

О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник, В. В. Болотов

ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ

Необхідність пошуку нових психотропних засобів для лікування депресії пов'язана зі значним збільшенням кількості людей, що страждають на депресивні порушення. Висока частота виникнення межових нервово-психічних розладів обумовлена зростанням емоційного та інформаційного навантаження в умовах прискореного науково-технічного прогресу і темпу життя в цілому. Епідеміологічні дані підтверджують актуальність проблеми лікування депресивних розладів: їх поширення серед населення країн Європи і США сьогодні сягає щонайменше 10–15 % [11]. Суттєво зростає актуальність цієї проблеми при соматичних захворюваннях, де частота виникнення депресій сягає 22–33 % [11]. В Україні поширеність афективних розладів близька до наведених: у чоловіків вона сягає 13,2 %, у жінок — 25,5 %, у тому числі рекурентних депресивних розладів — відповідно 8,6 і 19,5 % [1]. До того ж часто спостерігається одночасний розвиток депресивних станів і порушення когнітивних функцій, зокрема пам'яті, особливо в пацієнтів похилого віку. З цих причин створення препаратів, що поєднують ноотропні й антидепресивні властивості, є важливим завданням сучасної медицини та фармації, оскільки дало б змогу уникнути поліпрагмазії, поліпшити якість життя пацієнтів і зменшити витрати на лікування.

Для розв'язання цього завдання науковий інтерес викликають сполуки оригінального ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, синтезовані в Національному фармацевтичному університеті. У попередніх дослідженнях встановлено, що вони виявляють низку цінних видів фармакологічної активності, в тому числі церебропротекторну й антиамнестичну [4; 6; 10], стреспротекторну [2]. Лідером за антиамнестичною активністю серед цих сполук є етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти, а за стреспротекторною активністю — N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-(1-амінонафталін), який до того ж виявляє досить потужні антиамнестичні властивості [2; 6]. Сполуки цього ряду чинять також антигіпоксичний, антиоксидантний, анксиолітичний ефекти [6; 8].

Враховуючи позитивну дію похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії, що означає наявність стимулювальних, актопротекторних властивостей [3], доцільно поглиблено дослідити вплив сполук на прояви депресії в умовах специфічної резерпінової моделі. Це класична модель депресивних порушень внаслідок виснаження запасів дофаміну, норадреналіну і серотоніну та десинхронізації катехоламінергічних процесів, рекомендована для фармакологічних досліджень [5].

Мета дослідження — з'ясувати наявність антидепресивних властивостей похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на моделі резерпінової депресії.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на 28 безпородних білих щурах-самцях масою 200–250 г відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001). Щурів утримували в стандартних умовах виварію. Антидепресивну дію вивчали на моделі резерпінової депресії, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення резерпіну в дозі 4 мг/кг [5]. Досліджували дві сполуки, що, як зазначено вище, є лідерами за антиамнестичною та стреспротекторною активністю: етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти (сполука 1) і N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-(1-амінонафталін) (сполука 2). Їх вводили внутрішньошлунково протягом 5 діб у вигляді суспензії у персиковій олії дозою 12 мг/кг, яка забезпечує ноотропні властивості [10]. Останнє введення — за 30 хв до резерпіну. Ефект цього симпатолітика та вплив на нього похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти визначали через 4 год, коли депресогенна дія резерпіну виражена максимально. Використовували загальноновживані критерії — блефароптоз і ректальну температуру. Блефаро-



птоз оцінювали в балах (0 — відсутність птозу верхньої повіки, 1 — закриття ока на 1/2, 2 — закриття ока більше ніж на 1/2, 3 — повне закриття ока). Температуру вимірювали за допомогою термометра в прямій кишці [5]. Як препарат порівняння обрано трициклічний антидепресант іміпрамін (Melipramin, "Egis", Угорщина) в дозі 25 мг/кг [9]. Його антидепресивна дія здійснюється за рахунок стимуляції адренергічних і серотонінергічних механізмів, що пригнічуються резерпіном: цей референс-препарат рекомендується для досліджень антидепресивної активності [5]. У попередніх досліднях встановлено схожість змін катехоламінергічних процесів під впливом іміпраміну та досліджуваних сполук [9]. Статистичну вірогідність міжгрупових відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Резерпін чинив типову для нього депресогенну дію. У групі модельної патології спостерігалось значуще зниження ректальної температури ($p < 0,001$) у середньому на $1,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, що становило 3,5 % від вихідного показника. Попереднє введення іміпраміну, особливо сполуки 2, зменшувало ступінь гіпотермії (табл. 1). Під впливом іміпраміну температура знизилась у середньому на $0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$, а на фоні сполуки 2 — лише на $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, що вірогідно менше ($p < 0,001$), ніж у групі модельної патології. Сполука 1 частково зменшувала вплив резерпіну на ректальну температуру, але статистично значущого рівня ці відмінності не сягнули.

