



УДК 615.038

О. І. Александрова, І. А. Кравченко,  
О. Г. Прокопчук, Н. В. Шматкова, І. Й. Сейфулліна

## ПРОТИСУДОМНА Й АНТИДЕПРЕСИВНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ КОМПЛЕКСІВ $\text{SnCl}_4$ З САЛІЦИЛОЇЛГІДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГІДУ ТА 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГІДУ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615.038

А. И. Александрова, И. А. Кравченко, Е. Г. Прокопчук, Н. В. Шматкова, И. И. Сейфуллина  
ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ И АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ  
 $\text{SnCl}_4$  С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА ПРИ  
ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

*Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина*

Работа посвящена изучению антидепрессивной и противосудорожной активности новых комплексных соединений на основе хлорида олова (IV) с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида при их пероральном введении. Полученные данные показывают, что оба соединения обладают высокой антидепрессивной активностью на протяжении 24 ч по методу Порсолта. Через час после введения оба комплекса полностью устраняют иммобильность животных по сравнению с контролем. Новые комплексные соединения  $\text{SnCl}_4$  с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида обладают пролонгированным противосудорожным и высоким антидепрессивным действием, при этом введение брома в 4-е положение бензальдегида усиливает как продолжительность эффекта, так и сам эффект. Данные соединения перспективны для дальнейших фармакологических исследований.

**Ключевые слова:** новые комплексные соединения на основе хлорида олова (IV) с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида, антидепрессивная активность.

UDC 615.038

O. I. Alexandrova, I. A. Kravchenko, O. G. Prokopchuk, N. V. Shmatkova, I. Y. Seyfullina  
ANTICONVULSANT AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF NEW COMPLEXES OF  $\text{SnCl}_4$  WITH  
SALICYLOYLHYDRAZONES OF BENZALDEHYDE AND 4-BROMBENZALDEHYDE BY ORAL  
ADMINISTRATION

*I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine*

This work is devoted to the study of antidepressant and anticonvulsant activity of new complex compounds based on tin chloride (IV) with salicyloylhydrazones benzaldehyde and 4-brombenzaldehyde by oral administration. The data show that both compounds have high antidepressant activity over 48 hours using Porsolt method. One hour after administration of both complexes, completely eliminating the immobility of animals compared with controls. Antidepressant activity of complex II is more pronounced (7% of control values) by administering to 4-position of benzaldehyde bromine atom. Data on the anticonvulsant effect of the new compounds by antagonism with pentylenetetrazole indicate about their prolonged action within 48 hours, the maximum effect was recorded 3 hours after their oral administration. For complex I data DCTC (clonic-tonic seizures) and DTE (clonic-tonic extension) were 152 and 158%, for complex II — 170 and 190% correspondingly. Thus, the new complex compounds of  $\text{SnCl}_4$  with salicyloylhydrazones benzaldehyde and 4-brombenzaldehyde has anticonvulsant and high antidepressant effects. The introduction of bromine in benzaldehyde position 4 strengthens both duration of effect and the effect itself. These compounds are promising for further pharmacological researching.

**Key words:** new complex compounds based on tin chloride (IV) with salicyloylhydrazones benzaldehyde and 4-brombenzaldehyde, antidepressant and anticonvulsant activity.



Одним із важливих завдань фармацевтичної хімії є пошук і створення нових лікарських засобів із широким спектром терапевтичної дії. У медичній практиці широко використовуються препарати на основі похідних саліцилової кислоти завдяки унікальному поєднанню таких фармакологічних властивостей, як протизапальна, жарознижувальна, анальгетична, антибактеріальна тощо [1]. Відомо, що солі саліцилової кислоти, а саме саліцилати кобальту та саліцилат цинку, у стрес-моделях на щурах показали наявність седативних й анксиолітичних властивостей [2]. Підвищення ефективності фармакотерапії та розширення спектра фармакологічної дії даної групи препаратів можливі завдяки отриманню нових, зокрема комплексних сполук [3–6].

