/кг на длительность активного и пассивного плавания, количество выскакиваний в тесте «принудительное плавание» при 14-кратном внутрибрюшинном введении мышам-самцам

* $p < 0,05$ для критерия Манна-Уитни при сравнении с контролем; на графиках представлены медианы (Me) групп, выраженные в процентах по отношению к медиане контроля.

Закключение

Исследование терапевтической широты Н-199/1 в тесте ПП показало, что при длительном (14-кратном) внутрибрюшинном введении соединение в широком диапазоне

доз от 0,9 до 22,8 мг/кг проявляло выраженное антидепрессивно-подобное действие, сопоставимое по величине с эффектом препарата сравнения амитриптилина.

Соединения синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ под руководством профессора, д.фарм.н. Е.Э. Клен (завкафедрой профессор, д.фарм.н. Ф.А. Халиуллин).

Сведения об авторах статьи:

Гайсина Гульнара Галиевна – ассистент, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: gulsina_gaisina@list.ru.

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: irennixleo@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates – Geneva: World Health Organization, 2017. – 22 p.
- Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design / A.J. Rush [et al.] // *Controlled Clinical Trials*. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 119-142.
- Синтез, антидепрессивная активность и прогноз токсических рисков 3-алкокси(сульфанил)тиетан-1,1-диоксидов / Ф.А. Халиуллин [и др.] // *Хим.-фарм. журнал*. – 2019. – Т. 53, № 12. – С. 8-15.
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, 1986.
- Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81 (дата обращения: 14.10.2020).
- Прозоровский, В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // *Фармакология и токсикология*. – 1962. – Т. 25, № 1. – С. 115-119.
- Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности*. – 1989. – Т. 39, № 5. – С. 958-964.
- Вальдман А.В. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения / А.В. Вальдман, В.П. Пошивалов. – Л.: Медицина, 1984. – 208 с.
- Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К.К. Сидоров. – М.: Медицина, 1973. – 47 с.

REFERENCES

- Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates – Geneva: World Health Organization, 2017. – 22 p.
- Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design / A.J. Rush [et al.] // *Controlled Clinical Trials*. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 119-142.
- Synthesis, antidepressant activity and prediction of toxic risks in 3-alkoxy(sulfanyl)thietane 1,1-dioxides / F.A. Khaliullin [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2019. – Vol. 53, № 12. – P. 8-15.
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, 1986.
- Ob utverzhdenii Pravil nadležashchei laboratornoi praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv (On approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union in the field of drug circulation). URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81 (data obrashcheniya: 14.10.2020). (in Russ.)
- Prozorovskii, V.B. Ispolzovanie metoda naimen'shikh kvadratov dlya probit-analiza krivyykh letal'nosti (Using the least squares method for probit analysis of lethality curves) / V.B. Prozorovskii // *Farmakol. i toksikol.* – 1962. – Vol. 25, № 1. – P. 115-119. (in Russ.)
- Chrono-biological approach to forced swimming test as a model of behavioural depression / E.V. Shchetinina [et al.] // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I. P. Pavlova*. – 1989. – Vol. 39, № 5. – P. 958-964. (in Russ.)
- Val'dman, A.V. Farmakologicheskaya regulyatsiya vnutrividovogo povedeniya (Pharmacological regulation of intraspecific behavior) / A.V. Val'dman, V.P. Poshivalov. – L.: Meditsina, 1984. – 208 s. (in Russ.)
- Sidorov, K.K. Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv (Toxicology of new industrial chemicals) / K.K. Sidorov. – M.: Meditsina, 1973. – 47 s. (in Russ.)