

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

На правах рукопису

СИДОРЕНКО АНТОНІНА ГРИГОРІВНА

УДК 615.015:615.214 + 616 – 4:159.929

ПОШУК АНТИДЕПРЕСАНТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ
2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

14.03.05 – фармакологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник
Луценко Руслан Володимирович,
кандидат медичних наук,
доцент

Полтава – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ І ФАРМАКОКОРЕКЦІЮ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ (огляд літератури) ...	12
1.1 Особливості патогенезу депресивних розладів.....	12
1.2 Фармакологічні властивості антидепресивних засобів.....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
РОЗДІЛ 3. СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ПОВЕДІНКОВИХ ТЕСТАХ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ Й ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА.....	54
3.1 Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тварин у тесті «відкрите поле».....	54
3.2 Вивчення ефектів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на щурах у тесті Порсолта.....	60
3.3 Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тварин у тесті «підвішування за хвіст».....	64
3.4 Визначення гострої токсичності найбільш активного похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.....	69
3.5 Визначення ефективної дози найбільш активного похідного 2- оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.....	73
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУКИ Е-38 НА НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИХ МОДЕЛЯХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ.....	79
4.1 Вплив сполуки Е-38 на каталепсію тварин, що викликана галоперидолом.....	79
4.2 Вивчення ефектів сполуки Е-38 на тлі резерпін-індуковану	

	3
депресії у щурів.....	82
4.3 Вплив сполуки E-38 на ефекти клонідину в тварин.....	86
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕКТРУ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2- ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ.....	95
5.1 Вплив сполуки E-38 на ефекти дофамінергічних нейроаналізаторів у щурів.....	95
5.2 Дослідження сполуки E-38 на тлі уведення L-3,4- діоксифенілаланіну в тварин.....	98
5.3 Вплив сполуки E-38 на ефекти 5-окситриптофану.....	103
5.4 Вивчення властивостей сполуки E-38 на тлі ефектів ареколіну та нікотину у щурів.....	107
5.5 Вплив сполуки E-38 на нейротропні ефекти ГАМК- блокаторів.....	109
РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ E-38 ТА ЇЇ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ПОМІРНОГО СТРЕСУ.....	116
6.1 Вплив сполуки E-38 на стан шерстяного покриву.....	116
6.2 Дослідження споживання сахарози при застосуванні сполуки E-38	118
6.3 Вплив сполуки E-38 на щурів у тесті Порсолта.....	121
6.4 Вивчення впливу E-38 на рівень моноамінів і активність моноамінооксидази А у крові і тканинах печінки та головного мозку при хронічному помірному стресі.....	124
6.5 Вплив сполуки E-38 на рівень моноамінів і активність моноамінооксидази А у крові і тканинах печінки та головного мозку інтактних щурів.....	127
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	131
ВИСНОВКИ.....	148

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТКИ.....	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГАМК	–	гамма-аміномасляна кислота;
ДА	–	дофамін;
МАО	–	моноаміноксидаза;
МОФеГ	–	3-метокси-4-оксифеніл-гліколь;
НА	–	норадреналін;
5-НТ	–	серотонін;
СІЗЗС	–	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну;
ІЗЗСН	–	інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну;
СІЗЗН	–	селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну;
ТЦА	–	трициклічні антидепресанти;
ЦНС	–	центральна нервова система;
ХПС	–	хронічний помірний стрес;
D-рецептори	–	дофамінові рецептори;
ED ₅₀	–	середня ефективна доза;
L-ДОФА	–	L-3,4-діоксифенілаланін;
NMDA	–	N-метил-D-аспаратат-рецептори

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема психічних захворювань є однією з найактуальніших для сучасної медицини [22]. Розповсюдженість цієї патології в Європі складає близько 30% від загальної кількості психічних захворювань [114, 233]. За даними ВООЗ у світі понад 110 мільйонів осіб страждають на депресії і кількість їх постійно зростає [72]. На цю патологію у різні періоди життя хворіють до 20-25% жінок і від 7-12 % чоловіків [105, 241]. Згідно з аналітичними показниками ВООЗ до 2025-2030 рр. захворюваність на депресію вийде на 1-е місце в світі, випередивши серед інших причин серцево-судинні захворювання і онкологічну патологію [192].

Нині спостерігається чітка тенденція до зростання депресивних станів, особливо серед людей після 60 років, де частота коливається від 9 до 45%. Психічні розлади у літньому віці зазвичай поєднуються з соматичною патологією, що ускладнює їхній перебіг. Депресія супроводжує кардіологічну патологію у 32% пацієнтів, цереброваскулярну – у 16%, респіраторну – у 21% випадків [60, 88, 194]. Депресивні розлади часто зустрічаються у хворих на ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, після інфаркту міокарда та у онкохворих [99, 277]. Одним з небезпечних ускладнень депресії є суїцидальні наміри та дії [83, 138]. Рівень смертності у цієї категорії хворих складає 15%, а ризик самогубства у 20 разів вищий за такий у загальній популяції [97, 107, 128].

В Україні показник захворюваності на розлади психіки та поведінки в 2012 році становив 227,5 на 100 тис. населення, поширеність – 2553,9, а допомогу лікаря-психіатра потребувало 2,7% населення [34, 47]. За даними МОЗ України, поширеність депресії зросла з 65,4 до 73,6 осіб на 100 тис. населення, а захворюваність – з 8,7 до 9 на 100 тис. населення у 2012 р. порівняно з 2008 р. [139].

Наявні на фармацевтичному ринку України лікарські засоби не вирішують проблеми лікування депресії. Це пов'язано з недоліками

фармакотерапії, а саме з повільним розвитком клінічного ефекту, що складає 2-4 тижні від початку лікування, виникненням побічних реакцій, що виявляються на початку терапії, інколи саме з цим пов'язаний нон-комплаєнс і фармакорезистентність [55, 58, 108, 125, 229]. При застосуванні трициклічних антидепресантів відмова від лікування у хворих складає до 21%, а препаратів нових поколінь – 15% [146, 147]. Для більшості антидепресивних засобів характерна затримка настання терапевтичної відповіді, а також сексуальна дисфункція, порушення сну, коливання маси тіла, що погіршує симптоми депресії та збільшує ризик суїциду [21, 127]. Все це, свідчить про актуальність даної проблеми та необхідність розробки нових ефективних антидепресантів.

Зараз активно вивчаються похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти [36, 118, 119]. У сполук встановлені виражені антигіпоксичні, антиоксидантні, анксиолітичні, стреспротекторні, церебропротекторні та ноотропні властивості [93, 94, 147, 151]. Усе вищезазначене теоретично обґрунтовує доцільність подальшого фармакологічного дослідження похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як потенційних антидепресантів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879). Авторка була безпосереднім співвиконавцем НДР.

Мета і задачі дослідження. *Мета роботи* – експериментальне обґрунтування доцільності пошуку в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти сполук з антидепресивною активністю та з'ясування їх можливих механізмів дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

1. Провести в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти

кислоти скринінг сполук, що виявляють антидепресивну дію в нейротологічних тестах («відкрите поле», тест Порсолта, «підвішування за хвіст»), та визначити середньоефективну дозу (ED50) сполуки-лідера.

2. Визначити гостру токсичність сполуки-лідера та її терапевтичний індекс.

3. Вивчити вплив сполуки-лідера на емоційно-поведінкові реакції щурів на тлі дії речовин, що мають гальмівний вплив на ЦНС (каталепсія, що викликана галоперидолом, резерпін-індукована депресія, ефекти клонідину).

4. Дослідити ефекти сполуки-лідера на тлі дії речовин, що мають збуджувальний вплив на ЦНС (апоморфіну, L-3,4-діоксифенілаланіну, 5-окситриптофану).

5. З'ясувати роль холінергічної та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем в механізмах антидепресивної дії сполуки-лідера.

6. Дослідити антидепресивну дію сполуки-лідера при курсовому профілактично-лікувальному внутрішньошлунковому введенні за умов депресивно-подібного стану, викликаного хронічним помірним стресом.

7. Вивчити вплив тривалого застосування сполуки-лідера на вміст адреналіну, норадреналіну, дофаміну, серотоніну в крові та активність моноаміноксидази А у крові, головному мозку та печінці.

Об'єкт дослідження – депресивні стани.

Предмет дослідження – антидепресивна дія та її механізми у похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Методи дослідження. Фармакологічні методи: поведінкові (тест «відкрите поле», тест Порсолта, тест «підвішування за хвіст», хронічний помірний стрес (ХПС)); моделі депресивних розладів (вплив на депресивні ефекти галоперидолу, резерпін, клонідину); вплив на ефекти апоморфіну, L-3,4-діоксифенілаланіну (L-ДОФА), 5-окситриптофану; вплив на ареколіновий та нікотинний тремор, вплив на ефекти ГАМК-блокаторів; токсикологічні; фізико-хімічні; імуноферментні (визначення рівня моноамінів у крові); біохімічні (визначення активності моноаміноксидази (MAO-A) у сироватці

крові, тканинах печінки і головного мозку); статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі комплексного аналізу емоційно-поведінкових реакцій у нейроетологічних тестах проведено пошук речовин з антидепресивною дією серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і виявлено найактивнішу сполуку (етилловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, умовна назва E-38). Встановлена антидепресивна дія сполуки E-38 характеризується збільшенням латентного періоду першої іммобільності в 1,4 разу і зменшенням загального часу нерухомості у 2,1 разу у тесті Порсолта. Речовина E-38 покращує адаптаційні можливості та зменшує відчуття страху, що триває принаймні 24 год у тесті «відкрите поле».

Розширено уявлення про токсикологічні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. Встановлено, що сполука E-38 при внутрішньоочеревинному введенні щурам за значенням LD50 відноситься до практично нетоксичних (V клас токсичності), при внутрішньоочеревинному введенні мишам за показником LD50 належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності), а за значенням терапевтичного індексу сполука E-38 в 20,6 разу перевищує іміпрамін.

Отримано нові дані про те, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти посилюють дофамінергічну нейротрансмісію: сполука E-38 зменшує у середньому в 1,4 разу галоперидолову каталепсію; суттєво модифікує апоморфінову стереотипію, попереджає виникнення апоморфінової гіпотермії та посилює ефекти L-ДОФА активніше за іміпрамін. Уточнено наукові дані про серотонінергічні механізми антидепресивної дії похідних 2-оксоіндоліну. Сполука E-38 покращує рухову активність в середньому в 1,8 разу, попереджає розлади вегетативної нервової системи в середньому на 40-60% протягом 24 год при резерпіновій депресії та виразно модифікує ефекти 5-окситриптофану. Встановлена участь норадренергічної системи на основі протидії досліджуваної сполуки депресивноподібним змінам, що викликає клонідин. Висока ефективність у нейрофармакологічних моделях депресії супроводжується

здатністю сполуки Е-38 при профілактично-лікувальному курсовому внутрішньошлунковому введенні коригувати ангедонію і поведінку тварин у тесті Порсолта при ХПС, що дозволяє ефективно протидіяти депресивноподібному стану.

Уточнено наукові дані про медіаторні механізми антидепресивної дії похідних 2-оксоіндоліну на прикладі сполуки Е-38, які пов'язані зі збільшенням рівня норадреналіну (НА) в 1,3 разу, дофаміну (ДА) в 1,3 разу і серотоніну (5-НТ) в 2,0 рази у крові та нормалізацією активності MAO-A у головному мозку та сироватці крові.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дисертаційної роботи доцільно використовувати для спрямованого синтезу нових похідних 2-оксоіндоліну з заданими фармакологічними властивостями і при пошуку та дослідженні серед них потенційних антидепресантів.

Запропоновано новий спосіб для лікування депресивних розладів похідними 2-оксоіндолін-3-гліюксілової кислоти (патент України на винахід № 106105 (2014) і патент України на корисну модель № 79866 (2013)).

Підтверджено практичне значення дисертаційної роботи інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров'я України «Інноваційні перспективи застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліюксілової кислоти в якості антидепресивного засобу», 2015.

Запропоновано науково-методичний підхід пошуку засобів для лікування депресії, який полягає в оптимізації дослідження специфічної активності потенційних антидепресантів методичні рекомендації «Експериментальне вивчення нових антидепресивних засобів» (Київ, 2014).

Результати дисертації впроваджено у науковий процес на кафедрі фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол №6 від 17.02.2016 р.) і в план наукових досліджень НДІ ГІОРПФ ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №4 від 4.04.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначені

мета і завдання дослідження, розроблені методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертації. Авторка особисто здійснила інформаційно-патентний пошук, провела аналіз даних літератури за темою дисертації, виконала експериментальну частину роботи, провела аналіз, систематизацію та статистичну обробку одержаних результатів, написала текст дисертації. Дослідження рівня моноамінів у плазмі й сироватці крові при ХПС виконані на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» сумісно з науковим співробітником Микитюк М. В.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології» (м. Полтава, 2010); IV Національному з'їзді фармакологів України (м. Київ, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інтернаціоналізація вищої медичної освіти: науково-методичні засади освіти іноземних громадян у вищих медичних навчальних закладах» та «Жутаєвські читання» (м. Полтава, 2013); конференції «Фармакологическая нейропротекция 2013» (м. Санкт-Петербург, РФ, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2013» (м. Полтава, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові праці: 12 статей, з них 11 статей у фахових виданнях МОН України, 3 з яких включено до міжнародних наукометричних баз цитування, 8 тез у матеріалах науково-практичних заходів, Отримано 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, видано інформаційний лист та методичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ І ФАРМАКОКОРЕКЦІЮ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ (огляд літератури)

1.1 Особливості патогенезу депресивних розладів

Депресія – це складний та загрозовий для життя психічний розлад, що за прогнозами стане одним з найрозповсюдженіших захворювань в усьому світі. Незважаючи на численні дослідження етіології і механізмів розвитку, патофізіологія даного захворювання залишається до кінця не з'ясованою. Клінічні симптоми депресії проявляються на психологічному, фізіологічному і поведінкових рівнях та включають у себе зміну апетиту і сну, смуток або дратівливість, психомоторне збудження, підвищену стомлюваність, ангедонію, зниження концентрації уваги, почуття провини і періодичні думки про самогубство або смерть.

Пусковими факторами розвитку депресії є ендогенні (порушення мозкового кровообігу, ендокринні захворювання, генетична схильність) й екзогенні чинники (соматичні та інфекційні захворювання, отруєння, вживання алкоголю, наркотиків, фармакологічних препаратів, травми головного мозку та інше) [61, 62, 122, 198, 292, 301]. Морфофункціональними основами цієї патології є майже всі структури головного мозку: кора великих півкуль, лімбічно-ретикулярний комплекс, центральні відділи вегетативної нервової системи, гіпоталамо-гіпофізарна система та епіфіз.

Основні механізми розвитку депресії пов'язані з дефіцитом серотонінергічної системи і складними дизрегуляторними розладами норадренергічних процесів [59, 285, 305]. Вони тісно взаємодіють з іншими нейромедіаторними системами, а саме: гліцинергічною, збуджувальних амінокислот, гістамінергічною, карболінів, дофамінергічною, холінергічною, глутаматергічною та ГАМК-ергічною.

Однією з провідних ланок патогенезу депресії є розлади функції норадренергічної системи головного мозку [197, 222]. Норадреналін – медіатор змішаної дії. Синтез провідного медіатора центральної нервової системи (ЦНС) відбувається наступним чином: тирозин під впливом тирозингідроксилази перетворюється на L-3,4-діоксифенілаланін (L-ДОФА), який метаболізується дофадекарбоксилазою на ДА. Дофамін є нейротрансмітером і під дією дофамін- β -гідроксилази з нього синтезується норадреналін. Далі цей медіатор руйнується за допомогою ферментів MAO, катехол-O-метилтрансферази на 3-метокси-4-оксифеніл-гліколь (МОФеГ). Норадреналін міститься в усіх структурах головного мозку. Майже половина норадренергічних нейронів знаходиться у блакитній плямі (locus coeruleus), гіпоталамусі та структурах лімбічної системи (центральному ядрі, мигдалевидному тілі й зубчастій звивині). Цей нейромедіатор приймає участь у формуванні емоційного стану, проявах агресії, тривоги й здійсненні центрального контролю над ендокринними та вегетативними функціями [204]. Це свідчить про залучення вищезгаданих ділянок головного мозку в формуванні сталого рівня НА й основних його метаболітів. Дія НА на електричну активність нейронів головного мозку відрізняється від дії інших класичних медіаторів. Вона залежить від вихідного стану нервових клітин і характеризується пермісивністю.