Зважаючи на те, що олово використовувалося раніше в медичних цілях для лікування епілепсії та неврозів, було синтезовано нові комплекси саліцилоїлгідрозонів на основі хлориду олова (IV) та показано їх протизапальну активність [7] й антимікробну дію [8].

Оскільки отримання нових сполук приводить до розширення спектра фармакологічної активності [9], мета нашого дослідження — вивчення антидепресивної та протисудомної дії нових комплексних сполук SnCl<sub>4</sub> із саліцилоїлгідрозонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду. Комплекси було синтезовано на кафедрі загальної хімії та хімії полімерів ОНУ імені І. І. Мечникова.

### Матеріали та методи дослідження

Для проведення експерименту були відібрані білі безпородні миші масою (20,0 ± ±2,0) г із середньою руховою активністю та середніми показниками депресивності, які були розділені на контрольну групу і п'ять експериментальних груп по шість тварин у кожній.

Для оцінки антидепресивних властивостей одержаних сполук нами було використано метод Порсолту [10]. Першій та другій групам мишей перорально вводили комплекси I і II у твіновій емульсії дозою, розрахованою в мольному перерахунку, виходячи з дози 40 мг/кг саліцилової кислоти. Третя група отримувала розчин саліцилової кислоти (Sigma) дозою 52 мг/кг у перерахунку на залишок саліцилової кислоти, четверта — розчин хлориду олова (чда, ГОСТ 36-88) у твіновій емульсії дозою, розрахованою в мольному перерахунку на внесок маси олова у складі комплексів, що вивчаються. П'ята — розчин амітриптиліну в твіновій емульсії дозою 20 мг/кг. Як референтний препарат було використано амітриптилін (ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»», Харків).

Ацетилсаліцилову кислоту та хлорид олова використовували для дослідження впливу функціональних дескрипторів на ступінь прояву фармакологічної активності.

Антидепресивну активність сполук оцінювали за зменшенням часу зависання у воді щодо показників інтактних тварин, яким вводили розчин, — контрольних значень. При спостереженні за тваринами визначали час іммобільності, який інтерпретувався як прояв відчаю. Антидепресивну дію ви-

значали протягом 3 хв через певні проміжки часу (1, 3, 5 та 24 год) після перорального введення відповідних експериментальних сполук.

Протисудомну дію комплексних сполук вивчали за антагонізмом із коразолом (Sigma), 1 % розчин якого вводили у хвостову вену тварин, з подальшою реєстрацією мінімальних ефективних доз коразолу (МЕД), що викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ) [11; 12]. Судомний агент вводили через певні проміжки часу (1, 3, 5 та 24 год) після перорального введення сполук, що вивчалися.

Експериментальні дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [13], що підтверджено комісією з біоетики ОНУ імені І. І. Мечникова МОН України (протокол № 3 від 10 лютого 2015 р.).

Результати дослідження оброблені загальноприйнятими методами з обчислюванням середньої арифметичної величини та середнього відхилення.

### Результати дослідження та їх обговорення

Одержані дані свідчать про те, що у тесті відчаю пероральне введення сполук I та II достовірно збільшувало час активного плавання протягом 24 год (рис. 1).

Час іммобільності тварин, % від контролю

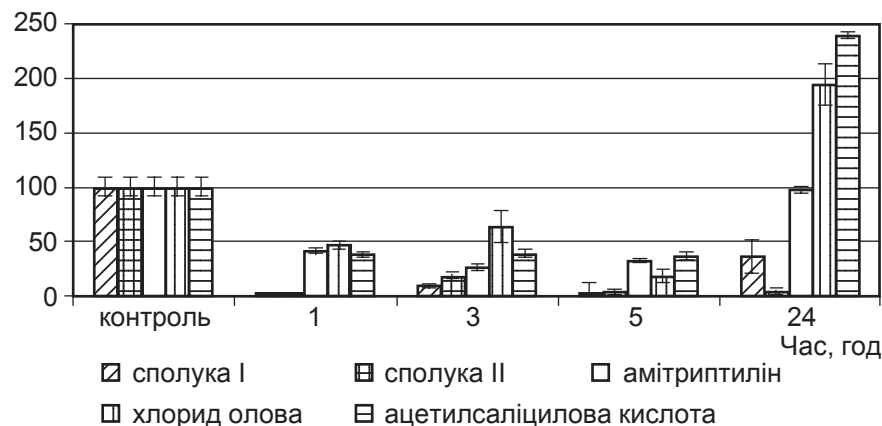


Рис. 1. Антидепресивна активність комплексів I і II після перорального введення за методом Порсолта