Блефароптоз на фоні резерпіну в тварин групи модельної патології становив у середньому 2,4 бала. Під впливом іміпраміну його вираженість вірогідно знизилася до 1,3 бала ($p < 0,01$), ефект сполуки 2, як і у разі ректальної темпера-

тури, був потужнішим — 0,86 бала ($p < 0,005$). Зниження блефароптозу під дією сполуки 1, у середньому до 1,8 бала, не сягнуло рівня значущості. Отже, результати свідчать, що на моделі резерпінової депресії сполука 2 чинить антидепресивний вплив на рівні іміпраміну. Сполука 1 не виявляє вираженої антидепресивної дії та поступається за цим видом активності препарату порівняння і сполуці 2.

Збіг антидепресивного ефекту сполуки 2 з відповідним впливом іміпраміну, можливо, обумовлений деякими спільними ланками механізму психотропної дії цих речовин, а саме втручанням в обіг церебральних катехоламінів. У попередніх досліднях при вивченні впливу сполуки 2 та іміпраміну на вміст моноамінів головного мозку [7] спостерігалась односпрямованість характеру змін у взаємозв'язку вмісту моноамінів у парах дофамін-норадреналін, норадреналін-адреналін та дофамін-адреналін. Сполука 2 й іміпрамін посилювали кореляцій-

ний зв'язок у всіх трьох парах моноамінів, що свідчить про збільшення спряженості катехоламінергічних процесів. Резерпін зменшує вміст церебральних катехоламінів. Однакова протидія сполуки 2 та іміпраміну впливу резерпіну та посилення кореляційного зв'язку між вмістом церебральних катехоламінів свідчать про спільну ланку їх антидепресивної дії. Відмінності абсолютних значень вмісту церебральних катехоламінів на фоні сполуки 2 й іміпраміну [7], а саме вміст дофаміну ($51,7 \pm 5,3$) нг/г (сполука 2) проти ($64,6 \pm 6,3$) нг/г (іміпрамін), норадреналіну ($52,2 \pm 4,7$) нг/г (сполука 2) проти ($65,50 \pm 3,06$) нг/г (іміпрамін), можуть свідчити про оригінальний нейрохімічний механізм дії сполуки 2.

Отже, на моделі резерпінової депресії встановлено, що N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-(1-амінонафталін), який виявляє ноотропні (антиамнестичні) властивості, в дозі 12 мг/кг чинить потужну антидепресивну дію, за якою перевершує класичний антидепре-

Таблиця 1

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти й іміпраміну на гіпотермію та блефароптоз на моделі резерпінової депресії у щурів

Група	Температура тіла, $^{\circ}\text{C}$		Зниження температури, $^{\circ}\text{C}$ (%)	Блефароптоз, бали
	вихідна	після резерпіну		
Модельна патологія, n=8	$37,10 \pm 0,03$	$35,70 \pm 0,09^{**}$	$1,30 \pm 0,08$ ($3,5 \pm 0,2$)	$2,40 \pm 0,26$
Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти, 12 мг/кг, n=6	$37,10 \pm 0,03$	$36,00 \pm 0,13^{**}$	$1,1 \pm 0,1$ ($2,9 \pm 0,3$)	$1,8 \pm 0,3$
N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-(1-амінонафталін), 12 мг/кг, n=7	$37,00 \pm 0,03$	$36,8 \pm 0,1^{*, \wedge}$	$0,28 \pm 0,10^{\wedge}$ ($0,80 \pm 0,34$)	$0,86 \pm 0,26^{\#\#}$
Іміпрамін, 25 мг/кг, n=7	$37,10 \pm 0,04$	$36,30 \pm 0,19^{*, \wedge}$	$0,73 \pm 1,90^{\wedge}$ ($2,0 \pm 0,5$)	$1,30 \pm 0,18^{\#}$

