

ВЕЩЕСТВО С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ НЕРВНОПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Г. М. Молодавкин, Жалсрай Алдармаа¹

Изучали влияние производного пирроло-пиразина АЛ-613 (1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразина гидросукцинат), синтезированного в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, на поведение беспородных белых крыс-самцов на различных экспериментальных моделях. Установлено, что вещество оказывает анксиолитическое действие на модели конфликтной ситуации, антидепрессантное — на модели вынужденного плавания, улучшает выработку условного рефлекса активного избегания, увеличивает амплитуду транскаллозального ответа. Таким образом, вещество проявляет свойства анксиолитика, антидепрессанта, ноотропа. Описанные виды действия не сопровождаются побочными эффектами, характерными для препаратов этих классов. Вещество имеет низкую острую токсичность. АЛ-613 может рассматриваться как комплексный “оптимизатор” нарушенных функций центральной нервной системы.

Ключевые слова: анксиолитики, антидепрессанты, ноотропы

ВВЕДЕНИЕ

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что отдельные проявления психической патологии редко бывают изолированными и часто представлены в виде сложной композиции в структуре различных психопатологических синдромов. В полной мере это относится к психическим расстройствам невротического уровня, при которых выявляется значительная частота состояний с коморбидными тревожными, аффективными и когнитивными нарушениями [3]. Лечение таких расстройств всегда представляет серьезную проблему в связи с недостаточностью применения отдельных лекарственных препаратов разных групп из-за сложности “мишени” терапевтического воздействия [8] и возможным риском усиления побочных эффектов препаратов, обусловленных механизмами их взаимодействия при комбинированной терапии [10].

Раздельно применяемые психотропные препараты также не лишены негативных эффектов. Так, уменьшение тревоги с помощью анксиолитиков сопровождается миорелаксантами, седативными и амнестическими эффектами, особенно выраженным и у людей пожилого возраста. Кроме того, бензодиазепиновые анксиолитики (как и другие ГАМК-позитивные вещества) могут оказывать отрицательное влияние на иммунную систему [11]. Уменьшение депрессии с помощью антидепрессантов (в том числе, атипичных) нередко приводит к усилению тревоги, развитию кардиотоксических и антихолинергических эффектов. Длительное использование ноотропов для коррекции мнестических расстройств нередко приводит к отрицательным результатам и отказу больных от лечения. При совместном введении фармакологических препаратов разных групп

(анксиолитиков с антидепрессантами или ноотропами, ноотропов с антидепрессантами) происходит усиление их основных эффектов, как правило, сопровождаемое также усилением побочного действия [7].

Все указанное определяет актуальность поиска и изучения лекарственных веществ, обладающих широким спектром фармакологической активности, потенциально перспективных в качестве средств терапии указанных расстройств. Среди таких веществ привлекает внимание производное пирроло-пиразина АЛ-613 (1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразина гидросукцинат), синтезированное в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН и сочетающее свойства анксиолитика и ноотропа [13].

Целью настоящего исследования является комплексное изучение анксиолитической, антидепрессантной, ноотропной активности, побочных эффектов и острой токсичности вещества АЛ-613.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на беспородных белых крысах-самцах массой 200 – 250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к брикетированному корму и воде.

Анксиолитическое действие препаратов изучали с помощью метода конфликтной ситуации, наиболее адекватного поставленной задаче [2]. Метод основан на преодолении животным страха перед наказанием (удар электрическим током силой 0,25 мА) при попытках удовлетворения жажды, вызванной депривацией [4, 14]. Основным показателем активности веществ по этому методу является число наказуемых взятий воды. Оценивали также двигательную активность животных во время выполнения теста. Для этого пол камеры расчерчивали на квадраты и визуально подсчитывали число границ квадратов, пересеченное животными. В качестве препарата сравнения использовали диазепам.