За 1 год після перорального введення комплексів I і II спостерігалася повна відсутність іммобільності мишей упродовж 3 хв вимірювання порівняно з контрольною групою. Протягом 5 год спостерігалась антидепресивна дія досліджуваних сполук, у середньому час іммобільності тварин зменшувався на 90 і 82 % відповідно. Імовірно, свій вклад у прояв антидепресивного ефекту вносить залишок саліцилової кислоти, що підтверджується фактом зниження часу іммобільності тварин у середньому на 60 % щодо контрольних значень протягом 5 год експерименту при пероральному введенні ацетилсаліцилової кислоти. Певний внесок у прояв антидепресивної дії досліджуваних сполук належить також центральному атому олова, що підтверджується наявністю антидепресивної дії у хлориду олова, який зменшує час іммобільності тварин на 37 і 82 % через 3 і 5 год експерименту відповідно.

Для комплексної сполуки I через 24 год після введення час прояву антидепресивної дії зменшується, але залишається на досить високому рівні — 34 % щодо контрольних значень. Антидепресивна активність комплексу II через

24 год після перорального введення достовірно перевищує дію комплексу I, але порівняно з контрольними показниками обидва комплекси надають досить потужної антидепресивної дії протягом 24 год, зменшуючи час іммобільності тварин на 96 % щодо контрольних значень. Порівняно з амітриптиліном, антидепресивна дія досліджуваних комплексів не поступається йому своєю ефективністю. Через 24 год експерименту антидепресивна дія амітриптиліну практично відсутня.

При дослідженні протисудомної активності комплексних сполук за антагонізмом з коразолом було встановлено, що протягом 48 год після перорального введення спостерігалась протисудомна дія за показниками клоніко-тонічних судом і тонічною екстензією (рис. 2).

Через 1 год після перорального введення ДКТС перевищує контрольні показники практично на 50 %: для комплексу I це становить 152 %, для комплексу II — 158 % щодо контрольних значень. Через 3 год ДКТС для комплексу I залишається на незмінному рівні, а для комплексу II зростає до 170 %. Надалі динаміка зміни протисудомної активності є однаковою

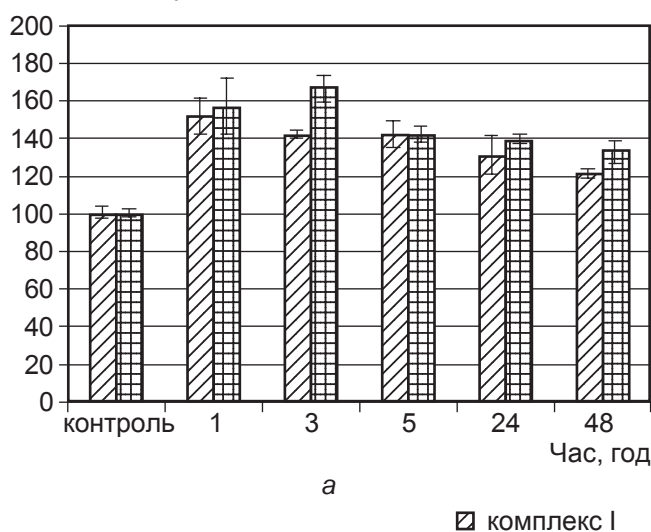
для обох комплексів: через 5 год ДКТС становить 142 %, через 48 год — 121 і 133 % відповідно. Зниження протисудомної дії пов'язане з процесами елімінації сполук з організму експериментальних тварин, але процес є повільним.