Примітка. Вірогідні відмінності відносно: * — вихідного стану ($p < 0,05$); ** — вихідного стану ($p < 0,001$); \wedge — модельної патології ($p < 0,05$); $\wedge\wedge$ — модельної патології ($p < 0,001$); # — модельної патології ($p < 0,01$); ## — модельної патології ($p < 0,005$).



сант іміпрамін у дозі 25 мг/кг. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти лише незначно зменшує депресогенний вплив резерпіну. Поєднання антиамнестичних й антидепресивних властивостей є привабливим із точки зору клінічної психофармакології. Можна вважати за доцільне розробку лікарських засобів на основі похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

Висновки

1. N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) (сполука 2) на моделі резерпінової депресії чинить виражену антидепресивну дію за критеріями зменшення гіпотермії та блефароптозу, перевершуючи класичний антидепресант іміпрамін.

2. Механізм антидепресивної дії досліджуваної сполуки може бути пов'язаний із впливом на обмін церебральних моноамінів.

3. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти

(сполука 1) не виявляє антидепресивної дії на моделі резерпінової депресії у щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Костюченко С. И. Эпидемиология психического здоровья в Украине / С. И. Костюченко // *Нейро news*. – 2008. – № 2. – С. 9–13.

2. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в тесті Порсолта / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко [та ін.] // *Клінічна фармація*. – 2009. – № 1. – С. 47–49.

3. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник [та ін.] // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 89–92.

4. Патент на корисну модель № 51222 Україна, МПК А61Р 25/00. Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / В. В. Болотов, С. В. Колісник, С. Ю. Штриголь [та ін.]. – № u2009 13536 ; заявл. 25.12.2009 ; опубл. 12.07.2010, Бюл. № 13. – 6 с.

5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд. перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

6. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2009. – Т. 2 (26), № 9. – С. 139–142.

7. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на рівень моноамінів у головному мозку мишей / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 133–137.

8. Порівняльна оцінка антигіпоксичної активності амідів і ефірів у ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / І. І. Шевцов, Е. Л. Торяник, В. І. Березняков [та ін.] // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 83–85.

9. Штриголь С. Ю. Модуляція фармакологічних ефектів при різних солевих режимах / С. Ю. Штриголь. – Х. : Авіста-ВЛТ, 2007. – 360 с.

10. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С. Ю. Штриголь, О. О. Стіхарний, С. В. Колісник [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2008. – № 4 (56). – С. 75–77.

11. *Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe* / M. King, I. Nazareth, G. Levy [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 19. – P. 362–367.

УДК 615.213:615.015.4:615.015.5

О. О. Ярош

ТКАНИННА БІОДОСТУПНІСТЬ АНТИЕПІЛЕПТИЧНОЇ СПОЛУКИ АГВ-31 У МОЗОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ЇЇ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Лікарські засоби з групи антиепілептичних препаратів (АЕП) досить різноманітні за хімічним походженням, однак усі вони ефективно запобігають судомним нападам тільки у 60–80 % пацієнтів, що пов'язано зі швидким розвитком толерантності. Не є винятком щодо розвитку зниженої чутливості до профільної дії і засоби нового покоління — топіра-

мат, фелбамат і ламотрижин. До них також розвивається толерантність, і лікарі змушені переходити від оптимальної монотерапії до менш привабливого комбінованого лікування епілепсії. Однак навіть комбінований підхід до фармакотерапії не завжди розв'язує проблему, оскільки існує перехресна толерантність і успіх ди- або трикомпонентної

терапії залишає тільки один напрямок для її вирішення — пошук невідомих раніше молекул АЕП.

Звичайно, пошук перспективних АЕП бажано вести серед нових класів хімічних сполук, щоб уникнути в майбутньому розвитку перехресної резистентності. Сподівання знайти такий клас хімічних сполук увінчалися успіхом у наукових