¹ Лаборатория психофармакологии (руководитель — проф. Т. А. Воронина) НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Антидепрессантное действие изучали с помощью метода вынужденного плавания в сосуде со свободно вращающимися колесами [12]. Мерой активности вещества в этом тесте является число оборотов колес, совершаемых животными, помещенными в воду и пытающимися выбраться из нее. Так как антидепрессанты увеличивают этот показатель, в качестве препарата сравнения использовали amitriptilin. Поскольку для стимуляторов также характерно увеличение числа оборотов колес в условиях этой методики, вторым эталонным препаратом служил стимулятор кофеин. При дальнейшей обработке вычисляли коэффициенты корреляции между числом оборотов за первые и вторые 5 мин наблюдения — показатель, позволяющий разделить эффекты антидепрессантов и стимуляторов [5].

Для оценки ноотропного действия исследуемого вещества использовали метод выработки условного рефлекса активного избегания в челночной камере производства фирмы Уго Базиль (Италия). Выработку проводили в течение 5 дней по 20 сочетаний в день условного (звукового) и безусловного (удар током силой 0,5 мА) сигналов для каждой крысы. Интервал между включением условного и безусловного сигналов составлял 5 с. Учитывали число условных (на предъявление звука до подачи тока) и межсигнальных (без предъявления сигналов) реакций, а также число обученных животных на 5-й день эксперимента. Для уточнения ноотропных свойств исследуемых веществ изучали также их влияние на амплитуду транскаллозальных ответов, возникающих в одном из полушарий коры мозга при стимуляции симметричной точки коры. Острые опыты проводили на ненаркотизированных крысах, оперированных под эфирным наркозом и обездвиженных дитилином. Оценивали изменение амплитуды ответов в процентах по отношению к значению, полученному до введения веществ и принятому за 100 %.

В качестве побочных оценивали миорелаксантный и седативный эффекты. Миорелаксантное действие веществ изучали с помощью стержня диаметром 4 см, вращающегося со скоростью 3 оборота в мин на высоте 50 см от поверхности экспериментального стола. Определяли число животных, упавших со стержня в течение 2 мин. Седативное действие веществ определяли в актометре OptoVarimex (“Columbus Instr. Inc.”, США). Животных помещали в камеру прибора группами по 5 особей и в течение 10 мин регистрировали число горизонтальных перемещений крыс.

Острую токсичность определяли стандартным методом с вычислением LD_{50} и доверительных интервалов с помощью программы PharmStat.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью дисперсионного анализа [1].

Вещество АЛ-613 (субстанция, изготовленная в химическом отделе НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН А. М. Лихошерстовым) вводили внутривенно

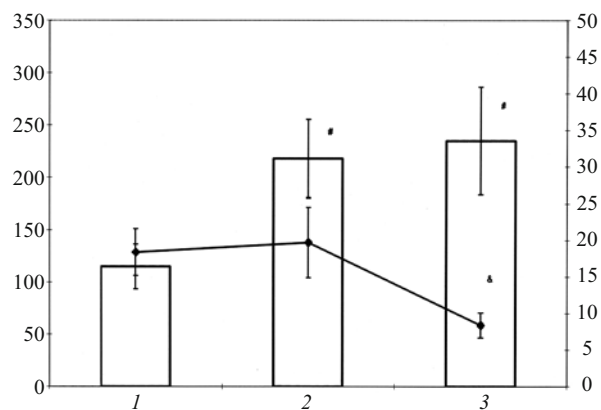


Рис. 1. Влияние АЛ-613 и диазепама на поведение крыс в конфликтной ситуации.

1 — контроль; 2 — АЛ-613, 0,5 мг/кг; 3 — диазепам, 5 мг/кг.

Столбики — число наказуемых взятий воды; линия — двигательная активность (число пересечений границ квадратов). Левая ось ординат — число наказуемых взятий воды, правая — число перемещений животных. # — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой для наказуемых взятий воды. & — то же для числа перемещений животных.