Аналогічна динаміка зміни протисудомної дії спостерігається при визначенні показників ДТЕ. Через 1 год цей показник становить 151 і 158 % відповідно для комплексу I та II. Через 3 год експерименту відбувається збільшення тонічної екстензії при використанні комплексу II до 190 % щодо контролю. Через 48 год значення ДТЕ відповідних комплексів сягає 112 і 135 % відповідно щодо контрольних значень. Імовірно, що введення атому бром до бензальдегіду комплексу II приводить до незначного збільшення його протисудомної дії.

## Висновки

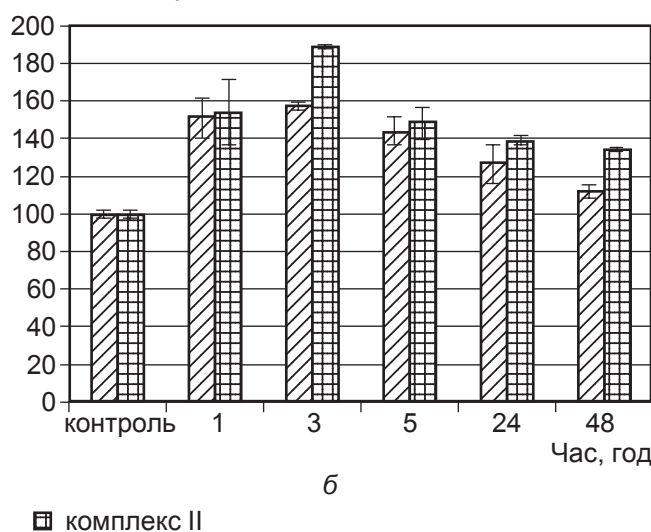
Результати вивчення фармакологічної активності нових комплексних сполук  $\text{SnCl}_4$  з саліцилоїлгідрозонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду показали, що одержані сполуки виявляють достатньо високу антидепресивну та протисудомну активність протягом 24 год і протисудомну актив-

МЕД коразолу, % від контролю



а

МЕД коразолу, % від контролю



б

▨ комплекс I

▣ комплекс II

Рис. 2. Протисудомна активність комплексів I і II після перорального введення за антагонізмом із коразолом: а — ДКТС; б — ДТЕ

ність протягом 48 год експерименту. Вклад у прояв антидепресивної активності комплексів вносить присутність у їх структурі хлориду олова та залишку саліцилової кислоти. Антидепресивна дія комплексів I і II через 24 год перевищує дію амітриптиліну. Пролонгована дія нових сполук, імовірно, пов'язана з їх високою ліпофільністю, а введення бромиду до 4-го положення бензальдегіду комплексу II приводить до збільшення фармакологічного ефекту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 15. – С. 33–36.
2. Психотропная активность солей салициловой кислоты в условиях поведенческих тестов у крыс / Т. В. Яковчук, О. В. Катюшина, К. Р. Хусаинова [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета. – 2009. – Т. 22 (61), № 1. – С. 134–138.
3. Синтез и психотропная активность некоторых солей салицилморфолида / А. К. Брель, С. В. Лисина, Ю. Н. Соломатина, Д. Г. Ковалев // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 10. – С. 16–18.
4. Роль координационных соединений металлов в повышении биологической активности лекарственных средств / С. В. Костров, Л. П. Лазурина, О. В. Лосицкая [и др.] // Сборник материалов 5-го съезда общества биотехнологов России им. Ю. А. Овчинникова. – М., 2008. – С. 232–234.
5. Изучение биологической активности некоторых комплексных соединений металлов / С. В. Костров, Л. П. Лазурина, П. В. Калущий [и др.] // Врач-аспирант. – 2010. – № 3 (40). – С. 129–137.
6. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. С. Григорьева. – М.: Академкнига, 2000. – Т. 2: Микроэлементы в медицине. – 352 с.
7. Комплексы [тетрахлоро-(N-4-R-бензилиден-салицилоилгидразинато-N, O) олова (IV)], где R = OCH<sub>3</sub>, Br, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и их противовоспалительная активность / Н. В. Шматкова, И. И. Сейфуллина [и др.] // Вісник

ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18 (46), № 2. – С. 16–24.