Відомо, що резерпін зменшує запаси НА в пресинаптичних нервових закінченнях ЦНС [153, 219]. При введенні його експериментальним тваринам відмічається рухова загальмованість та седація. Подібні симптоми спостерігаються при депресії у людей [240]. Також, у деяких хворих на депресію відмічено зниження чутливості постсинаптичних адренорецепторів і збільшення кількості пресинаптичних α_2 - і β_2 -адренорецепторів. Такий дисбаланс призводить до зниження викиду НА в синаптичну щілину. Порушення синтезу й екскреції НА підтверджується зниженням у сечі концентрації основного метаболіту НА – МОФеГ у хворих із маніакально-депресивним синдромом у стадії депресії та підвищенням при

гіпоманіакальному перебігу. Покращення стану пацієнтів з уперше виявленими депресивними розладами характеризується значним підвищенням вмісту МОФеГ у сечі, а у хворих із систематичними депресивними епізодами змін його рівнів не спостерігається. Низька концентрація у сечі МОФеГ вказує на позитивний лікувальний ефект при застосуванні ТЦА, що блокують зворотнє захоплення НА пресинаптичними закінченнями [251, 264].

У патогенезі депресії суттєву роль відіграє дофамінергічна система головного мозку [187, 249, 299]. Дофамін є нейромедіатором змішаної дії та хімічним еквівалентом позитивних емоцій. Процеси синтезу і перетворення медіатора наступні: на амінокислоту тирозин впливає фермент тирозингідроксилаза і утворюється діокси-L-фенілаланін. Він перетворюється дофадекарбоксілазою на ДА, який ферментами МАО і катехол-О-метилтрансферазою руйнується з утворенням 3-4-діоксифенілоцтової кислоти та гомованільної кислоти.

Про участь дофамінергічної системи головного мозку в патогенезі захворювання свідчить розвиток антидепресивного ефекту при введенні попередника дофаміну L-ДОФА. У хворих на депресивні розлади з апатією й загальмованістю відмічається позитивний ефект при призначенні антидепресантів інгібіторів зворотного захоплення дофаміну. При аналізі спинномозкової рідини у пацієнтів спостерігається зниження рівня основного метаболіту ДА – гомованільної кислоти [90, 176, 177]. Також у осіб, хворих на депресію, що покінчили життя самогубством, відмічалось зниження рівня 3-4-діоксифенілоцтової кислоти у смугастому тілі та прилеглому ядрі [222].

Важливим фактом на користь дофамінергічної концепції розвитку депресії є наявність у спектрі психотропної активності антидепресивних засобів дофамінотропного компоненту. Депресивні розлади зменшують, зокрема бупропіон і номіфензин, що здатні полівалентно модулювати дофамінергічні нейромедіаторні процеси [123, 173, 203, 278].

Порушення функції серотонінергічної системи головного мозку також спричиняє виникнення депресивних розладів [8, 195, 270, 271, 283]. Згідно з серотонінергічною теорією виникнення депресії, серотонін (5-НТ) відповідає за прояви тимоаналептичного ефекту антидепресантів [63, 158].

Серотонін є медіатором змішаної дії, він регулює емоційні стани, циркадні ритми, реакції болю, голоду, сну, статеву поведінку, агресивність та інші фізіологічні реакції. Виділяють наступні етапи синтезу і перетворення 5-НТ. Амінокислота триптофан під впливом ферменту L-триптофан-5-гідроксилази перетворюється на 5-НТ, що у свою чергу, руйнується ферментом MAO на 5-оксиіндолоцтову кислоти. Нейромедіатор переважно знаходиться у таких структурах: кора головного мозку, мигдалик, гіпоталамус, гіпокамп, мозочок і спинний мозок, що свідчить про їх провідну участь у формуванні депресивної патології.

На сьогодні виділено 18 підтипів серотонінових рецепторів (5-НТ-рецептори), з яких 5-НТ₁-, 5-НТ₂- і 5-НТ₃-рецептори найбільш досліджені. 5-НТ₁-, 5-НТ₂-рецептори складаються з семи трансмембранних доменів і з'єднані з G-білками, кожен з цих рецепторів включає декілька підтипів [269]. 5-НТ₃-рецептори являють собою рецептор-канал, подібний до α -субодиниці M-холінорецепторів. Встановлено, що 5-НТ₄-, 5-НТ₅-, 5-НТ₆- і 5-НТ₇-рецептори сполучаються з G-білками, однак вони досліджені недостатньо. До 5-НТ₁-рецепторів належать сім підтипів: 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{1F}, 5-НТ_{1P} і 5-НТ_{1S}, їх відносять до мембранотропних. Рецептори 5-НТ_{1A-F} розташовані у різних структурах головного мозку. При цьому 5-НТ_{1P}-рецептори здебільшого в гладком'язових клітинах кишечника, 5-НТ_{1S} – у нейронах спинного мозку [154, 163, 202, 250, 273, 289].

5-НТ_{1A}-рецептори переважно розміщені у гіпокампі, мигдалику, прозорій перетинці. Вони знаходяться на пресинаптичній і постсинаптичній мембранах, беруть участь у регуляції емоцій, сексуальної поведінки, сну, тривожності та температури тіла [186]. Відомо, що 5-НТ_{1A}-авторецептори модулюють функцію серотонінергічної системи головного мозку. Збудження

5-НТ_{1A}-рецепторів призводить до відкриття калієвих каналів, гіперполяризації мембрани і гальмування активності нейронів. За участю цих рецепторів реалізується антидепресивний ефект селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), антидепресивний і протитривожний ефекти буспірону.

У фронтальних відділах кори, стріатумі та базальних гангліях локалізовані 5-НТ_{1D}-рецептори. Вони відіграють роль гетерорецепторів, що беруть участь у виділенні ДА, ацетилхоліну і глутамату [265]. Пресинаптичні 5-НТ_{1D}-рецептори належать до ауторецепторів, що здійснюють контроль за рівнем 5-НТ.

5-НТ₂-рецептори відносять до глікопротеїнів й у залежності від підтипу рецептора складаються із 460-480 амінокислотних залишків. Вони поділяються на 3 підтипи: 5-НТ_{2A}-, 5-НТ_{2B}-, 5-НТ_{2C}-рецептори. 5-НТ_{2A}-рецептори переважно розміщені у пірамідних нейронах лобної кори та дорзальному смугастому тілі. Дані рецептори реалізують анксиогенний ефект, приймають участь у формуванні статевої поведінки й у регуляції сну. Активація 5-НТ_{2A}-рецепторів викликає збільшення концентрації ДА в смугастому тілі. Сучасні атипіві антипсихотичні засоби мають значний афінитет до цих рецепторів, що й обумовлює їхній антидепресивний ефект. Зниження активності 5-НТ_{2A}-рецепторів відмічається при ангедонії, що є ключовим симптомом депресії. У хворих на депресію, що покінчили життя самогубством, відмічається дефіцит рецепторів і 5-НТ у ЦНС [138]. На цьому тлі спостерігається знижений вміст триптофану і продуктів метаболізму 5-НТ у плазмі крові. У таких пацієнтів зменшується вміст цього моноаміну в депо і збільшується кількість пресинаптичних 5-НТ₂-рецепторів, що призводить до зниження продукції медіатора.

У гіпокампі, корі головного мозку, полосатому тілі та чорній субстанції розташовані 5-НТ_{2C}-рецептори. Агоністи цих рецепторів провокують анксиогенні та панічні реакції та порушують сон. Підвищена експресія 5-НТ_{2C}-рецепторів викликає збільшення маси тіла, а використання селективних антагоністів, зокрема кетансеріну, знижує апетит. Блокування 5-НТ_{2C}-

рецепторів є одним із напрямків у лікуванні депресії, з цим пов'язана дія агомелатоніну [5].

Іонотропні 5-HT₃-рецептори містяться у зубчастій звивині, гіпокампі та неокортексі. На сьогодні досліджено: 5-HT_{3A}-, 5-HT_{3B}-рецептори. Активація 5-HT₃-рецепторів у мурчаків покращує виділення 5-HT з гіпоталамусу, лобної долі та гіпокампу. Цей ефект блокується центральними агоністами 5-HT₃-рецепторів, що підтверджує анксиолітичні властивості рецепторів. Стимуляція *in vivo* цієї підгрупи рецепторів у шурів викликає зниження викиду НА з гіпоталамуса і гіпокампа, що пояснює антидепресивний ефект на моделі «навченої безпорадності».

Руйнування ядра шва викликає зниження рівня 5-HT у мозку і пригнічення активності серотонінергічної системи. Це призводить до підвищення емоційної реактивності, порушення поведінки і збільшення частоти виникнення патологічних емоційно-стресових реакцій [248, 283]. Провідну роль у механізмах розвитку стрес-індукованої депресії також відіграє дефіцит 5-HT, особливо у фронтальній корі та септальній зоні мозку [248].

Слід зазначити, що пацієнти з такими симптомами, як поганий настрій, апатія та відчуття туги віддають перевагу продуктам, що містять у великій кількості вуглеводи. Це призводить до гіперглікемії з наступною компенсаторною гіперінсулінемією, що збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру для триптофану – попередника 5-HT. При цьому синтез останнього збільшується у ЦНС, що може зменшувати симптоми депресії [180].

Існує точка зору, що надмірна функціональна активність серотонінергічної системи і гіперчутливість постсинаптичних 5-HT-рецепторів має суттєве значення у виникненні депресивних розладів. Це підтверджується ефективністю ТЦА і СІЗЗС, лікувальний ефект яких пов'язаний із зниженням рівня 5-HT у тканинах головного мозку [110, 111, 221].

У механізмах розвитку депресії встановлена значна роль гамма-аміномасляної кислота (ГАМК). Вона виконує роль головного гальмівного

медіатора у ЦНС і в значній кількості знаходиться у корі великих півкуль, смугастому тілі, блідій кулі та чорній субстанції. ГАМК бере участь у регуляції рухової активності, емоцій, умовних рефлексів, пам'яті та тривожності. Відомі різні підтипи ГАМК-рецепторів. ГАМК_A-рецептори представляють собою складний пентамерний комплекс. Вони належать до групи іонотропних рецепторів і являють собою хемочутливі хлорні канали, що відкриваються під дією ГАМК. ГАМК_B-рецептори – мембранотропні, локалізуються на постсинаптичній і пресинаптичній мембранах. Їх вплив опосередкований G-білками. ГАМК_B-рецептори на пресинаптичній мембрані контролюють виділення медіатора з дофамінергічних, норадренергічних, серотонінергічних і глутаматергічних нейронів. Активація ГАМК_A-рецепторів у мигдалині зменшує стан тривожності [272].

Система головного гальмівного медіатора тісно пов'язана з нейромедіаторами гліцином і ДА. ГАМК за допомогою медіатора гліцину пригнічує функцію спинного мозку, а через ДА – спричиняє седативний, снодійний і анксиолітичний ефекти. На ГАМК-ергічну теорію розвитку депресії вказує слабкість гальмівної функції однойменного медіатора, що супроводжується гіперзбудливістю емоціогенних лімбічних структур (мигдалик, гіпокамп та інші) [66, 67, 68]. У хворих з депресивними і тривожними розладами відмічається зменшена кількість ГАМК у лікворі та сироватці крові, що міцно корелює з тяжкістю симптоматики. Також в експерименті була показана антидепресивна активність блокаторів ГАМК_B-рецепторів [29, 294].

Головними збуджувальними медіаторними амінокислотами ЦНС є глутамінова й аспарагінова кислоти. Глутамінова кислота переважно локалізується у нейронах кори переднього мозку, мозочку, гіпокампі, а аспарагінова кислота – у середньому і спинному мозку. Амінокислотні медіатори приймають участь в обробці сенсорної інформації та процесах формування емоцій, зокрема глутамінова кислота контролює перебіг швидких і повільних синаптичних процесів, регулює виділення гормонів гіпофізу і є

попередником ГАМК. У якості специфічного агоніста NMDA-рецепторів виступає N-метил-D-аспартат. Блокада NMDA-рецепторів призводить до розвитку психічних захворювань. Зокрема, встановлена їх участь у патогенезі депресії, що підтверджується появою адаптивних змін у цьому рецепторному комплексі (підвищення афінності агоністів гліцинової ділянки) у щурів після проведення тесту «примусового плавання» [1, 3, 82]. Також, при нейрохімічних дослідженнях встановлено, що в тканині головного мозку хворих на депресію людей виявляється ослаблення зв'язування ліганда гліцинового сайту NMDA-рецепторів для сполуки L-689,560 у верхньоскроневої області [191]. Глутаматергічний вплив на гальмівні інтернейрони опосередкований активацією NMDA-рецепторів. У щурів із депресивними розладами, що викликані соціальною ізоляцією, виявлялось зниження чутливості ГАМК-ергічних інтернейронів до дії ко-агоністів NMDA-рецепторів (гліцину і D-серину) та підвищення активності блокатора сайту, що зв'язує гліцин NMDA-рецептори [145].

Останнім часом для лікування депресії використовують транскраніальну магнітну стимуляцію мозку, розробляють підходи для використання блокаторів NMDA-рецепторів у якості антидепресантів. У хворих на депресію після уведення субнаркозних доз неселективного неконкурентного блокатора NMDA-рецепторів кетаміну через 3 год відмічається покращення настрою, що триває протягом 72 год [165, 232].

Суттєву роль у розвитку депресивних розладів відіграє вісь, що включає гіпоталамус, гіпофіз і кору надниркових залоз. Її функціонування контролюється норадренегічною і серотонінергічною системами, а їх гіпофункція призводить до порушення синтезу і виділення гормонів [234, 235, 254]. Секреція глюкокортикоїдів відбувається під контролем адренотропного гормону, що виділяється передньою долею гіпофізу. Виділення адренотропного гормону у гіпоталамусі регулюється за участю кортикотропін-релізінг фактора. Регуляція секреції глюкокортикоїдних гормонів відбувається за принципом зворотного зв'язку. Рівень цих гормонів за

фізіологічних умов є стабільним [290].

При аналізі вмісту кортизолу у хворих на депресію установлений зв'язок між появою депресивного епізоду і порушеннями синтезу глюкокортикоїдів. У хворих на депресію відмічається зменшення чутливості організму до гальмівної дії дексаметазону у дексаметазоновому тесті. Також відмічається підвищений рівень кортикотропін-релізінг фактора у спинномозковій рідині, що нормалізується після проведеного лікування антидепресантами [225]. Причиною цього порушення є дефіцит біогенних амінів у мозку, що контролюють секрецію кортикотропін-релізінг фактора в гіпоталамусі. Дефіцит НА призводить до підвищення рівня глюкокортикоїдів, а дефіцит 5-НТ – до його зниження та порушення механізмів зворотнього зв'язку. При депресії розвивається замкнуте коло: дефіцит НА та 5-НТ в мозку, що призводить до підвищення секреції глюкокортикоїдів, а низький рівень глюкокортикоїдів викликає дефіцит моноамінів [204, 207].

Розлади функції холінергічної системи мають певне значення у появі депресивних розладів. Ацетилхолін є стимулювальний медіатор. Він у значній кількості представлений у корі великих півкуль, смугастому тілі, ретикулярній формації середнього мозку. Цей медіатор відповідає за процеси пам'яті, поведінку, емоції та активізацію психічних процесів. Ацетилхолін є функціональним антагоністом дофаміну. При багатьох психічних захворюваннях виявлені порушення обміну медіатора. На участь холінергічної системи мозку в патогенезі депресії вказує підвищення щільності мускаринових рецепторів у лімбічній системі мозку хворих на депресію і в осіб, які покінчили життя самогубством [153, 193, 283].