шинно в виде взвеси, приготовленной с помощью твин-80.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении действия веществ на поведение крыс в конфликтной ситуации установлено, что и АЛ-613 увеличивает число наказуемых взятий воды (рис. 1), что свидетельствует о наличии у него анксиолитической активности. При этом препарат не оказывал влияния на двигательную активность животных, что говорит об отсутствии у него седативного действия. Антikonфликтный эффект АЛ-613 по выраженности сравним с эффектом диазепама в дозе 5 мг/кг (рис. 1), однако анксиолитик существенно снижает двигательную активность животных, что указывает на его седативное действие.

При изучении влияния веществ на поведение крыс в условиях вынужденного плавания показано, что вещества значительно увеличивают число оборотов колес. Аналогичное действие оказывают антидепрессант amitriptilin и стимулятор кофеин (рис. 2), что не позволяет сделать вывод о природе наблюдаемого эффекта (антидепрессантного или стимулирующего). Чтобы прояснить этот вопрос, вычисляли коэффициенты корреляции между числом оборотов за первые и вторые 5 мин наблюдения (рис. 2). У крыс контрольной группы этот показатель имеет среднюю величину ($R = 0,56$). Под влиянием amitriptilina коэффициент корреляции увеличивается до 0,88. В то же время кофеин резко снижает этот показатель до 0,18. Анализ данных, представленных на рис. 2, показывает, что АЛ-613 подобно amitriptilinu также увеличивает коэффициент корреляции до 0,84. Следовательно, в условиях вынужденного плавания они оказывают антидепрессантное действие.

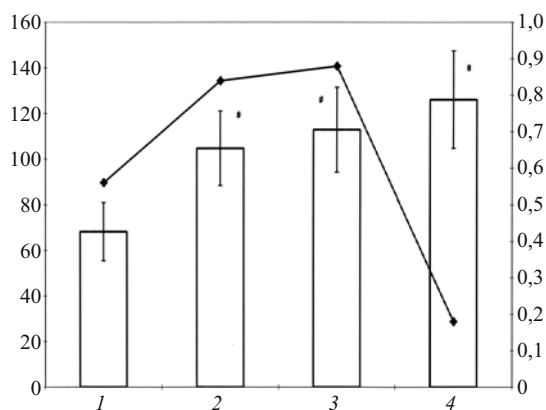


Рис. 2. Влияние АЛ-613, amitриптилина и кофеина на поведение крыс в условиях вынужденного плавания.

1 — контроль; 2 — АЛ-613, 0,5 мг/кг; 3 — amitриптилин, 10 мг/кг; 4 — кофеин, 20 мг/кг. Столбики — число оборотов колес; линия — коэффициент корреляции между числом оборотов за первые и вторые 5 мин наблюдения. Левая ось ординат — число оборотов колес, правая — коэффициент корреляции. # — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

При изучении влияния препаратов на выработку условного рефлекса активного избегания установлено, что вещество АЛ-613 улучшало способность к обучению. Это проявлялось в большем (на 46 %) числе условнорефлекторных реакций, меньшем (на 36 %) числе межсигнальных реакций, большем (на 31 %) числе обученных животных к 5 дню эксперимента. В этом отношении исследуемое вещество проявляет сходство с ноотропами.

Другим тестом, характерным для веществ с ноотропной активностью, является влияние на амплитуду транскаллозального ответа, отражающее их способность улучшать межполушарную передачу. Показано, что изучаемое вещество увеличивает амплитуду транскаллозального ответа (рис. 3), проявляя сходство с ноотропами. Известно, что анксиолитики уменьшают этот показатель, а антидепрессанты либо не влияют на него, либо, подобно анксиолитикам, уменьшают [6].

При изучении побочных эффектов установлено, что исследуемое вещество даже в очень высоких дозах, превышающих эффективные в десятки и сотни раз (500 мг/кг) не оказывает миорелаксантного действия. Диазепам проявляет характерное миорелаксантное действие при ЭД₅₀ = 5,04 {3,45 ÷ 6,63} мг/кг. Установлено также, что исследуемое вещество в широком диапазоне доз не оказывает седативного действия. Так, при регистрации двигательной активности с помощью актометра OptoVarimex установлено, что АЛ-613 в дозах, значительно превышающих действующие (300 мг/кг) не изменяет двигательную активность группы крыс. Диазепам оказывает седативное действие, снижая число движений на 45 %, а антидепрессанты в зависимости от типа действия могут повышать или понижать двигательную активность. Например, amitриптилин, имеющий седативные свойства,

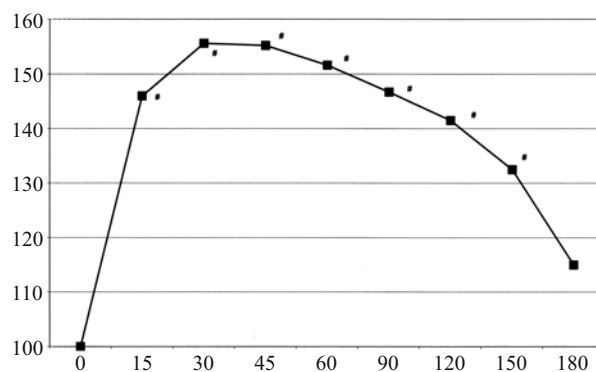


Рис. 3. Влияние АЛ-613 (0,5 мг/кг) на амплитуду транскаллозального ответа у крыс.

По оси ординат — эффект вещества, выраженный в % по отношению к амплитуде ответа до введения, принятой за 100 %; по оси абсцисс — время после введения, мин. # — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

уменьшает число движений на 32 %, а имипрамин, оказывающий активирующее действие, повышает подвижность животных на 21 %.

При определении острой токсичности установлено, что АЛ-613 имеет этот показатель крайне низким (1540 {1385 ÷ 2716} мг/кг при действующих дозах 0,5 – 5 мг/кг).

Таким образом, установлено, что среди веществ синтетического происхождения имеются соединения, имеющие в спектре фармакологической активности набор эффектов при низкой общей токсичности. В нашем случае это анксиолитическое, антидепрессантное и ноотропное действие. Важно отметить, что у подобных веществ отсутствуют или слабо выражены побочные эффекты, характерные для анксиолитиков, антидепрессантов, ноотропов: у них нет миорелаксантного и седативного действия. У них не только нет амнестического действия, но, наоборот, они улучшают когнитивные и мнестические процессы, на что указывает их способность улучшать выработку условных рефлексов. В основе их антиамнестического действия, вероятно, лежит способность улучшать межполушарное проведение импульсов, как об этом свидетельствует их способность увеличивать амплитуду транскаллозального ответа. Известно, что некоторые вещества, в частности, антидепрессанты и ноотропы, которые также увеличивают амплитуду транскаллозального ответа, оказывают нейропротекторное действие и положительно влияют на нейропластичность. Поэтому можно предположить, что АЛ-613 также может оказывать нейропротекторное действие и улучшать нейропластичность. Важно отметить, что тревога, депрессия, ухудшение памяти и когнитивные нарушения, как правило, развиваются в комплексе при общем ухудшении состояния нервной системы или/и организма. Поэтому исследованные в данной работе вещество можно считать “оптимизатором” нервной системы.

Еще одним положительным свойством исследованного вещества является отсутствие у него гипертензивного действия, сопровождающего терапевтические эффекты некоторых лекарственных трав (элеутерококк, жень-шень и др.), стимуляторов и адаптогенов.

Как правило, состояния декомпенсации сопровождаются нарушениями многих сфер деятельности организма. Однако почти всегда страдает гормональная регуляция и, прежде всего, половая сфера. Исследованное вещество активно в этой области. Положительное влияние АЛ-613 на половое поведение и способность к оплодотворению у самцов крыс были установлены в эксперименте [9]. Исследуемый препарат уступает по “мощности” силденафила цитрату (виагра). Однако, в отличие от виагры, оказывающей прямое действие на эректильную функцию и не имеющей психотропной активности и, следовательно, не влияющей на половую мотивацию, АЛ-613 оказывает действие через центральные, вероятно, серотонинергические структуры и способен вызывать половое влечение. Дополнительным преимуществом АЛ-613 является наличие у него психотропной активности положительного знака (анксиолитической, антидепрессантной, ноотропной). Поэтому влияние вещества на половую сферу можно охарактеризовать как сексогармонизирующее.

В последнее время в связи с изысканием новых лекарственных веществ, проводимым в ряде научных и производственных учреждений, появилось много препаратов, имеющих необычный набор свойств и классифицируемых в основном по механизму действия. К таким препаратам относится, например, мексидол и АЛ-613. По набору свойств и областям применения их можно отнести к группе “оптимизаторов” нервной системы.

ВЫВОД

В условиях эксперимента 1,2,3,4-тетрагидропирило[1,2-а]пиразина гидросукцинат оказывает анксиолитический, антидепрессивный, ноотропный, сексогармонизирующий эффекты при отсутствии побочного действия и низкой острой токсичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Боровиков, *Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов*, Санкт Петербург (2001).
2. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 126 – 130.
3. *Депрессии и коморбидные расстройства*, А. Б. Смулевич (ред.), Москва (1997).
4. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(2), 54 – 56 (1995).
5. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, А. Л. Мдзинаришвили, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(1), 3 – 5 (1995).
6. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, О. К. Мелетова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(1), 3 – 5 (2007).
7. Г. Г. Незнамов, *Психофармакотерапия невротических расстройств*, Москва (1987), сс. 252 – 268.
8. Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков, В. К. Бочкарев, Е. С. Телешова, *Феназепам: 25 лет в медицинской практике*, Москва (2007), сс. 203 – 277.
9. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, А. М. Лихошерстов и др., Патент РФ 2206323, *Бюл. Открыт.*, № 17 (2003).
10. И. Темков, К. Киров, *Клиническая психофармакология (пер. с болгарского)*, Медицина, Москва (1971).
11. V. Covelli, I. Munno, P. Decandia, et al., *Acta Neurologica*, **13**, 418 – 423 (1991).
12. S. Nomura, J. Shimizu, M. Kinjo, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **83**(3 M.4), 171 – 175 (1982).
13. S. B. Seredenin, T. A. Voronina, A. M. Likhosherstov, et al., Патент США 5,378,846 (1995).
14. R. J. Vogel, B. Beer, and D. E. Clody, *Psychopharmacologia.*, **21**, 1 – 7 (1971).

Поступила 02.03.09

A DRUG WITH BROAD SPECTRUM OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY FOR TREATMENT OF COMPLEX NEUROPSYCHIC DISORDERS

G. M. Molodavkin and Jalsrai Aldarmaa

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315, Russia

The influence of a pyrrolo-pyrazine derivative AL-613 (synthesized at the Zakusov Institute of Pharmacology) on the behavior of outbred male albino rats has been studied on various experimental models. It was established that AL-613 produces anxiolytic action in a conflict situation model and antidepressant action in forced swim paradigm test, improves active avoidance conditioned reflex acquisition, and increases the amplitude of transcallosal evoked potential. The substance demonstrated properties of anxiolytics, antidepressants, and nootropes. These effects were not accompanied by side effects, which are characteristic of many other drugs of these classes. The preparation exhibit low acute toxicity. It is concluded that AL-613 can be considered as a complex “optimizer” of damaged central nervous system functions.

Key words: Anxiolytics, antidepressants, nootropes