8. Влияние изоникотиноилгидразону-2-гидрокси-бензальдегиду та його комплексів на ріст умовно-патогенних бактерій / Н. В. Шматкова, О. Ю. Зінченко, І. Й. Сейфуліна [та ін.] // Вісник ОНУ. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 67–73.

9. Коренюк И. И. Влияние салициловой кислоты и ее солей на электрическую активность нейронов виноградной улитки / И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, В. Ф. Шульгин // Нейрофизиология. – 2005. – Т. 37, № 2. – С. 142–150.

10. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet [et al.] // Europ. J. Pharmacol. – 1978. – Vol. 47. – P. 379–391.

11. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: метод. рекомендації / за ред. акад. М. Я. Головенко, проф. Л. О. Громова. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.

12. Bouclier M. Experimental models in pharmacology / M. Bouclier, D. Cavey, N. Kail // J. Pharmacol. Rev. – 1990. – Vol. 42. – P. 127–154.

13. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

#### REFERENCES

1. Nasonov Ye.L. Efficacy and tolerance of non-steroid anti-inflammatory drug. Nimesulid: new information. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2001; 9 (15): 33–36.
2. Yakovchuk T.V., Katyushina O.V., Khusainova K.R., Korenyuk I.I. The psychotropic activity of salts of salicylic acid in behavioral tests in rats. *Uch. zapiski Tavrich. nats. universiteta* 2009; 22 (61); 1: 134–138.
3. Brel' A.K., Lisina S.V., Solomatina Yu.N., Kovalyov D.G. Synthesis and psychotropic activity of certain salts salitsilmorfolid. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2013; 47 (10): 16–18.
4. Kostrov S.V., Lazurina L.P., Lositskaya O.V., Napchaeva D.A., Chudnovskiy A.P., Shehine M.T. The role of the metal coordination compounds in increasing the biological activity of drugs. *Sb. Materialov pyatogo s'ezda obshchestva biotekhnologov Rossii im. Yu.A. Ovchinnikova*. Moscow, 2008, 232–234 p.
5. Kostrov S.V., Lazurina L.P., Kaluckiy P.V., Basareva O.I., Napchaeva D.A., Bukreeva E.M., Lositskaya O.S. The study of the biological activity of some metal complexes. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal "Vrach-aspirant"* 2010; 3 (40): 129–137.

6. Grigoreva A.S. Optimization pharmacotherapeutic activity biometals upon complexation with NSAIDs. Moscow, Akademkniga 2000, Vol. 2: *Mikroelementy v meditsine* 2000, 352 p.

7. Shmatkova N.V., Seyfullina I.I., Aleksandrova A.I., Polishchuk A.V. Complexes [tetrahloro-(N-4-R-benzylidene-salicyloilhydrazinato-N, O) of tin (IV)], where R = OCH<sub>3</sub>, Br, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> and their anti-inflammatory activity. *Visnik ONU. Khimiya* 2013; 18 (46) (2): 16–24.

8. Shmatkova N.V., Zinchenko O.Yu., Seyfullina I.Y., Filipova T.O., Podust V.S. Effect of izonicotinoilhydrazon-2-hidroxy-benzaldehyde and its complexes on the growth of opportunistic bacteria. *Visnik ONU* 2009; 14 (4): 67–73.

9. Korenyuk I.I., Khusainov D.R., Shul'gin V.F. Effect of salicylic acid and its salts on the electrical activity of snail neurons. *Neirofiziologiya* 2005; 37 (2): 142–150.

10. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Europ. J. Pharmacol.* 1978; 47: 379–391.

11. Golovenko M.Ya., Gromov L.O. (eds) Pre-clinical study of specific activity of potential antiepileptic drugs: metodichni rekomendatsii. Kyiv, DFC MOZ Ukrainy, 2003. 46 p.

12. Bouclier M., Cavey D., Kail N. Experimental models in pharmacology. *J. Pharmacol. Rev.* 1990; 42: 127–154.

13. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya medychnykh zasobiv* [Pre-clinical researches of medicines]. Kyiv. Avitsenna, 2001. 528 p.

Надійшла 27.03.2015  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован

