

ОЦЕНКА АНТИКОНВУЛЬСАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА

А.Б. Айтбаева,

А.А. Азаматов,

У.К. Айтмуратова

Институт химии растительных веществ
им. акад. С. Ю. Юнусова Академии наук

Республики Узбекистан, Ташкент,

aygulaytbaeva21@gmail.com

+99897 4748422

Ключевые слова: коразол, пикртоксин, бикукуллин, модели припадков, бромгидрат N-метилцитизин.

Актуальность. Эпилепсия - это заболевание, которое входит в области неврологии и психиатрии. Это связано не только с тем, что иктальные состояния могут проявляться как психические расстройства, но и с тем, что в периктальный и интериктальный периоды пациенты могут испытывать изменения когнитивных функций и аффективно-личностные расстройства. [1]. В целом, 30–60% пациентов с эпилепсией имеют нейропсихиатрические проблемы [2, 3]. Психосоциальные проблемы часто выходят на первый план для пациентов, включая случаи, когда контроль над припадками еще не был реализован [3], а также случаи контролируемого заболевания. В частности, у пациентов с эпилепсией, которую трудно контролировать, депрессия влияет на качество жизни больше, чем, например, частые припадки. Кроме того, депрессия может существенно повлиять на когнитивные функции [4]. Жалобы на нарушения речи, памяти, внимания и мышления, которые могут

возникнуть у пациентов на приеме к врачу, уступают только жалобам на судороги.

Высокий риск инвалидности, тяжелых травм и психических заболеваний значительно сокращает продолжительность жизни молодых пациентов. Поэтому лечение эпилепсии-глобальная проблема.

Эпилептология, отдельная область неврологии, посвящена изучению этого заболевания. Однако эпилепсия у несчастных детей до сих пор недостаточно изучена.

Производные цитизина были изучены в 2012 году как потенциальные лекарства от болезней Альцгеймера и Паркинсона, а также синдрома дефицита внимания и гиперактивности [5]. Гарсия-Гарсия и другие изучали ингибирование ацетилхолинэстеразы производными цитизина в условиях *in vitro* [6]. Некоторые исследования показали, что нацеливание на никотиновые рецепторы ацетилхолина является многообещающим новым терапевтическим подходом к лечению депрессии [7].

Цель исследования. Исследование противосудорожной активности производных цитизина на судорожной модели.

Методы и методики. Объектом исследования является кандидат химических наук, старший научный сотрудник В.И. Виноградова и Ш.В. Рахимова лаборатории химии алкалоидов Института химии растительных веществ им. Академика С.Ю. Юнусова было отобрано вещество цитизин, полученное из растения хинолизидиновый алкалоид (*Thermopsis alterniflora*). Для изучения противосудорожной активности использовались белые мыши массой тела 18-22 г, привезенные из питомника “линейные лабораторные животные”, расположенного в Ташкентской области. Отобранные для эксперимента животные были разделены на группы по 6 мышей в каждой группе.

Для спровоцирования приступов судорог: коразол (Сигма-Олдрич, США) – 80 мг/кг, бикукуллин – 2,7 мг/кг наблюдались в дозах. Из препаратов сравнения использовались карбамазепин в дозах 5-10 мг/кг и конвулекс в дозах 75-100 мг/кг.

Результаты и обсуждения: судорожные эффекты коразола, пикротоксина и бикукуллина связаны с тем, что они ингибируют определенные участки в ионном канале рецептора ГАМК и блокируют потоки хлоридов через ионный канал [8]. При подкожном введении эти вещества вызывали 100% клонико-тонические припадки у подопытных животных.

В сравнительном анализе с карбамазепином и эталонными противосудорожными препаратами производные цитизина показали умеренную активность. Сам цитизин показал эффективность около 35-50%, а N-метилцитизин до 40%. Эти показатели составляли 70-80% эффективности препаратов сравнения. Бромидгидрат N-метилцитин показал наибольшую противосудорожную активность. Он продлил латентный период до 10–12 минут, сократил продолжительность приступа до 6–7 минут и достиг уровня эффективности 65–70%. По полученным результатам он был эквивалентен или на 15-20% эффективнее карбамазепина. Кроме того, выживаемость животных увеличилась до 83%. Другие производные — бензил, метокси и бромзамещенные формы — проявляли низкую или умеренную активность, причем их эффекты были значительно ниже, чем у основных препаратов сравнения.

Исследования показали, что цитизин и его производные оказывают выраженное противосудорожное действие на модели судорог, вызванных коразолом. Они отличались способностью продлевать латентный период, сокращать продолжительность припадков и увеличивать выживаемость животных.

Цитизин и его производные проявляли противосудорожную активность на моделях судорог, вызванных бикикулином. Величина этого эффекта варьировалась в зависимости от химической структуры: введение метильных и гидробромидных радикалов увеличивало активность, а бензильных и метокси-радикалов уменьшало ее. Увеличение периода латентности ($9,7 \pm 0,7$), сокращение продолжительности припадков ($6,3 \pm 1,6$) и увеличение выживаемости (83,3%). Бромгидрат N-метилцитина было на 10-15% выше, чем у карбамазепина. Другие производные (N-бензил-, N-метилендиокси-, N-гидроксиэтилцитин и др.) проявляли умеренную и низкую активность.

Заключение. Таким образом, бромгидрат N-метилцитина является наиболее перспективным веществом с точки зрения противосудорожной активности среди производных цитизина и может быть рекомендован в качестве нового потенциального противоэпилептического препарата.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Ю. С. Сиволап, «Нейропсихиатрические аспекты эпилепсии» Современная терапия в психиатрии и неврологии, №1 2020, стр-25-30
2. V. Stepanenko, Cognitive impairments in patients with epilepsy. J. Clinical Research Notes. 3(5); may 2022, DOI: 10.31579/2690-8816/071
3. Е. И. Рассказова, А. Ш. Тхостов, М. С. Ковязина, Н. А. Варако, «Изменение образа жизни пациента как задача психологической реабилитации» Психологическая газета. Июнь 2023г.
4. С.А. Галкин, О.В. Рощина, С.Н. Васильева, Г.Г. Симуткин, С.А. Иванова, Н.А. Бохан, «Нейрокогнитивные изменения при депрессивных расстройствах» Социальная и клиническая психиатрия 2020, т. 30 № 3, стр-26-30.

5. Perez, E.G.; Mendez-Galvez, C.; Cassels, B.K. Cytisine: A natural product lead for the development of drugs acting at nicotinic acetylcholine receptors. *Nat. Prod. Rep.* 2012, 29, 555–567.
6. García-García, J.D.; Segura-Ceniceros, E.P.; Zaynullin, R.A.; Kunakova, R.V.; Vafina, G.F.; Tsypysheva, I.P.; Vargas-Segura, A.I.; Ilyina, A. Three (—)-cytisine derivatives and 1-hydroxyquinopimaric acid as acetylcholinesterase inhibitors. *Toxicol. Rep.* 2019, 6, 862–868.
7. Yu, L.F.; Zhang, H.K.; Caldarone, B.J.; Eaton, J.B.; Lukas, R.J.; Kozikowski, A.P. Recent developments in novel antidepressants targeting $\alpha 4\beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptors. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 8204–8223
8. Clements S., Schreck C.B. Evidence that GABA mediates dopaminergic and serotonergic pathways associated with locomotor activity in juvenile chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) // *Behavior Neurosci.* — 2004. — Vol. 118, N 1. — P. 191–198.