У розвитку депресії встановлена роль гістамінергічної системи. Гістамін – гальмівний і основний медіатор гіпофіза. Приймає участь у контролі сну і безсонні, регуляції енергетичного балансу, температури тіла, вживання їжі, а також різних емоційних станів у результаті широкої гістамінергічної іннервації компонентів лімбічної системи. При депресії виникає надлишок цього нейромедіатора [18].

У генезі депресивних розладів самостійне місце займають порушення добових, сезонних та інших біологічних ритмів організму. За хронобіологічну регуляцію відповідає мелатонін, що продукується епіфізом і синтезується з триптофану. При депресії спостерігається десинхронізм, що свідчить про зниження вмісту епіфізарного мелатоніну. При лікуванні дезіміпраміном, іміпраміном відмічається підвищення кількості та амплітуди секреції мелатоніну [148, 172]. Низький рівень мелатоніну у пацієнтів з депресією є ознакою зменшення рівня НА та 5-НТ у головному мозку. Виділяють два біохімічних типи депресії: перший з низьким рівнем дофаміну, другий з низьким рівнем дофаміну та серотоніну [85, 91, 243].

На сьогодні не можна сказати порушення яких нейрохімічних процесів у головному мозку є найбільш значимі у розвитку депресії та виступають її пусковими механізмами. При цьому складно виділити зміни якої нейромедіаторної ланки знаходяться в основі патогенезу депресії, а які виникають у результаті розвитку захворювання.

Таким чином, на сучасному рівні знань вирішення проблеми патогенетично орієнтованої терапії не завжди підкріплюється теоретичними концепціями.

1.2 Фармакологічні властивості антидепресивних засобів

Перші антидепресанти – інгібітори MAO та TЦА – з'явилися наприкінці 1950 року [238]. Тимолептики – одна з груп психотропних засобів, що використовуються для лікування депресії [2, 4].

Для цих препаратів характерне різноманіття хімічної будови і механізмів дії. Однак їх об'єднує спільний антидепресивний терапевтичний ефект. Кожен тимолептик підбирається для конкретного хворого з урахуванням побічних ефектів [84, 274].

До TЦА відносяться іміпрамін, дезипрамін, кломіпрамін, амітриптилін та інші. Препарати цієї групи є класичними представниками антидепресантів,

мають найбільш виражену тимолептичну дію й ефективні для лікування тяжких форм депресії. При застосуванні ТЦА виникає менше побічних реакцій і немає потреби у дотриманні спеціальної дієти порівняно з інгібіторами МАО [6].

Механізм дії ТЦА полягає у первинному ефекті (блокаді зворотного захоплення НА і 5-НТ) і у ряді складних компенсаторних реакцій. ТЦА пригнічують зворотне захоплення НА і не впливають на транспорт ДА, на відміну від психостимуляторів, таких як кокаїн, метилфенідат і амфетамін. Дана група антидепресантів полегшує дофамінергічну передачу шляхом підвищення концентрації НА у дофамінергічних закінченнях кори головного мозку та десенситизації D_2 -авторецепторів переднього мозку, що призводить до покращення настрою і зменшення загальмованості [165, 190, 210, 300].

ТЦА володіють помірною активністю відносно α_1 -, α_2 -адренорецепторів і майже не діють на β -адренорецептори. Гальмівними є α_2 -адренорецептори, що розташовані на закінченнях нейронів блакитної плями. Їх активація супроводжується зниженням активності тирозингідроксилази і перешкоджає підсиленню адренергічної нейротрансмісії. На тлі довготривалого прийому препаратів синтез НА у пресинаптичних закінченнях і його вивільнення відновлюється до вихідного рівня або навіть перевищує вихідний рівень. При лікуванні всіма типами антидепресантів щільність постсинаптичних β -адренорецепторів поступово зменшується [260].

У механізмах розвитку антидепресивної дії ТЦА відіграє суттєву роль активація збуджувальних α_1 -адренорецепторів інших моноамінергічних нейронів, десенситизація гальмівних α_2 -адренорецепторів і D_3 -авторецепторів. На цьому тлі відбувається непряме полегшення серотонінергічної і, вочевидь, дофамінергічної нейротрансмісії. Підсилене вивільнення 5-НТ і ДА призводить до зменшення щільності 5-НТ₁-ауторецепторів і постсинаптичних 5-НТ₃-рецепторів, надмірна кількість яких відмічається при депресивних розладах [168, 203, 214].

При тривалому прийомі ТЦА також спостерігається зміна чутливості М-холінорецепторів, знижується щільність ГАМК-рецепторів, змінюється

активність мозкового нейротрофічного фактору, нормалізується чутливість глюкокортикоїдних рецепторів, що відіграє суттєве значення у антидепресивній дії препаратів.

Основним представником ТЦА є іміпрамін. Це один із перших антидепресантів, що використовується й сьогодні [52]. Препарат виявляє стимулювальний ефект, що дає можливість його призначати при депресивних станах різної етіології, особливо при астенодепресивних станах, з психомоторною загальмованістю, нічним нетриманням сечі у дітей, при комбінованій терапії пацієнтів із хронічним больовим синдромом.

У іміпраміну існує феномен адаптації, коли препарат є ефективним при першому використанні, а при подальшому – ефективність зменшується. Це призводить або до підвищення дози препарату або до призначення антидепресантів іншої групи.

Іміпрамін та інші ТЦА не можна призначати одночасно з інгібіторами MAO або відразу після закінчення лікування ними. Також препарати цієї групи не доцільно комбінувати з дифеніном, адреноблокаторами, фенотіазінами, бензодіазепінами, симпатоміметиками і тиреоїдними засобами. Після відміни інгібіторів MAO його призначають через 1-2 тижні.

Препарати групи іміпраміну діють не селективно і впливають на центральні та периферичні M-холінорецептори, α - і β -адренорецептори, H₁-гістамінові рецептори. З цим пов'язані побічні реакції. Блокадою холінергічних структур обумовлена сухість у роті, порушення акомодатії, утруднене сечовипускання та закрепи. ТЦА викликають антигістамінні ефекти (пригнічення ЦНС, збільшення маси тіла), а також кардіотоксичну дію (синусову тахікардію, аритмію, порушення провідності міокарда, ортостатичну гіпотензію та інше) [22, 27, 114, 184, 302].

Тимолептичний ефект є найбільш вираженим у ТЦА у порівнянні з іншими новими групами антидепресантів, але при цьому вони є більш небезпечними.

До СІЗЗС відносяться: флуоксетин, флувоксамін, S-циталопрам,

сертралін, пароксетин. Фармакологічна дія СІЗЗС обумовлена інгібуванням зворотного транспорту 5-НТ, що призводить до розвитку вираженого терапевтичного ефекту і побічних реакцій. Поряд зі спільним механізмом дії СІЗЗС, кожен препарат у групі вирізняється індивідуальними особливостями [159, 188, 281].

Первинна фармакологічна активність СІЗЗС має 3 етапи. На першому – відбувається блокада транспорту 5-НТ у ЦНС і периферичній нервовій системі. Вже на цьому етапі можлива маніфестація виражених побічних реакцій препаратів. На другому етапі порушується блокуюча функція пресинаптичних 5-НТ_{1A}-рецепторів, що розміщенні в області шва середнього мозку. На цьому етапі спостерігаються перші ознаки терапевтичної дії цієї групи засобів. На останньому етапі відбувається дезінгібування 5-НТ-рецепторів і одноіменний медіатор починає швидко вивільнятися з аксонів, що ведуть у різні структури головного мозку. Виділяючись у префронтальній корі, 5-НТ сприяє розвитку антидепресивного ефекту СІЗЗС, у базальних гангліях – антиобсесивного, у лімбічній корі та гіпокампі – анксиолітичного, у центрах, що відповідають за апетит – антибулімічного ефекту [54].

До СІЗЗС належить сертралін. Вторинними фармакологічними властивостями сертраліну є блокування σ_1 -рецепторів та помірне інгібування зворотного захоплення ДА. Зростання концентрації ДА викликає редукцію симптомів депресивного стану, пов'язаних з дефіцитом цього нейротрансмітера.

Індивідуальні особливості флуоксетину є антагонізм до 5-НТ_{2C}-рецепторів. Пароксетин блокує холінергічні рецептори, що призводить до розвитку седативних ефектів, що посилюють протитривожні властивості антидепресанта. Вторинні фармакологічні властивості флувоксаміну пов'язані зі здатністю взаємодіяти з σ_1 -рецепторами [279, 282]. Вони широко використовуються для лікування депресії, однак при їх застосуванні використанні відмічаються певні недоліки.

Побічні реакції СІЗЗС пов'язані з впливом на 5-НТ_{2A}-, 5-НТ_{2C}-, 5-НТ₃-,

5-HT₄-рецептори. Стимуляція 5-HT_{2A}-рецепторів підсилює активуючі властивості антидепресантів, що призводить до зростання тривожності, безсоння, сексуальної дисфункції (зниження лібідо, здатності отримувати задоволення і збудження, проблеми з відчуттями оргазму, еякуляцією) [230, 245, 284, 288]. Вплив препаратів на 5-HT_{2C}-рецептори призводить до коливання маси тіла. Стимуляція 5-HT₃- і 5-HT₄-рецепторів викликає диспепсичні розлади, а саме нудоту, блювання і пронос. Позитивною фармакологічною дією СІЗЗС є відсутність холінолітичних і антигістамінних побічних реакцій. Препарати цієї групи не впливають на М- і Н-холінорецептори [98, 215].

При терапії СІЗЗС рідше виникають побічні реакції, ніж при застосуванні ТЦА. Однак зустрічаються небезпечні ускладнення терапії і небажана взаємодія з іншими препаратами.

До тяжких ускладнень при застосуванні СІЗЗС відноситься серотоніновий синдром. В основі розвитку даного ускладнення знаходиться надмірна активація постсинаптичних серотонінових рецепторів у результаті збільшення концентрації 5-HT всередині синапсу або активація 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}-рецепторів. Важливу роль у розвитку серотонінового синдрому відіграє гіперактивація норадренергічних структур. Значно менше значення мають інші нейротрансмітери: глутамат, ГАМК і ДА. Серотоніновий синдром проявляється тріадою патологічних симптомів. До проявів психічної групи відносяться ажитація, галюцинації, сплутана свідомість і мутизм. Нервово-м'язова патологія супроводжується порушенням координації, міоклонічними судомою, гіперрефлексією. Вегетативні порушення при серотоніновому синдромі включають неприємні відчуття у шлунку, діарею і головний біль. За цих умов виникають вторинні порушення: дихальна, печінкова і ниркова недостатність, десимінована внутрішньосудинна коагулопатія. Серотоніновий синдром виникає після прийому СІЗЗС у комбінації з інгібіторами MAO (як неселективними незворотними, так і селективними зворотними), буспіроном і самими СІЗЗС на початку лікування та при підвищенні дози [182, 216, 255].

Загальними недоліками терапії переважної більшості препаратів є пізній і

поступовий розвиток антидепресивного ефекту, що розвивається на 3-4 тижні терапії. Після припинення вживання СІЗЗС досить часто виникає синдром відміни [266]. Він характерний для пароксетину, сетраліну, флуваксаміну у вигляді: запаморочення, астенії, нудоти, головного болю, безсоння, відчуття жаху тощо [215, 231, 262].

При лікуванні СІЗЗС одночасне призначення ТЦА треба здійснювати з обережністю, застосовуючи низькі дози останніх і монітуючи серцеву діяльність. Комбінування СІЗЗС та інгібіторів MAO взагалі протипоказано. Інгібітори MAO призначають через 14 днів після відміни СІЗЗС. При цьому флуоксетин можна застосовувати лише через 5 тижнів перерви [143].

У лікуванні легкого і помірного депресивного епізоду СІЗЗС за ефективністю не поступаються ТЦА, однак при тяжкій депресії менш ефективні. Також їх призначають при соціальних фобіях, акрофобіях, obsесивно-компульсивних і панічних розладах, вони сприятливо діють при невrogenній булемії, розладах психіки та поведінки внаслідок вживання алкоголю або наркотиків [25].

Стимулятори зворотного захоплення серотоніну (СЗЗС) – це антидепресанти, для яких характерна селективна дія на нейромедіаторні системи і висока безпечність використання (відсутність холінолітичних і серцево-судинних ускладнень), що дає можливість активно їх призначати для лікування депресивних станів [142].

До цієї групи засобів належить тіанептин (коаксил) – збалансований антидепресант, що володіє антидепресивною, анксиолітичною і вегетостабілювальною дією [109]. Механізм дії препарату включає в себе дві фази. В першій фазі нейрохімічні процеси відбуваються на рівні синапсів. Тианептин підсилює зворотне захоплення 5-НТ з синаптичної щілини у пресинаптичне закінчення та активує викид нейромедіатора з пресинаптичного закінчення. Концентрація 5-НТ є достатньою для нормалізації серотонінергічної нейротрансмісії. Друга фаза включає у себе нормалізацію гомеостазу, активацію компенсаторно-приспосувальних і пластичних процесів

у ЦНС [152].

Хоча тіанептин широко використовується, для нього характерні побічні реакції, що проявляються болями у шлунку, нудотою, блюванням, закрепами, метеоризмом, головокружінням, порушенням сну, слабкістю та інше [56, 228]. Тіанептин не слід комбінувати з інгібіторами MAO.

Тривале зловживання високими дозами тіанептину швидко формує наркотичну залежність у пацієнтів. Механізм розвитку якої пов'язаний з прямою агоністичною взаємодією з опіюїдними рецепторами. За короткий термін зловживання даними препаратом виникає поліморфна і тяжка психічна та фізична залежність. Коаксильовий абстинентний синдром дуже тяжкий і являє собою постінтоксикаційну, постабстинентну депресію, що потребує невідкладної допомоги [74]. Такі фармакологічні особливості препарату значно обмежують його клінічне використання.

До інгібіторів зворотного захоплення DA і NA належить бупропіон (велбутрин, зибан). Механізм дії полягає в інгібуванні переносників медіаторів NA і DA. Бупропіон не інгібує MAO, не зв'язується з постсинаптичними гістаміновими рецепторами, 5-HT-рецепторами, α -, β -адренорецепторами та M-холінорецепторами [309].

Для бупропіону характерна виражена загальна стимулювальна дія і здатність підвищувати лібідо. Даний препарат призначають хворим на депресію з статевою дисфункцією при терапії СИЗС, з синдромом дефіциту уваги, гіперактивністю і деменцією та при хворобі Альцгеймера [224].

Достатньо часто при терапії бупропіоном виникає головний біль, головокружіння, закрепи, сухість у роті, нудота, інсомнія. Зокрема, такі побічні реакції, як висипання на шкірі, нудота і збудження виникають у перші тижні лікування і є причиною відмови від подальшого прийому препарату [227].

Бупропіон не призначають з інгібіторами MAO та протягом 2 тижнів після їх відміни.

До основних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗСН) належать: венлафаксин, мілнаципран і дулоксетин. Засоби цієї групи є

ефективніші за СІЗЗС і за силою антидепресивної дії наближаються до ТЦА.

Венлафаксин є найбільш вивченим з цієї групи [125, 183]. Препарат і його основний метаболіт О-десметилвенлафаксин є потужними інгібіторами зворотного захоплення 5-НТ і НА. Антидепресивний ефект засобу пов'язаний з підсиленням нейротрансмітерної активності у ЦНС. При одноразовому або багаторазовому введенні венлафаксин і основний продукт його розпаду зменшують реакції, що обумовлені впливом на β -адренорецептори та ефективно впливають на зворотнє захоплення нейромедіаторів. За цих умов препарат не впливає на М-холіно-, гістаміно-, адрено-, 5-НТ₁-, 5-НТ₂-рецептори, а також пригнічує активність MAO [73, 174].

Широко відомий препарат мілнаципран, що володіє помірною тимоаналептичною дією зі стимулювальним компонентом, покращує процеси мислення, підвищує концентрацію уваги при депресіях.

Поряд з позитивними властивостями мілнаципран викликає побічні реакції, що пов'язані з особливостями фармакодинаміки. Вплив на серотонінергічні структури сприяє виникненню нудоти, блювання і сексуальної дисфункції. Посилення норадренергічної стимуляції викликає пітливість, сухість у роті, збільшення частоти серцевих скорочень і артеріального тиску [130]. Мілнаципран може посилювати відчуття тривоги і порушувати процеси сну.

Дулоксетин має центральний механізм пригнічення болю, що проявляється підвищенням порогу больової чутливості при невралгіях різної етіології. Це обумовлює доцільність призначення препарату при больовій формі діабетичної невропатії [7, 41, 42].

Препарати даної групи не комбінують з інгібіторами MAO і не призначають протягом 14 днів після прийому необоротних інгібіторів MAO. Також після відміни СІЗЗСН інгібітори MAO можна призначати не раніше ніж через 7 днів.

До засобів, що досить широко використовуються для лікування депресії, належать селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (СІЗЗН).

До препаратів цієї групи відносяться томоксетин, атомоксетин, ребоксетин. Характерною особливістю СІЗЗН є виражена стимулювальна дія. На сьогодні ребоксетин є єдиним СІЗЗН, що рекомендований управлінням по контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів у США і Європейським управлінням по оцінці лікарських засобів у якості антидепресанту. Препарат є сильним та високо селективним інгібітором зворотного захоплення НА, має незначний вплив на 5-НТ-рецептори і слабкий афінитет до гістамінових-, α_1 -адрено, М-холіно-, D_2 -рецепторів [175, 188].

При застосуванні СІЗЗН досить часто виникають побічні реакції у вигляді підвищеної пітливості, закріпів і сухості в роті. Також препарати можуть провокувати психомоторне збудження, сексуальну дисфункцію, тремор і порушення сну [182].

Достатньо ефективною групою антидепресивних лікарських засобів є інгібітори МАО. Необоротні інгібітори МАО за ефективністю лікування депресій у амбулаторних хворих прирівнюється до ТЦА. Однак через високу токсичність ці препарати призначаються досить рідко, у випадках резистентності захворювання до ТЦА або іншої групи антидепресантів [236].

Велика кількість моноамінів у синаптичній щілині руйнується ферментом МАО. Існує два основні типи МАО: МАО-А, що діє на адреналін, НА, 5-НТ, гістамін і ДА та вибірково інгібується клоргіліном та МАО-В, яка впливає на фенілетиламін і ДА та вибірково інгібується селегіліном. Переважна кількість МАО знаходиться у печінці і головному мозку тварин. Інгібування МАО призводить до підвищення концентрації моноамінів у синаптичній щілині та стимулює однойменну нейротрансмісію [28, 247].

Представником цієї групи засобів є ніаламід – неселективний інгібітор МАО, для якого характерний антидепресивний і стимулювальний вплив на ЦНС. Препарат призначають при різних форм депресивних станів, що супроводжуються загальним пригніченням, загальмованістю і безініціативністю. Терапевтичний ефект спостерігається через 7-14 днів.

Ніаламід не рекомендовано призначати разом СІЗЗС та з інгібіторами

МАО (як неселективними, так і селективними). Така комбінація препаратів може привести до розвитку «серотонінового» синдрому. Вживання продуктів багатих на тирамін і тирозин, зокрема сиру, вершків, кави, пива, вина, копченостей разом з інгібіторами МАО викликає розвиток «сирного» синдрому. Це ускладнення супроводжується різким підвищеннями артеріального тиску, порушенням функції нирок і печінки. При застосуванні неселективних інгібіторів МАО виникає велика кількість побічних реакцій, до них відноситься головокружіння, головний біль, затримка сечовипускання, закрепи, сухість у роті, порушення зору, висип на шкірі, гепатотоксичність, ейфорія, тремор, безсоння, галюцинації та інші психічні розлади. Велика ймовірність розвитку ускладнень при терапії інгібіторами МАО суттєво обмежує їх використання в клінічній практиці [38, 189].

При переході з інгібіторів МАО на СІЗЗС необхідно дотримуватися 2-тижневого періоду «медикаментозних канікул». При цьому для моклобеміду необхідна лише 24 годинна перерва.

До інгібіторів МАО-А належать: моклобемід, пірліндол, метраліндол, бефол. Інгібітори МАО-А виявляють більшу ефективність порівняно із інгібіторами МАО-В [11, 13, 27, 293]. Вибіркові оборотні інгібітори МАО-А (брофаромін і моклобемід) характеризуються короткотривалою дією і, у порівнянні з не вибічковими, не оборотними інгібіторами МАО, значно менше посилюють гіпертензивну дію тираміну та інших симпатоміметиків. Максимальне зниження активності МАО спостерігається через декілька днів після початку прийому інгібіторів цього ферменту. Однак антидепресивний ефект, як і після призначення більшості інших препаратів, розвивається лише через кілька тижнів. Вочевидь, для виникнення достатнього терапевтичного ефекту потрібний розвиток вторинних компенсаторних процесів, зокрема зниження щільності у ЦНС α - і β -адренорецепторів.

Оскільки переважна більшість інгібіторів МАО діють необоротно, то для відновлення запасів ферменту і повернення метаболізму амінів до початкового рівня після відміни препарату потрібно до 2 тижнів. Слід зазначити, що

найкращий ефект досягається при щоденному прийомі препаратів. Вважається, що антидепресивна дія інгібіторів MAO пов'язана з підвищенням концентрації медіаторів-моноамінів у синапсах ЦНС і симпатичній нервовій системі [212].

Один з представників оборотних інгібіторів MAO-A є пірліндол. Препарат володіє вираженою антидепресивною активністю, що поєднується з тимоаналептичним ефектом і регулюючим впливом на ЦНС. Така особливість дії проявляється активуючим впливом на хворих з апатичними депресіями. У хворих з ажетованими станами пірліндол виявляє седативну і заспокійливу дію. Також препарат володіє ноотропною активністю та покращує когнітивні функції ЦНС.

При лікуванні пірліндолом та іншими оборотними інгібіторами MAO-A виникають наступні побічні реакції: сухість у роті, нудота, пітливість, тахікардія та головокружіння. Ці явища швидко проходять при зменшенні дози. На відміну ТЦА препарати цієї групи не мають антихолінергічної дії. Це дає можливість призначати оборотні інгібітори MAO-A при супутніх соматичних захворюваннях.

Оборотні інгібітори MAO-A по ефективності прирівнюються до ТЦА, СИЗС, але менш ефективні, ніж необоротні інгібітори MAO. Інгібітор MAO-B селегілін переважно використовується в комбінованій терапії хвороби Паркінсона, він виявляє помірний антидепресивний ефект [155, 169, 307].

Оборотні інгібітори MAO-A широко використовуються, оскільки викликають не значну кількість побічних реакцій, добре переносяться і при їх застосуванні немає потреби дотримуватися дієти. Всі інгібітори MAO не слід призначати з іншими антидепресантами, а також з препаратами, що інгібують активність цього ферменту (фуразолідон, метронідозол, селегілін та інші). Після прийому інгібіторів MAO антидепресанти призначають через 2 тижні.

Існують норадренергічні та специфічні серотонінергічні антидепресанти з рецепторним механізмом дії. До них належить міртазапін – тетрациклічний антидепресант, що володіє антидепресивною, анксиолітичною, гіпнотичною

і вегетостабілізуючою дією. Препарат блокує у ЦНС адренергічні α_2 -ауто- і α_2 -гетерорецептори, що призводить до збільшення у ЦНС вмісту НА і 5-НТ. Посилення серотонінергічної передачі відбувається виключно через 5-НТ₁-рецептори, з якими пов'язана антидепресивна активність препарату. Міртазапін також блокує 5-НТ₂- і 5-НТ₃-рецептори, що відповідають за розвиток «серотонінергічних» побічних ефектів препаратів з групи СІЗЗС. Блокада 5-НТ_{2C}-рецепторів активує ГАМК-ергічні нейрони. Антидепресивний ефект препарату частково обумовлений підвищенням рівня ДА у ЦНС за рахунок стимулювання 5-НТ_{1A}-рецепторів і блокування α_2 -адренорецепторів [53, 201]. Міртазапін володіє вираженим афінитетом до Н₁-гістамінових рецепторів, низькою спорідненістю до D-рецепторів, а також виявляє слабкі холінолітичні властивості. Препарат не рекомендовано призначати разом з інгібіторами МАО. У лікуванні депресивних станів різного генезу і ступеня тяжкості міртазапін є конкурентом ТЦА і ІЗЗСН [157].

Антидепресант міансерин є антагоністом пресинаптичних α_2 -адренорецепторів і постсинаптичних 5-НТ-рецепторів. Він поєднує тимоаналептичну дію з анксиолітичною. Препарат не інгібує активність МАО і нейрональне захоплення моноамінів, збільшує виділення адреналіну в синаптичну щілину за рахунок блокади пресинаптичних α_2 -адренорецепторів і 5-НТ_{1C}, 5-НТ₂ і 5-НТ₃-рецепторів. Наявність седативної та анксиолітичної дії у міансерину пояснюється антагоністичним впливом на Н₁-гістамінові рецептори і α_1 -адренорецептори [211].

При застосуванні міансерину досить часто зустрічаються такі побічні ефекти, як сонливість, лейкопенія, агранулоцитоз, збільшення маси тіла і підвищення артеріального тиску. Засіб не можна поєднувати з інгібіторами МАО.

До антагоністів 5-НТ_{2A} рецепторів і СІЗЗС належить тразодон. Він блокує зворотнє захоплення 5-НТ, підвищує серотонінергічну нейропередачу і блокує 5-НТ₂-рецептори. Засіб позбавлений таких побічних реакцій, як сексуальна дисфункція, безсоння, знервованість та загострення тривоги, що

характерні для СІЗЗС. Препарат володіє α -адреноблокувальним ефектом [23, 280].

Для тразодону характерні седативний, анксиолітичний, антифобічний, помірний тимоаналептичний ефекти. Специфічною особливістю препарату є нормалізуючий вплив на структуру сну, а саме збільшує глибину і тривалість, відновлює його фізіологічну структуру і якість. Антидепресант здатен зменшувати кошмарні сновидіння, що досить часто спостерігаються у хворих на депресивні та тривожні розлади. Тразодон широко використовується для корекції безсоння та інших порушень сну при терапії СІЗЗС і ТЦА [208].

Препарат покращує еректильну функцію у чоловіків, що виникає при різних типах функціональних порушень ерекції на тлі депресивних розладів. Тразодон також використовується для лікування імпотенції, еректильної дисфункції, у тому числі, що не пов'язана з тривогою і депресією. Однак засіб має обмежене призначення при застосуванні пацієнтам похилого віку, при інфаркті міокарда та на тлі лікування дигоксином [208].

При терапії тразодоном зустрічаються побічні реакції: підвищена стомлюваність, сонливість, головний біль, запаморочення, парестезії, тремор, зниження артеріального тиску, сухість у роті, нудота, блювання, діарея, алергічні реакції та інше. Це досить часто стає перешкодою у призначенні даного препарату [209].

До сучасних антидепресантів, що широко використовуються в клінічній практиці, належить агомелатин. Він є агоністом мелатонінових (M_1 - і M_2 -) рецепторів і антагоністом 5-НТ_{2C}-рецепторів. Особливостями препарату є відсутність впливу на зворотне захоплення моноамінів, афінитету до α - і β -адренергічних, гістамінергічних, холінергічних, дофамінергічних і бензодіазепінергічних рецепторів. Агомелатин підвищує виділення ДА і НА у корі лобних долей головного мозку і при цьому не впливає на рівень екстрацелюлярного 5-НТ. Поряд з вираженою антидепресивною активністю, препарат нормалізує сон і ресинхронізує циркадні ритми [44, 267, 296, 308].

Призначається агомелатин при тяжких депресивних епізодах.

Позитивною рисою препарату є відсутність синдрому відміни, впливу на масу тіла і порушення уваги та пам'яті. Однак він викликає нудоту, запаморочення, сухість у роті та свербіж. Побічні реакції, переважно спостерігаються у перші 2 тижні прийому препарату, що може стати причиною його відміни. Також агомелатонін не призначають разом з СІЗЗС [12].

Антидепресивні властивості виявляють деякі лікарські засоби з інших фармакологічних груп. Наприклад, гепатопротектор – гептрал (S-аденозил-L-метіонін). Препарат діє як коензим і виступає донатором метильних груп у реакціях трансметилування, впливає на метаболізм катехоламінів, індоламінів і гістаміну. Гептрал нормалізує метилування фосфоліпідів у мембранах нервових клітин, стабілізує передачу нервових імпульсів. Антидепресивний ефект розвивається на 5-7 день прийому препарату. Така фармакологічна дія гептралу обумовлює використання його при депресивних станах і абстинентному синдромі [149].

Антидепресивні властивості виявляють рослинні препарати (деприм, геларіум гіперікум), що виготовлені на основі звіробою. Популярність цих засобів серед лікарів обумовлена широтою клініко-фармакологічного спектра дії, достатньо високою ефективністю, безпечністю та доступністю [26, 181, 306].

Фармакодинамічні особливості препаратів звіробою характеризуються комплексною дією на ЦНС. Вона полягає у гальмуванні активності ферментів катаболізму біогенних амінів (МАО, дофамін-β-гідроксилази і катех-О-метилтрансферази). При цьому відбувається підвищення активності катехоламінергічної нейромедіації у ЦНС, блокування зворотного захоплення 5-НТ і модуляція активності постсинаптичних 5-НТ-рецепторів. Препарати звіробою впливають на всі ланки синаптичної регуляції адренергічних процесів у ЦНС. Для рослинних антидепресантів характерні наступні ефекти: тимоаналептичний, тимостабілізуючий, психоенергізуючий, анксиолітичний, антиастенічний і вегетостабілізуючий [20, 205].

Призначають геларіум гіперікум при психовегетативних порушеннях, депресивних станах легкого та середнього ступеню тяжкості,

астеноневротичному синдромі.

Не рекомендують призначати рослинні антидепресанти разом з інгібіторами MAO і СИЗС. Між прийомом цих груп засобів має бути перерва 14 днів. Лікарські препарати на основі алкалоїдів звіробою викликають побічні реакції у вигляді алергічної реакції, фотосенсибілізації, стомлюваності та підвищення артеріального тиску.

У всіх антидепресантів, що представлені на фармацевтичному ринку України терапевтичний ефект настає після 2-3 тижневого лікування. Як правило, на початку терапії цими препаратами виникають побічні ефекти, які можуть зберігатися протягом усього терміну лікування та є причиною відмови від подальшого прийому препаратів. Також небажані ефекти можуть загострювати симптоми депресії на ранніх етапах терапії, що є причиною нон-комплаєнса, й затримка настання терапевтичної відповіді збільшує ризик суїциду.

Все це вказує на нагальну необхідність пошуку та розробки нових антидепресантів з мінімальними побічними реакціями та швидким терапевтичним ефектом.

Слід відзначити, що серед похідних індолу відомі препарати з антидепресивними властивостями, зокрема бінедалін (бінодалін), що відомий з 1980 року. Механізм дії цього засобу пов'язаний з селективним інгібуванням оборотного захоплення НА і відносно незначним впливом на оборотне захоплення 5-НТ і ДА. Препарат має незначну спорідненість до α -адренорецепторів, М-холінорецепторів, H_1 -холінорецепторів і 5-НТ₂-рецепторів [256].

Слід відзначити, що тривалий прийом бінедаліну, на відміну від мапротиліну, не збільшував кількість сайтів впізнавання в переднього мозку щурів для 5-НТ₂-рецепторів і бензодіазепінових рецепторів. У порівнянні з трициклічними антидепресантами при інгібуванні поглинання норадреналіну бінедалін позбавлений афінності до рецепторів нейромедіаторів [268]. Це, ймовірно, пояснює, чому препарат не викликає класичні побічні ефекти, що

характерні для трициклічних антидепресантів.

До засобів що впливають на ЦНС з групи індолу належить амедалін, що належить до групи антидепресантів. Препарат синтезували на початку 1970-х років, однак він так ніколи і не з'явився на фармацевтичному ринку. Механізм дії амедаліну пов'язаний з селективним інгібуванням зворотного захоплення, норадреналіну і препарат суттєво не впливав на зворотне захоплення 5-НТ і дофаміну, та не мав антигістамінних і антихолінергічних властивостей [178].

До похідних індолу належить відомий засіб сирамізин, що є агоністом α -2 підтип σ -рецепторів [239]. У експериментах сирамізин показував анксиолітичну і антидепресивну дію, хоча у клінічних дослідженнях виявився менш ефективним. Однак при сумісному уведенні з антагоністами NMDA-рецепторів антидепресивний ефект посилювався [276].

Серед нейротропних засобів похідних індолу слід відзначити індалпін, що належить до СІЗЗС. Синтез цього препарату допоміг зрозуміти роль MAO і 5-НТ у терапевтичних ефектах відомих трициклічних антидепресантів та інгібіторів MAO. Також ці дослідження вплинули на широке визнання серотонінергічної теорії депресії та суперечливу роль норадреналіну в цій патології. Слід відзначити, що саме індалпін встановив рекорд з продажів серед усіх антидепресантів, а також дав поштовх для синтезу і впровадження нових препаратів цієї групи [291].

На основі аналізу літературних джерел можна вважати, що у похідних індолу відмічається психотропна активність, зокрема антидепресивна. Наявність структурної спорідненості молекули оксоіндолу, дає підстави вважати перспективним поглиблене вивчення психотропних властивостей сполук цієї групи.

На кафедрі аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету м. Харків синтезовані та представлені для фармакологічного вивчення нові оригінальні похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. Ці сполуки є спорідненими похідним індолу. Отримано перші відомості про їх психотропні властивості. У дослідженнях на моделі скополамінової амнезії

встановлено антиамнестичні властивості, показано позитивний вплив на когнітивні функції у тесті екстраполяційного вивільнення. При цьому сполука-лідер (етилловий ефір [2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-оцтової кислоти) за ноотропною активністю перевищувала пірацетам, фенібут, гліцин, чинила виразний захисний вплив на моделі ішемічного порушення мозкового кровообігу [118, 151]. Також слід відзначити, що похідні 2-оксоіндоліну чинять мнемотропну дію у широкому діапазоні доз [151]. І є також окремі відомості про антидепресивні властивості речовин цього ряду [151].

Узагальнюючи вищенаведене, представляється доцільним проведення поглибленого дослідження антидепресивної активності, а також механізму дії сполук похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що мають потенційно високою фармакологічною активністю і простою хімічною будовою.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загальне групування дослідів. Експерименти виконані на 806 білих щурах обох статей лінії Wistar масою 150-250 г і 60 нелінійних білих мишах масою 18-20 г. Медико-біологічні та імуноферментні дослідження виконувались на базі лабораторії кафедри експериментальної та клінічної фармакології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», акредитованого віварію (експериментально-біологічної клініки) ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» та на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» відповідають вимогам Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№3446 – IV 21.02.06), етичного кодексу лікаря України та науковця [116, 275]. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг).

Тварини утримувались в умовах 12-годинного добового режиму (8⁰⁰ – 20⁰⁰ світлий і 20⁰⁰ – 8⁰⁰ – темний час), природного освітлення, при температурі у приміщенні (18 – 21⁰С), відносній вологості повітря (45 – 60%) у стандартних пластмасових клітках по 4-5 тварин. Вони одержували раціон типу кормової суміші і охолоджену прокип'ячену воду за потребою з автоматичних поїлок. Досліди виконувались навесні та восени. У кожній групі було по 10 тварин, при розрахунку ефективної дози – 6 тварин у групі, а при моделюванні депресивноподібних порушень – 8 тварин у групі.

Контролем слугувала група, яким вводили 0,9% розчин натрію хлорид з однією краплею «Твін-80» (щуром в об'ємі 0,5 мл, мишам – 0,1 мл). Контрольна група тварин отримувала 0,3 мл 0,9% розчин натрію хлорид з 1-2 краплями «Твін-80» кожні 3 дні протягом 8 тижнів.

Характеристика досліджуваних хімічних сполук. Антидепресивну активність досліджували у 6 сполук з числа похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями (Е-38, К, 2-Т, 1407, БСК-13, БСК-39), що синтезовані у Національному фармацевтичному університеті, м. Харків, д.фарм.н., проф. Болотовим В.В. та д.фарм.н., проф. Колісником С.В.

Е-38

Хімічна назва сполуки: 4-[2-Гідроксу-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти етиловий ефір (етилловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти). Брутто-формула: $C_{16}H_{18}N_2O_5$.

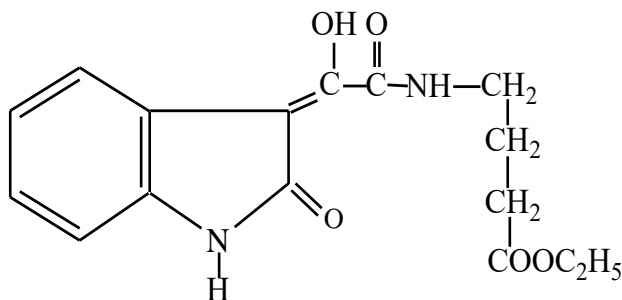


Рис. 2.1. Структурна формула сполуки Е-38.

1407

Хімічна назва сполуки: [2-Гідроксу-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-оцтової кислоти етиловий ефір (етилловий ефір [2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-оцтової кислоти). Брутто-формула: $C_{14}H_{14}N_2O_5$

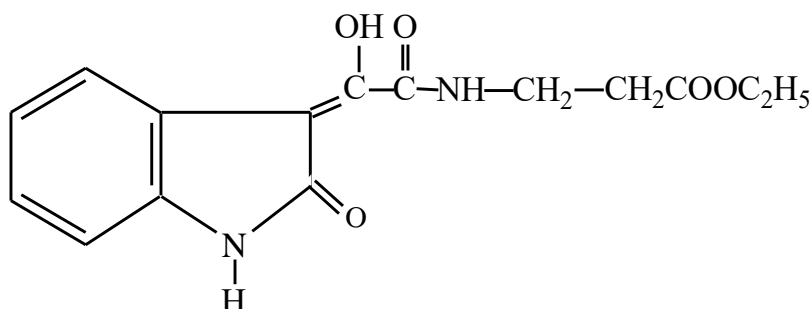


Рис. 2.2. Структурна формула сполуки 1407.

К

Хімічна назва сполуки: 2-Hydroxy-N-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide (2-гідрокси-N-(4-метил-2-оксо-2H-хром-7-іл) -2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетамід). Брутто-формула: $C_{20}H_{14}N_2O_5$.

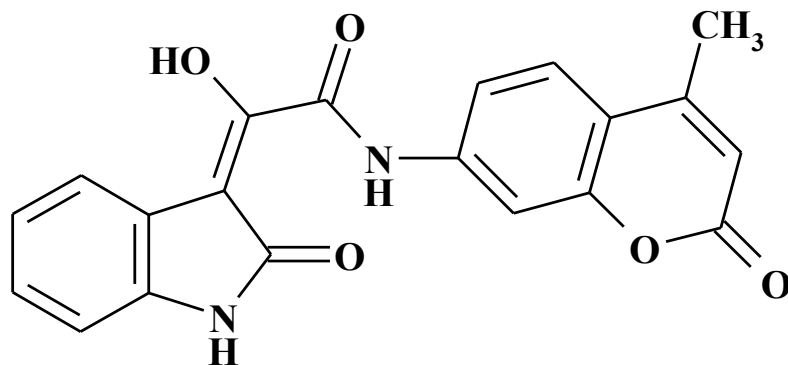


Рис. 2.3. Структурна формула сполуки К.

2-Т

Хімічна назва сполуки: 2-Hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-N-[1,2,4]triazol-4-yl-acetamide (2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-N-[1,2,4]триазол-4-іл-ацетамід). Брутто-формула: $C_{12}H_9N_5O_3$.

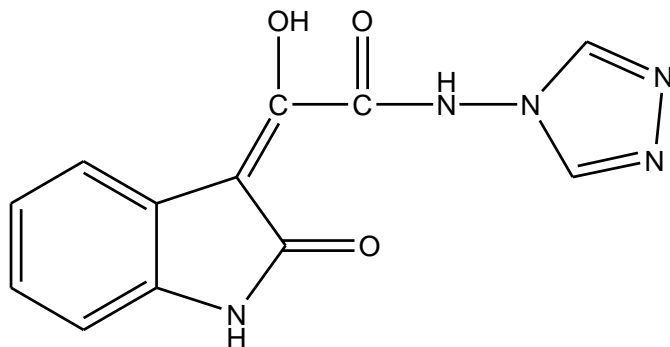


Рис. 2.4. Структурна формула сполуки 2-Т.

БСК-13

Хімічна назва сполуки: N-(4-Bromo-phenyl)-2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide (N-(4-бром-феніл)-2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетамід). Брутто-формула: $C_{16}H_{11}BrN_2O_3$.

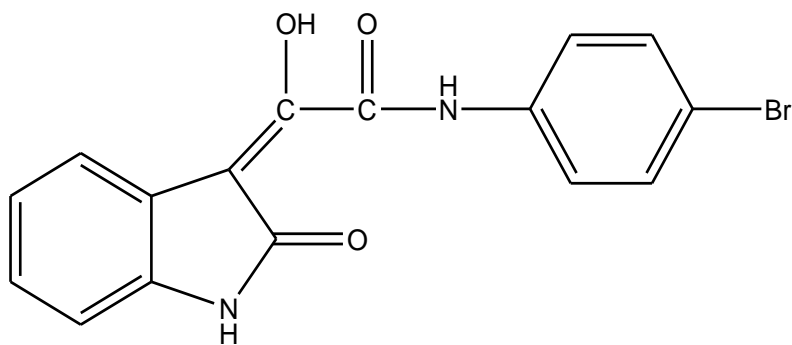


Рис. 2.5. Структурна формула сполуки БСК-13.

БСК-39

Хімічна назва сполуки: 6-[2-Гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетиламіно]-гексанової кислоти. Брутто-формула: $C_{16}H_{18}N_2O_5$.

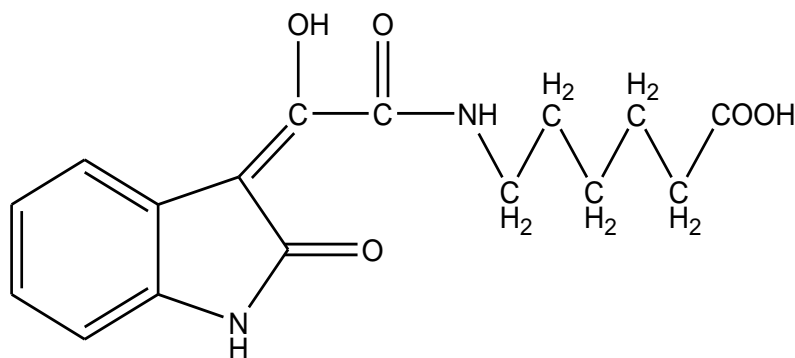


Рис. 2.6. Структурна формула сполуки БСК-13.

На етапі скринінгу сполуки Е-38, К, 2-Т, 1407, БСК-13, БСК-39 *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор «Твін-80» (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочередово за 1 годину до початку тестування [119]. При поглибленому вивченні антидепресивної активності та з'ясування її механізмів, вводили ефективну дозу [121].

Для корекції депресії використовувався препарат-порівняння іміпрамін («Меліпрамін» розчин для ін'єкцій, 2 мл (25 мг), «Egis Pharmaceuticals PLC», Угорщина) у дозі 25 мг/кг. Препарат вводили тваринам у дозі 25 мг/кг маси тіла

внутрішньоочеревинно за 1 годину до початку експерименту [244]. Препарат порівняння при визначенні впливу сполуки E-38 на ефекти блокторів ГАМК-іонофор-рецепторного комплексу є діазепам («Реланіум» розчин для ін'єкцій по 2 мл (10 мг) «Polfa» Tarchomin Pharmaceutical Works S.A., Польща) у дозі 2 мг/кг, що вводили за 1 годину до ГАМК-ергічних лігандів [49].

Моделі вивчення впливу хімічних сполук на психоемоційний стан тварин.

Тест «відкрите поле» [100, 113]. Тест «відкрите поле» дає можливість орієнтовно оцінити поведінку тварин, які розміщені у незнайомому відкритому просторі, втеча з якого неможлива. Вивчити особливості зміни поведінки, щурів на фоні уведення сполук.

Установа являє собою прямокутну платформу розміром (140x70) см, із прозорими стінками висотою 40 см. Підлогою слугував лист білого пластика, на ньому чорною фарбою нанесена решітка, розміри квадратів (10x10) см. Установку освітлювала лампа 100 Вт, що розміщувалась на висоті 150 см над центром. Тест тривав 5 хв, протягом яких спостерігали за тваринами і реєстрували наступні показники: латентний період першого переміщення (сек), кількість пересічених квадратів (горизонтальна активність), кількість вертикальних вставань (вертикальна активність) і показники вегетативного балансу: кількість виходів до центру, актів грумінгу тривалістю менше 5 сек, що характеризує стан емоційного дискомфорту і актів дефекації за кількістю фекальних болюсів [100].

Тест Порсолта [258]. Поведінковий тест «відчаю» або вимушеного плавання отримав широке застосування при дослідженні антидепресивної активності у речовин.

Тест ґрунтується на спостереженні за твариною, яку опускають у скляний циліндр (висотою 60 см і діаметром 50 см), що на дві третини заповнений водою (температура (20-24) °С), щоб тварина не могла торкатися дна задніми лапами та вільно плавала у посудині. Тест тривав 6 хв, протягом яких оцінювали наступні показники: латентний період першого «зависання»

(імобільність більше 5 сек) та загальний час імобільності (сек), що інтерпретується як прояв депресивності [258, 259]. Дослідження проводили через 1 та 24 години.

Тест «підвішування за хвіст» [57, 218]. Тест «підвішування за хвіст» є «сухим» аналогом теста Порсолта і використовується для встановлення наявності антидепресивних властивостей при скринінгу біологічно активних речовин.

Тест заснований на спостереженні за гризунами, які при їх підвішуванні за хвіст демонструють певний період імобільності. Реєстрували час до моменту коли тварина мордочкою достане основи хвоста (сек). Відомо, що антидепресивні препарати призводять до зменшення тривалості латентного періоду нерухомості тварин, при цьому даний тест є простим і технічно зручним [298].

Визначення гострої токсичності речовини E-38 [124, 136]. Гостру токсичність вивчали на двох видах лабораторних тварин. Дослідження проводили на 6 групах мишей, по 10 тварин у групі з кожною дозою (досліджувану сполуку вводили у діапазоні доз: (2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500) мг/кг та 6 групах щурів (вводили досліджувану сполуку у діапазоні доз: (1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000) мг/кг. Використовували шлях введення – внутрішньоочеревинний. Середньосмертельну дозу (LD_{50}) речовини з лабораторним шифром E-38 визначали за методом Cr. Karber. Розрахунки LD_{50} здійснювали за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / n, \text{ де:}$$

LD_{100} - доза, яка викликала загибель всіх дослідних тварин;

z - середня величина між кількістю загиблих тварин у «сусідніх» групах;

d - інтервал між дозами;

n – кількість тварин у групі.

Стандартна похибка середньої величини LD_{50} розраховувалась за формулою Геддама:

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}}, \text{ де:}$$

K – константа, яка при розрахунках за методом Кербера дорівнює 0,564;

S – стандарт розподілу, який визначається за графіком;

d – інтервал між дозами;

n – кількість груп тварин у досліді.

Верхню і нижню довірчі межі LD_{50} сполуки Е-38 визначали за формулою: $x - t \cdot S_x$ та $x + t \cdot S_x$, де t – величина, що залежить від n і знаходиться за таблицею (при $f = n-1$, $n = 10$ і $p = 0,05$; $t = 2,26$).

Розрахунок ефективної дози сполуки Е-38 [14, 35]. Розрахунок ефективної дози за методом Ст. Karber сполуки Е-38 на щурах стосовно антидепресивного ефекту при внутрішньоочеревинному введенні. Сполуку вводили у різних дозах у діапазоні (3,2 – 32) мг/кг маси тіла щура.

Тварини розподілялись вони наступним чином: 1 група (6 тварин) – контрольні, які отримували лише ін'єкцію фізіологічного розчину і емульгатора Твін «80» (контрольна група); щури з 2 до 8 груп кількістю по 6 тварин отримували сполуку Е-38 у дозі 3,2, 4,7, 6,8, 10, 15, 21, 32 мг/кг маси відповідно. Через 1 годину від початку експерименту тварин досліджували у тесті Порсолта (визначали загальний час іммобільності у щурів) і оцінювали вірогідність результатів відносно контрольної групи. Визначалась залежність «доза-ефект» для сполуки Е-38.

Фармакологічні моделі депресивних розладів. Вплив на депресивноподібні ефекти, що викликає галоперидол [49, 80]. Даний тест використовується для виявлення у сполук, що досліджуються, наявності впливу на дофамінергічну систему головного мозку. Галоперидол є типовим нейролептиком. Механізм його дії пов'язаний з блокадою D-рецепторів, центральною α -

адреноблокувальною дією і порушенням процесів зворотного захоплення та депонування НА.

Тваринам для відтворення контрольної патології вводили внутрішньоочеревинно антагоніст D₂-рецепторів – галоперидол («Галоперидол-ріхтер» розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл на 1 мл, «Gedeon Richter», Угорщина) у дозі 1 мг/кг одноразово. Моделювання галоперидолової каталепсії дає можливість встановити наявність дофамінергічного компонента в механізмі антидепресивної дії досліджуваної речовини.

Визначення ступеня каталепсії проводили кожні 30 хв протягом чотирьох годин за критерієм збереження каталепсії. Реєстрували тривалість утримання щурів у вертикальному положенні, при цьому передні лапи поміщали на горизонтальну поверхню висотою 10 см («поза лектора»). Визначали загальний час утримання тварин у заданій позі (сек) і вираженість каталепсії (бали), за шкалою Di Chiara-Morelli: збереження пози (15-29) секунд – 1 бал, (30-59) секунд – 2 бали, 60 та більше секунд – 3 бали [49, 200, 242].

Застосування антидепресантів разове чи повторне зменшує або попереджає пригнічення м'язового тону, явища каталепсії та зниження ректальної температури [110].

Вплив на депресивні ефекти резерпіну [9, 117]. Резерпін є антагоністом серотонінергічної системи, має депресогенний вплив на ЦНС тварин. При моделюванні депресивноподібного стану щурам вводили субстанцію резерпіну («Sigma-Aldrich», США) у дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно одноразово.

Наявність антидепресивної активності у сполук оцінювали через 3, 12 і 24 години від початку експерименту [17, 131].

Тест ґрунтується на спостереженні за тваринами. Визначали: рухову активність за кількістю пересічених квадратів у тесті «відкрите поле», блефароптоз (птоз вимірювали у балах за розміром очної щілини: 3 бали – повне опущення повік, 2 бали – щілина ока до 1 мм, 1 бал – щілина до 2 мм, 0

балів – око відкрите повністю). Також визначали наявність або відсутність пози «горба» та пілоерекції.

Для оцінки впливу найбільш активної сполуки на ступінь ригідності м'язів тулуба на тлі продепресанта оцінювали прояву пози «горба» – це зменшення відстані від шиї до основи хвоста за рахунок згорбленості щура. Ригідність вимірювали у бальній системі: 0 балів – відсутність ригідності, 1 бал – зменшення відстані від шиї до основи хвоста менше ніж на 3 см, 2 бала – більше ніж на 3 см.

Пілоерекція – це стан, коли шерсть стає дибом на шиї щурів. Оцінювали відсоток тварин у групі, в яких виник вказаний симптом.

Разове чи повторне введення антидепресантів зменшує або попереджає розвиток блефароптозу, пози «горба», пілоерекції та запобігає порушенням рухової активності тварин, що викликає резерпін [111].

Вплив на депресивні ефекти клонідину [111, 197]. Нейрофармакологічний тест, що використовується для дослідження речовин, що можуть пропонуватись у якості антидепресантів. Клонідин є гіпотензивним препаратом, що стимулює пресинаптичні α_2 -адренорецептори та зменшує викид у синаптичну щілину норадреналіну, що супроводжується розвитком депресивноподібного стану. Клонідин викликає загальне пригнічення, зменшує рухову активність, гіпотермію та гіпотензію.

При моделюванні клонідинової депресії щурам вводили клонідин («Клофелін-М» розчин для ін'єкцій 0,01% по 1 мл, ТОВ «ХФП «Здоров'я народу», Україна) у дозі 0,1 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно одноразово.

Через 1 та 24 години після відтворення клонідинової депресії оцінювали зміни емоційно-поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» [113]. Показники, що досліджували описані у попередньому підрозділі.

Застосування речовин з антидепресивними властивостями разове чи повторне, профілактичне чи лікувальне зменшує або попереджає розвиток депресивних явищ, викликаних клонідином.

Методи вивчення спектру нейрофармакологічної активності сполуки E-38.

Вплив сполуки E-38 на ефекти апоморфіну [111]. Тест використовується для виявлення впливу досліджуваних сполук на дофамінергічну систему головного мозку. Апоморфін володіє структурною схожістю з молекулою дофаміну, стимулює D-рецептори у нігростриарній області ЦНС.

У експериментах використовували субстанцію апоморфіну («Sigma-Aldrich», США) у дозі 10 мг/кг маси тіла, яким вводили щурам внутрішньоочеревинно.

У основі тесту знаходиться спостереження за тваринами, яке проводили через 30 хвилин після ін'єкції, визначали наявність гіпотермії, стереотипної поведінки, феномен гризіння (паперова підлога). Відмічали початок (сек) і тривалість (хв) стереотипії та вираженість (бали), зокрема принюхування – 1 бал, лизання – 2 бали та гризіння паперової підлоги – 3 бали.

Також після уведення апоморфіну чотири рази з інтервалом у 30 хвилин вимірювали температуру тіла.

Вплив сполуки E-38 на ефекти L-3,4-діоксифенілаланіну (L-ДОФА) [131]. Тест використовується для виявлення у досліджуваної речовини MAO-інгібувальної дії.

Субстанцію L-ДОФА («Sigma-Aldrich», США) 100 мг/кг і 500 мг/кг тіла вводили внутрішньоочеревинно одноразово. Сполуку вводили щурам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до введення L-ДОФА.

Уведення L-ДОФА внутрішньоочеревинно у дозі 500 мг/кг викликає у щурів такі ефекти: збудження, збільшення рухової активності, агресивність, стереотипну поведінку, підвищення температури і тонусу вегетативної нервової системи (пілоерекцію, гіперпноє, екзофтальм, збільшення сечовиділення та інше). У малих дозах (100-200 мг/кг) L-ДОФА викликає пригнічення, гіпотермію і зменшення рухової активності.

Після введення L-ДОФА дослідження проводили через 30, 60 і 90 хв. Період спостереження за кожною твариною тривав 1 хв, під час якої оцінювали: стан вегетативної нервової системи (гіперсалівацію, екзофтальм і пілоерекцію), а також вимірювали температуру тіла.

Салівацію оцінювали за розміром вологої плями на шиї у балах: до 2 см – 3 бали, до 1 см – 2 бали, до 0,5 см – 1 бал, при відсутності ефекту бали не нараховували.

Ступінь вираженості екзофтальму виражали у балах: 0 балів – відсутній, 1 бал – односторонній, 2 бали – двусторонній.

Розвиток пілоерекції визначали за відсотком тварин у групі з наведеними симптомами.

Вплив сполуки Е-38 на ефекти 5-окситриптофану [131]. Тест використовується з метою виявлення у речовини, що досліджується вплив на серотонінергічну систему мозку.

Субстанцію 5-окситриптофану («Sigma-Aldrich», США) вводили внутрішньоочеревинно одноразово у дозі 50 мг/кг і 300 мг/кг маси тіла. Сполуку вводили щурам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до 5-окситриптофану.

У основі тесту знаходиться спостереження за тваринами з інтервалом 10 хв. Через 10 хв після уведення 5-окситриптофану підраховували протягом 1 хв кількість «струшувань головою» (кивків). Тестування тривало 70 хв. Одночасно з феноменом кивання головою реєстрували наявність і ступень тремору голови та тулуба у щурів, що оцінювали в балах: 0 – тремор відсутній, 1 – тремор слабкий, 2 – тремор виражений та 3 – сильний.

Вплив сполуки Е-38 на ареколіновий тремор [112, 131]. Тест використовується для виявлення центральної мускаринергічної дії у досліджуваної сполуки.

Субстанцію ареколіну («Sigma-Aldrich», США) вводили у дозі 15 мг/кг маси тіла у шкірну складку шиї. Сполуку ін'єкціювали щурам внутрішньоочеревинно за 1 годину до введення М-холінергічного аналізатора.

При проведенні тесту з уведенням холіноміметика реєстрували латентний період початку тремору (сек) та його тривалість (сек), а також вимірювали ректальну температуру.

Вплив сполуки E-38 на нікотинний тремор [112, 131]. Методика дає можливість оцінити наявність впливу речовин на нікотинергічну нейротрансмісію.

Субстанцію нікотину («Sigma-Aldrich», США) вводили у дозі 10 мг/кг маси тіла у шкірну складку шиї. Досліджувану сполуку вводили щурам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до ін'єкції нікотину.

У тварин реєстрували латентний період настання тремору (сек), загальну тривалість тремору (сек) й зміни ректальної температури ($^{\circ}\text{C}$).

Вплив сполуки E-38 на судомні ефекти ГАМК-блокаторів ЦНС [213]. Для оцінки впливу похідного 2-оксоіндоліну з умовною позначкою E-38 на ГАМК-ергічну систему мозку використовували субстанцію коразолу («Sigma-Aldrich», США) у дозі 80 мг/кг маси тіла і субстанцію пікротоксину («Sigma-Aldrich», США) у дозі 5 мг/кг маси тіла, їх вводили підшкірно в область шийного відділу спини одноразово. Через 1 годину після цього вводили сполуку, що досліджується.

При уведенні класичних конвульсантів розвивався судомний синдром, його оцінювали за наступними показниками: латентним періодом початку судом (сек.), кількістю судомних актів, тривалістю судом (сек) й летальністю. Також вивчали інтенсивність розвитку судомного нападу за допомогою 6-бальної шкали [213]: 0 – відсутність судомної активності; 1 – гіперкінез; 2 – тремтіння, посмикування, надмірний грумінг, стереотипні рухи; 3 – клонічні судоми передніх лап з підйомом на задні лапи; 4 – виражені тоніко-клонічні судоми, падіння тварини на бік, наявність фази тонічної екстензії; 5 – повторні клоніко-тонічні судоми, втрата пози; 6 – повний тонічний приступ з апное, загибель тварини.

Методика моделювання хронічного помірнього стресу. В основі моделювання депресивноподібного стану знаходиться хронічний помірний стрес (ХПС), що передбачає розміщення щурів у ситуацію непередбачуваної загрози [171, 185, 304].

Для моделювання депресивноподібних порушень у щурів використовували хронічний помірний стрес, який моделювали протягом 8 тижнів. Стресорний вплив проводили щоденно з використанням типових стресорів, що чергуються. Експерименти починали о 8⁰⁰ годині ранку. У перший день проводили зміну циклу день ніч (вдень темно, вночі горить світло); другий день – депривація (позбавлення води на 24 год); третій день – депривація (позбавлення їжі на 24 год); четвертий день – нахил клітки на добу; п'ятий день – світло у темний цикл (світло цілодобово); шостий день – звуки хижаків протягом 8 год (з 9⁰⁰ –17⁰⁰); сьомий день – порожня клітка з водою 3-5 мм протягом 24 год [185, 304]. Після закінчення відтворення депресивноподібного стану евтаназію щурів проводили під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом забору крові з серця до його зупинки.

Тести на виявлення антидепресивної дії сполуки Е-38 при відтворенні хронічного помірнього стресу [160, 162, 217, 253]. Після відтворення ХПС проводиться оцінка стану шерстяного покриву [263]. Цей метод є швидким і простим, що дає змогу встановити розвиток депресивноподібного стану у щурів. Оцінювали стан шерстяного покриву у кожній з 8 зон: голова, шия, передні лапи, спина, черево, задні лапи, хвіст та статеві органи. Добре доглянуте хутро – 0 балів у кожній зоні, а забруднена зона – 1 бал.

Тест «вимушеного плавання» за методикою описаною вище.

Тест споживання сахарози [51, 134, 199, 286, 287]. Тест розглядає ангедонію (зниження інтересу до приємного) у відносно короткий проміжок часу. Протягом одного дня щури мають вільний доступ до двох посудин з водою, одна посудина містить воду, а інша – 10 % розчин сахарози, у ході експерименту міняли місцями посудини з водою та розчином цукру. Оцінка

тесту: кількість підходів до поїлки, середня кількість, випитої сахарози за 1 підхід (г), загальна кількість випитої сахарози (г). Також проводили тест на віддання переваги сахарозі, у якому визначали кількість випитої сахарози (г), кількість випитої води (г) і перевагу розраховували у відсотках.

Дослідження активності моноамінооксидази А і вмісту моноамінів у крові. Визначення активності MAO (К.Ф. 1.4.3.4.), зокрема ізоформи MAO-A у сироватці крові, у тканинах головного мозку та печінці [32, 33]. У основі метода знаходиться отримання з бензиламіну в інкубаційному середовищі під дією MAO бензальдегіду, що взаємодіє у безбілковому кислому середовищі з надлишком 2,4-динітрофенілгідразином, утворюючи гідрофобний гідразон. Після центрифугування осаду гідразону в лужному середовищі останній екстрагується полярним органічним розчинником (ацетоном або етанолом). При цьому утворювався хромофор малиново-фіолетового кольору. Інтенсивність забарвлення хромофору вимірювали на фотоелектроколориметрі ($\lambda = 460$ нм).

Активність MAO розраховували за формулою: $A = (E_0 - E_x) \times 2 \times 1/3$ (результат виражають в одиницях екстинкції на 1 мл сироватки крові за 1 годину інкубації), де 2 – коефіцієнт перерахунку на 1 мл сироватки.

Визначення рівня серотоніну у сироватці крові [31, 36].

Імуноферментний тест для кількісного визначення серотоніну в сироватці крові (Serotonin ELISA ^{Fast Track}) (аналізатор мікростріповий GBG STAT FAX 303 Plus).

В основі набору (Serotonin ELISA ^{Fast Track}) знаходиться твердофазовий конкурентний варіант імуноферментного аналізу. На поверхні лунок планшету (твердій фазі) іммобілізовані молекули антигену. Молекули ацетильованого серотоніну, що містяться у стандартах, контролях, досліджуваних матеріалах та іммобілізовані на твердій фазі молекули конкурують за обмежену кількість центрів зв'язування специфічних антитіл. Після того як реакція зв'язування досягне рівноваги, незв'язані з твердою фазою антигени і комплекси «антиген-

антитіло» промиваються. Антитіла, які пов'язані з антигеном визначали за допомогою кон'югату – антитіл до IgG щурів, мічених пероксидазою. В якості субстрату використовували тетраметилбензидин. Інтенсивність кольорової реакції вимірювали при довжині хвилі 450 нм.

Кількість серотоніну розраховували за калібровочною кривою, що будується за відомими концентраціями стандартів серотоніну.

Визначення рівня адреналіну, норадреналіну і дофаміну [31, 36].

Використовували імуноферментну тест-систему для кількісного визначення адреналіну, норадреналіну і дофаміну в плазмі крові та сечі.

Набор (3-CAT ELISA^{Fast Track}) являє собою твердофазний конкурентний метод імуноферментного аналізу на мікропланшетах. Хід методики аналогічний визначенню рівня серотоніну (ст. 52).

Кількість аналіту в досліджуваних зразках розраховували за калібровочними кривими, побудовані за відомими концентраціями стандартів.

Математично-статистичний аналіз. Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США), визначали нормальність розподілу з використанням критерія W-Шапіро-Уїлса. При нормальному розподілу застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, дані виражали в форматі ($M \pm m$). Якщо значення не підпорядковувалось закону нормального розподілу їх порівнювали з використанням непараметричного U-критерія Манна-Уїтні, результати представляли як медіана (Me) і інтерквартильний розмах (25-75 процентилі) [40].

Наукові праці, що опубліковані за матеріалами розділу 2:

1. Експериментальне вивчення нових антидепресивних засобів : методичні рекомендації / В. М. Бобирьов, В. Й. Мамчур, Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко, О. В. Хомяк. – Київ, 2014. – 39 с.

РОЗДІЛ 3

**СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ
ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В
ПОВЕДІНКОВИХ ТЕСТАХ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ
ТОКСИЧНОСТІ Й ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА**

3.1 Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюоксилової кислоти на тварин у тесті «відкрите поле»

Тест «відкрите поле» використовується для виявлення у досліджуваних сполук здатності змінювати рухову й орієнтовно-дослідницьку активність, емоційну реактивність то дає можливість виявляти нейротропні властивості, зокрема антидепресивні [89, 115].

Уведення тваринам фізіологічного розчину й емульгатора «Твін-80» (контрольна група) в усі досліджувані терміни вірогідно не впливало на психофізіологічні показники (табл. 3.1). Не змінювались латентний період першого переміщення, кількість виходів до центру та дослідницька поведінка,

Таблиця 3.1

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції щурів у тесті «відкрите поле» (n=10, M±m)

Групи тварин	Латентний період, сек	Вставання, кількість	Виходи в центр, кількість	Пересічені квадрати, кількість
1	2	3	4	5
Інтакtnі	0,90±0,10	16,3±1,53	3,4±0,40	116±11,2
Інтакtnі + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	1,20±0,13	15,9±1,40	2,9±0,28	129±11,3

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
Іміпрамін, 25 мг/кг	1,20±0,13	15,1±1,50	3,10±0,46	123±11,8
Сполука Е-38, 12 мг/кг	0,60±0,16***#	24,9±2,01***#	7,90±0,55***#	143±13,3
Сполука К, 12 мг/кг	20,3±2,90***#	2,0±0,33***#	0,0±0,0***#	15,2±1,44***#
Сполука 2-Т, 12 мг/кг	2,50±0,27***#	4,0±0,45***#	2,0±0,30**	45,8±4,90***#
Сполука 1407, 12 мг/кг	1,50±0,16**	4,20±0,36***#	0,60±0,16***#	33,9±3,51***#
Сполука БСК-13, 12 мг/кг	1,80±0,25***#	1,80±0,32***#	2,0±0,52	39,0±7,84***#
Сполука БСК-39, 12 мг/кг	0,80±0,10***#	15,6±1,92	6,90±0,40***#	138±5,98

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

тобто кількість перетнутих квадратів і вертикальних вставань на задні лапи, а також вегетативні реакції: кількість актів грумінгу і болюсних кульок порівняно з показниками інтактної групи тварин (табл. 3.1 і рис. 3.1).

Застосування препарату порівняння іміпраміну вірогідно не змінювало латентний період першого переміщення, кількість пересічених квадратів та частоту вертикальних вставань порівняно з контрольною групою тварин. Введення іміпраміну зменшувало кількість болюсів та актів грумінгу в 1,3 разу, однак ці дані не були вірогідними порівняно з уведенням розчинника і емульгатора (табл. 3.1 і рис. 3.1).

Болюсні кульки

Акти грумінгу

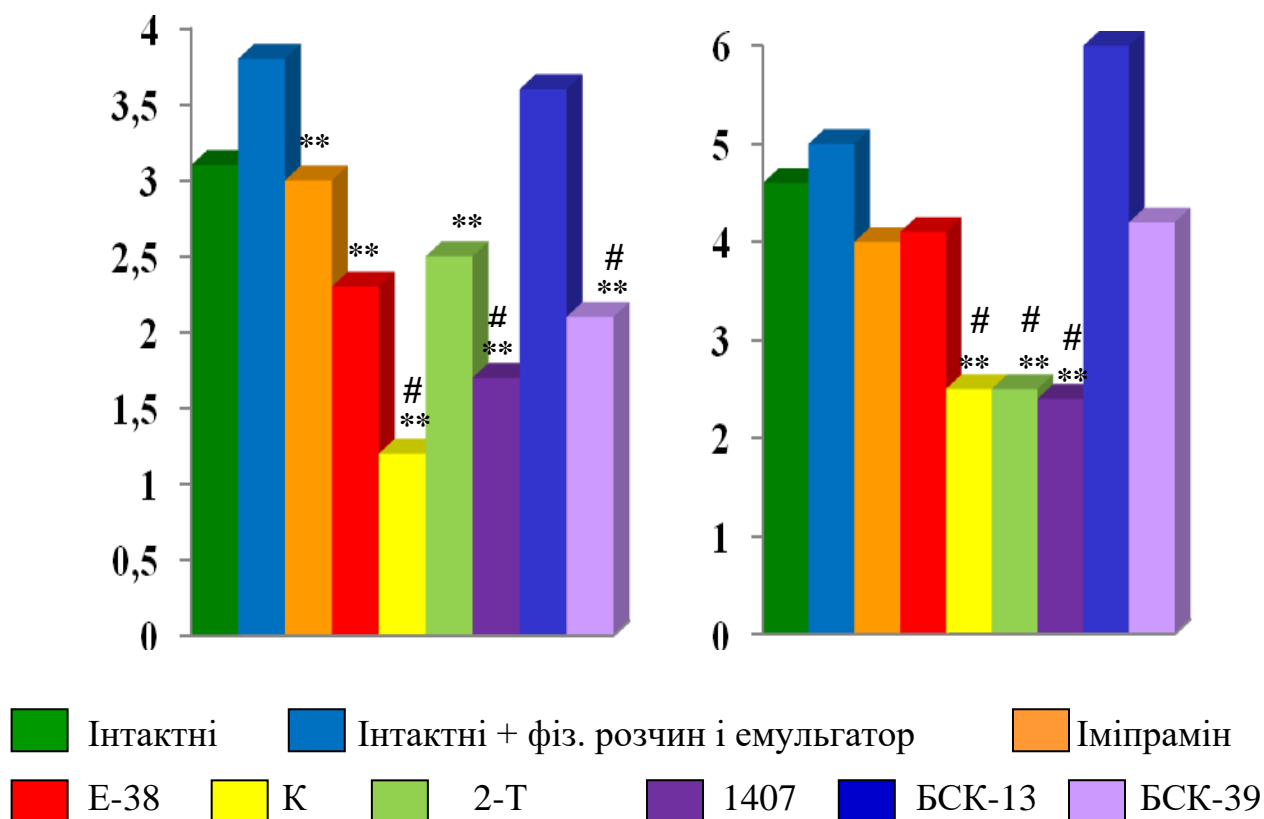


Рис. 3.1. Вплив похідних 2-оксоіндоліну на вегетативні реакції тварин у тесті «відкрите поле» (кількість).

Примітки:

- 1 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
- 2 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням фізіологічного розчину і емульгатору «Твін-80» (контрольна група);
- 3 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Через 1 годину після уведення похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами Е-38, К, 2-Т, 1407, БСК-13, БСК-39 виражено модифікували емоційно-поведінкові реакції у даному тесті (табл. 3.1 і рис. 3.1).

Застосування сполуки Е-38 перед тестуванням тварин у тесті «відкрите поле» вірогідно зменшувало латентний період першого переміщення у 2,0 рази ($p < 0,01$), а кількість пересічених квадратів не змінювалася порівняно з

контролем. Частота вертикальних вставань збільшилась у 1,6 разу ($p < 0,002$), на цьому тлі кількість виходів до центру зросла у 2,7 разу порівняно з тваринами без уведення похідного 2-оксоіндоліну ($p < 0,001$) (табл. 3.1). Речовина Е-38 зменшувала кількість болюсних кульок у 1,7 разу порівняно з контрольною групою щурів ($p < 0,002$) (рис. 3.1).

Також сполука Е-38 зменшувала латентний період першого переміщення у 2,0 рази ($p < 0,01$), вірогідно збільшувала кількість вертикальних вставань і виходив до центру «відкритого поля» у порівнянні з уведенням іміпраміну (табл. 3.1).

Уведення сполуки К перед тестуванням щурів у тесті «відкрите поле» вірогідно збільшувало латентний період першого переміщення і зменшувало кількість пересічених квадратів у 8,5 разу порівняно з групою тварин, яким вводили розчинник і емульгатор ($p < 0,001$). Речовина К суттєво зменшувала кількість вертикальних вставань у 8,0 разів порівняно з контролем ($p < 0,001$). При застосуванні похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною назвою К виходів до центральної зони не спостерігалось. На цьому тлі вірогідно зменшувалось кількість болюсів у 3,2 разу ($p < 0,001$) та кількість актів грумінгу в 2,0 рази порівняно з контролем на ін'єкцію ($p < 0,001$). Також сполука вірогідно пригнічувала рухову, дослідницьку активність і вегетативні реакції у порівнянні з уведенням іміпраміну (табл. 3.1 і рис. 3.1).

Досліджуване похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти 2-Т збільшувало час латентного періоду першого переміщення тварин у 2,0 рази ($p < 0,001$) і зменшувало кількість пересічених квадратів у 2,8 разу порівняно з групою тварин без введення речовини ($p < 0,001$) (табл. 3.1). Сполука 2-Т зменшувала кількість вертикальних вставань у 4,0 рази порівняно з контрольною групою щурів ($p < 0,001$). Також застосування речовини сприяло вірогідному зменшенню кількості виходів у центр порівняно з групою тварин без корекції. На цьому тлі сполука зменшувала кількість болюсів у 1,5 разу ($p < 0,02$), коротких актів грумінгу у 2,0 рази порівняно з контролем ($p < 0,001$) і у 1,6 разу ($p < 0,02$) порівняно з уведенням референт-препарату (рис. 3.1). Похідне

2-оксоіндоліну у 2,0 рази ($p < 0,001$) збільшувало латентний період першого переміщення і вірогідно зменшувало вертикальну і горизонтальну рухову активність у порівнянні з уведенням референс-препарату (табл. 3.1).

У результаті проведених досліджень встановлено, що застосування речовини 1407 вірогідно пролонгувало латентний період першого переміщення і зменшувало кількість пересічених квадратів у 3,8 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$). Сполука зменшувала кількість вертикальних вставань у 3,8 разу ($p < 0,001$) і виходів до центральної зони відкритого поля в 5,1 разу порівняно з тваринами без уведення похідного 2-оксоіндоліну ($p < 0,001$) (табл. 3.1). Також похідне 2-оксоіндоліну вірогідно зменшувало всі види рухової активності у порівнянні з іміпраміном (табл. 3.1). Застосування речовини 1407 зменшувало кількість болюсів у 2,2 разу ($p < 0,001$) і коротких актів грумінгу в 2,1 разу порівняно з групою тварин без фармакопрофілактики ($p < 0,001$). Аналогічна направленість зміни вегетативних реакцій спостерігались при порівнянні їх з показниками, що досліджуються при застосуванні іміпраміну (рис. 3.1).

Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною назвою БСК-13 також збільшувало латентний період першого переміщення в 1,5 разу ($p < 0,02$) і зменшувало кількість пересічених квадратів у 3,3 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$) (табл. 3.1). Речовина БСК-13 суттєво і вірогідно зменшувала частоту вертикальних вставань. На цьому тлі сполука зменшувала кількість виходів до центру в 1,5 разу порівняно з групою тварин без уведення похідного 2-оксоіндоліну. Зміни вегетативних показників характеризувались вірогідним збільшенням актів грумінгу порівняно з уведенням фізіологічного розчину і емульгатора (рис. 3.1). Також речовина БСК-13 вірогідно пригнічувала всі показники емоційно-поведінкових реакцій тварин, що досліджувались у тесті «відкрите поле» у порівнянні з класичним антидепресантом іміпраміном (табл. 3.1 і рис. 3.1).

Наступне похідне 2-оксоіндоліну БСК-39 зменшувало час латентного періоду першого переміщення в 1,5 разу ($p < 0,02$) на тлі сталої кількості

пересічених квадратів порівняно з групою тварин без уведення сполуки та порівняно з уведенням іміпраміну (табл. 3.1). Застосування речовини за 1 годину до тестування у відкритому полі збільшувало кількість виходів у центр у 2,4 разу ($p < 0,001$) порівняно з контролем і у 2,2 разу відносно препарату порівняння ($p < 0,001$). Також відмічалось зменшення кількості болюсних кульок у 1,8 разу порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) і у 1,4 порівняно з іміпраміном ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

У результаті проведених досліджень встановлено, що через 1 годину після введення всі похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти змінювали час латентного періоду першого переміщення, сполуки К, 2-Т, 1407, БСК-13 знижували вертикальну активність, а сполука Е-38 – збільшувала. На цьому тлі 2-оксоіндоліни з умовними назвами Е-38, БСК-39 збільшували кількість виходів до центру відкритого поля. Сполуки Е-38, К, 2-Т, 1407 зменшували кількість болюсних кульок у тварин. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначками К, 2-Т, 1407 зменшували кількість коротких актів грумінгу і кількість пересічених квадратів у порівнянні з контрольною групою тварин.

Таким чином, похідні 2-оксоіндоліну, на відміну від препарату порівняння іміпраміну, досить активно модифікували емоційно-поведінкові реакції щурів. При цьому виявлено сполуки, що стабілізували або пригнічували емоційну сферу.

Слід відзначити, що лише сполука Е-38 зменшувала час латентного періоду першого переміщення та кількість болюсних кульок і збільшувала кількість вставань у тесті «відкрите поле». Такі результати свідчать, що ця речовина найбільш активно покращувала адаптаційні можливості до нового середовища, покращувала пізнавальну діяльність та зменшувала відчуття тривоги.

3.2 Вивчення ефектів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на щурах у тесті Порсолта

Антидепресивну активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами Е-38, 1407, БСК-13, БСК-39, К, 2-Т через 1 і 24 години після уведення оцінювали у поведінковому тесті «відчаю».

За умов відтворення тесту Порсолта через 1 годину після введення фізіологічного розчину і емульгатору «Твін-80» (контрольна група) початковий час іммобільності і загальний час іммобільності вірогідно не змінювались порівняно з показниками інтактних тварин (табл. 3.2).

Через 1 годину після застосування референс-препарату іміпраміну, відмічалось подовження часу активного плавання тварин у 1,8 разу ($p < 0,001$) і вірогідно зменшився загальний час іммобільності порівняно з контрольною групою щурів (табл. 3.2).

Профілактичне уведення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, з умовною позначкою Е-38, через 1 годину збільшувало час латентного періоду першого «зависання» у 1,4 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$). При цьому загальний час іммобільності зменшився в 2,1 разу порівняно з показниками тварин, яким вводили розчинник і емульгатор ($p < 0,001$) (табл. 3.2).

За даних умов експерименту похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, з умовним позначенням К, вірогідно не змінювало час настання першого «зависання», при цьому загальний час іммобільності зменшився у 4,7 разу ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою тварин (табл. 3.2).

Через 1 год після уведення сполуки 2-Т зменшувався період настання першої іммобільності та загальний час іммобільності в 1,7 разу ($p < 0,01$) і 2,6 разу відповідно порівняно з контролем ($p < 0,001$) (табл. 3.2).

Ін'єкція щурам речовини 1407 вірогідно не впливала на час настання першої іммобільності у тесті «відчаю», однак зменшувала загальний час іммобільності у 2,4 разу порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники поведінки щурів у тесті Порсолта через 1 годину від початку експерименту (n=10, M±m)

Групи тварин	Латентний період першої іммобільності		Загальний час іммобільності	
	сек.	% від контролю	сек.	% від контролю
Інтактні	120,0 ± 12,5	97	40,6 ± 6,47	78
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	124,±9,86	100	51,9±4,58	100
Іміпрамін, 25 мг/кг	223±13,1**	180	12,4±1,19***#	24
Сполука Е-38, 12 мг/кг	175±5,06***#	140	25,1±2,54***#	48
Сполука К, 12 мг/кг	146±11,5#	118	11,0±1,31***#	21
Сполука 2-Т, 12 мг/кг	75,0±10,0***#	61	20,2±3,26***#	39
Сполука 1407, 12 мг/кг	121±11,6#	97	21,3±3,21***#	41
Сполука БСК-13, 12 мг/кг	234±24,7**	188	16,9±3,17***#	32
Сполука БСК-39, 12 мг/кг	158±13,1#	128	12,9±1,19**	25

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Досліджувані похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними назвами БСК-13 і БСК-39, затримували час настання першого періоду іммобільності відповідно в 1,9 разу ($p < 0,001$) і в 1,3 разу порівняно з уведенням розчинника і емульгатора ($p < 0,05$). При профілактичному застосуванні сполук БСК-13 і БСК-39 вірогідно зменшувався загальний час іммобільності порівняно

з групою тварин, яким не вводили похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (див. табл. 3.2).

Шляхом проведення експериментальних досліджень встановлено, що через 1 годину після застосування, похідні 2-оксоіндоліну – сполуки К і 1407 не впливали на час настання першого періоду іммобільності. При цьому введення речовини 2-Т скорочувало його, тобто проявлял депресогенну активність. Також встановлено, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями Е-38, БСК-39 і БСК-13 змінювали поведінку тварин у тесті «вимушеного плавання», аналогічно референс-препарату іміпраміну пролонгували час настання першого періоду іммобільності і зменшували загальний час іммобільності. Отримані результати свідчать, що ці сполуки віддаляли час настання стану відчаю, тобто виявляли антидепресивну дію.

Для з'ясування тривалості дії похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти досліджували зміни поведінкових реакцій у тесті «вимушеного плавання» через 24 години. Встановлено, що в цей термін у контрольній групі тварин не спостерігалось вірогідних змін латентного періоду першої іммобільності та загального часу іммобільності порівняно з показниками інтактних тварин (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники поведінки щурів у тесті Порсолта через 24 години від початку експерименту (n=10, M±m)

Групи тварин	Латентний період першої іммобільності		Загальний час іммобільності	
	сек.	% від контролю	сек.	% від контролю
Інтактні	129±10,1	98	44,7±5,13	102

Продовження табл. 3.3

Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	132±12,7	100	43,8±5,22	100
Іміпрамін, 25 мг/кг	253±26,5**	191	7,7±1,90**	18
Сполука Е-38, 12 мг/кг	311±17,7**	235	9,7±0,83**	22
Сполука К, 12 мг/кг	170±19,6#	129	16,0±1,67**#	37
Сполука 2-Т, 12 мг/кг	114±38,5#	86	30,6±3,68#	70
Сполука 1407, 12 мг/кг	145±15,6#	110	38,2±4,75#	87
Сполука БСК-13, 12 мг/кг	161±18,2#	122	36,2±4,88#	83
Сполука БСК-39, 12 мг/кг	132±14,6#	100	40,8±4,62#	93

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Застосування референс-препарату іміпраміну через 24 години після уведення подовжувало час активного плавання тварин у 1,9 разу ($p < 0,001$) й вірогідно зменшувало загальний час іммобільності щурів порівняно з контролем (див. табл. 3.3).

Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною назвою Е-38 збільшувало час настання першої іммобільності у 2,3 разу ($p < 0,001$), а загальний час іммобільності зменшувало у 4,5 разу порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) (див. табл. 3.3).

Сполука з лабораторним шифром К вірогідно не змінювала час настання першої іммобільності, при цьому загальний час іммобільності зменшився у 2,7 разу порівняно з групою тварин без корекції ($p < 0,001$) (див. табл. 3.3).

Однак, не всі похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти через 24 години виявляли фармакологічну активність у тесті «відчаю». Речовини 2-Т,

1407, БСК-13 і БСК-39 суттєво не змінювали час активного плавання і загальний час іммобільності порівняно з контрольною групою тварин. При цьому сполуки К, 2-Т, 1407, БСК-13 і БСК-39 вірогідно зменшували латентний період першої іммобільності і збільшували загальний час іммобільності у порівнянні з введенням іміпраміну (табл. 3.3).

Таким чином, похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторним шифром Е-38 через 24 годину після введення змінювало поведінку тварин у тесті «вимушеного плавання», на що вказувало збільшення часу настання першого періоду іммобільності і зменшення загального часу іммобільності. За цих же умов досліді сполуки К, 2-Т, 1407, БСК-13 і БСК-39 не впливали на час настання першого періоду «зависання» і загальний час іммобільності, окрім речовини К, що лише запобігала проявам депресивності, зменшуючи загальний час іммобільності порівняно з контролем.

Отримані результати свідчать, що серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти сполука Е-38 найбільш активно модифікувала поведінку тварин у тесті Порсолта і зменшувала прояви депресивності у щурів, тобто виявляла антидепресивну дію, яка за силою і тривалістю не поступалася препаратом порівняння іміпраміну і тривала, щонайменше 24 години.

3.3 Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тварин у тесті «підвішування за хвіст»

Антидепресивну активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами Е-38, К, 2-Т, 1407, БСК-13, БСК-39 оцінювали у бліц-тесті «підвішування за хвіст». На етапі скринінгу, поряд з тестом Порсолта, він є однією з експериментальних моделей для встановлення наявності у сполук, що досліджуються антидепресивних властивостей. Тест заснований на спостереженні за гризунами, які при їх підвішуванні за хвіст демонструють певний період іммобільності, при цьому тест є простим і технічно зручним.

У результаті проведених досліджень встановлено, що уведення фізіологічного розчину і емульгатору «Твін-80» (контрольна група) вірогідно не впливало на тривалість періоду іммобільності тварин в тесті «підвішування за хвіст» у порівнянні з показниками інтактних тварин (рис. 3.2).

Застосування препарату порівняння іміпраміну сприяло зменшенню часу латентного періоду нерухомості щурів у 1,6 разу порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$) (рис. 3.2).

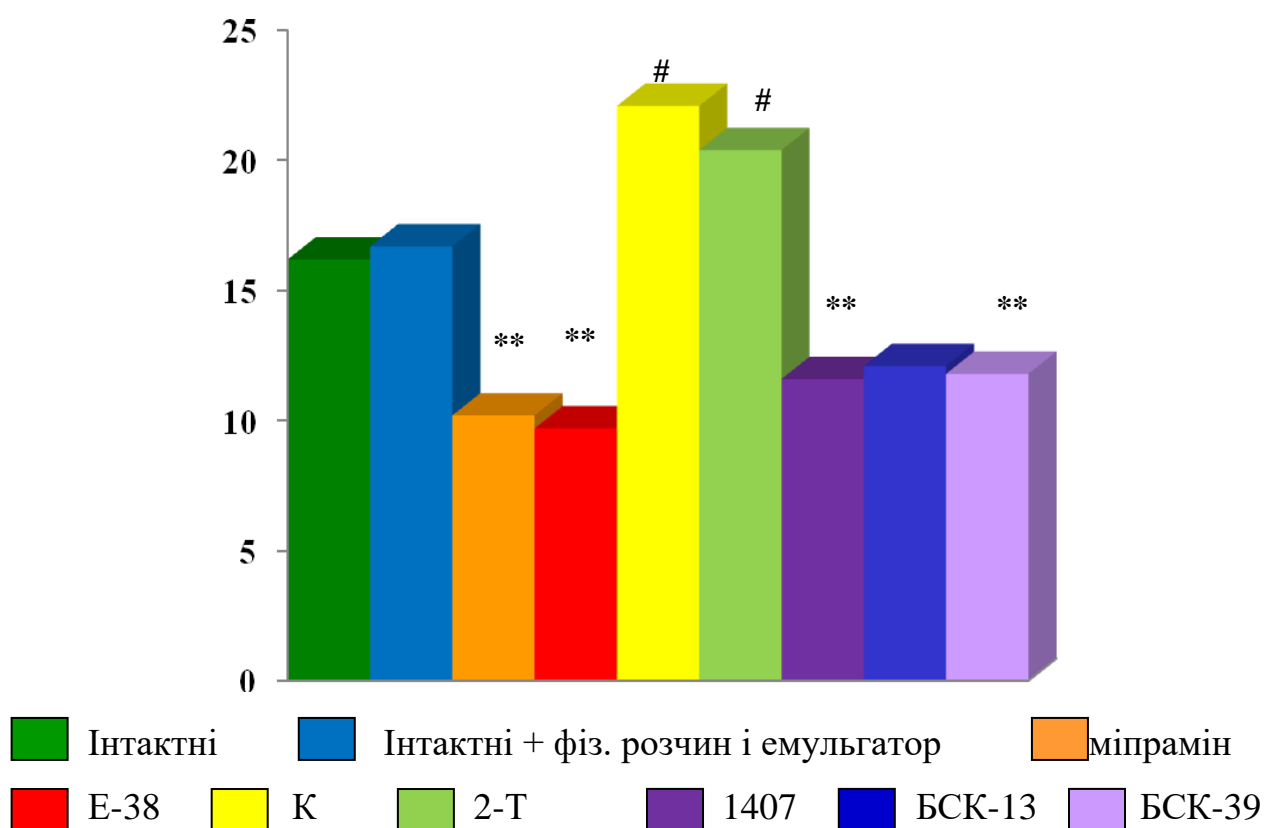


Рис. 3.2. Вплив похідних 2-оксоіндоліну через 1 годину після уведення на тривалість періоду іммобільності тварин у тесті «підвішування за хвіст» (сек).

Примітки:

- 1 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
- 2 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням фізіологічного розчину й емульгатору «Твін-80» (контрольна група);
- 3 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Через 1 годину після застосування сполуки Е-38 зменшувався латентний період підняття кінчика морди до основи хвоста в 1,7 разу порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,01$) (рис. 3.2).

Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою 1407 і БСК-39 зменшували латентний період стану іммобільності в середньому в 1,4 разу порівняно з уведенням розчинника та емульгатора ($p < 0,05$). Уведення сполуки БСК-13 зменшувало період іммобільності в 1,4 разу в порівнянні з контролем на ін'єкцію, однак ці зміни не були вірогідними (рис. 3.2).

Речовини з лабораторним шифром К і 2-Т через 1 годину після уведення подовжували період іммобільності порівняно з контрольною групою щурів, а також у порівнянні з іміпраміном (рис. 3.2). Слід відзначити, що ці сполуки проявляли продепресивну дію у даному тесті.

Отримані результати свідчать, що через 1 годину після уведення похідні 2-оксоіндоліну Е-38, 1407 і БСК-39 вірогідно зменшували період іммобільності тварин у тесті «підвішування за хвіст» і за активністю не поступалися класичному антидепресанту іміпраміну.

У наступній серії дослідів для з'ясування тривалості збереження антидепресивної дії похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проводили спостереження через 24 години.

Як і в попередній серії дослідів, через 24 години після ін'єкції розчинника і емульгатора вірогідних змін тривалості латентного періоду іммобільності не спостерігалось у порівнянні з групою інтактних тварин (рис. 3.3).

Через 24 години після застосування препарату порівняння іміпраміну латентний період підняття кінчика морди до основи хвоста зменшувався в 1,5 разу порівняно з контролем ($p < 0,02$) (рис. 3.3).

Серед досліджуваних похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти через 24 години після уведення лише сполука Е-38 зменшувала тривалість латентного періоду нерухомості в 1,9 разу у порівнянні з контрольною групою тварин ($p < 0,002$) (рис. 3.3).

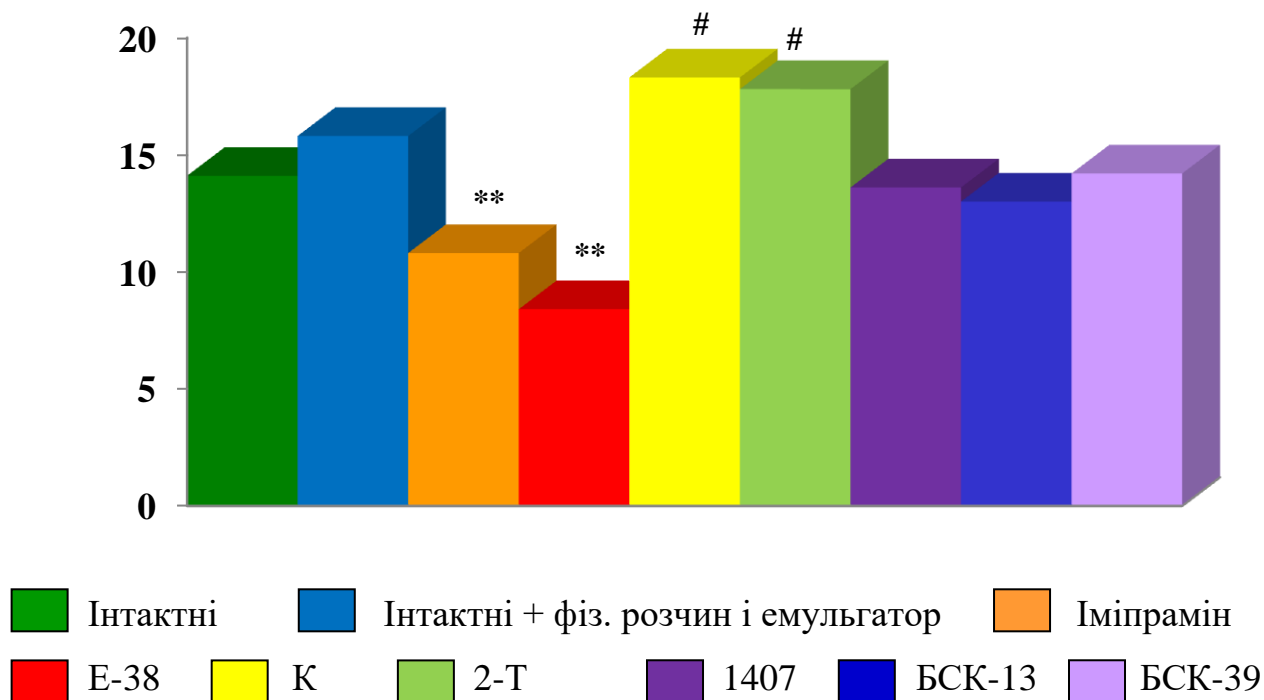


Рис. 3.3. Вплив похідних 2-оксоіндоліну через 24 годину після уведення на тривалість періоду іммобільності тварин у тесті «підвішування за хвіст» (сек).

Примітки:

- 1 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
- 2 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням фізіологічного розчину й емульгатору «Твін-80» (контрольна група);
- 3 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

У результаті проведених досліджень встановлено, що сполука Е-38 найбільш виражено зменшувала період нерухомості щурів у тесті «підвішування за хвіст» і за активністю перевищувала референс-препарат іміпрамін.

Скринінгове дослідження фармакологічної активності в поведінкових тестах показало, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проявляють виражені нейропсихотропні властивості (табл. 3.4).

На основі аналізу отриманих результатів можна стверджувати, що речовина Е-38 виявляла найбільш збалансований спектр психотропної дії. Сполука вірогідно зменшувала час латентного періоду першого переміщення, що свідчило про оптимізацію швидкості адаптації до нових умов оточуючого середовища.

Таблиця 3.4

**Аналіз результатів скринінгового вивчення психотропних властивостей
похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у поведінкових тестах**

Методи та показники групи тварин	Відкрите поле						Тест Порсолта				Підвішування за хвіст	
	латентний період	вставання	виходи в центр	пересічені квадрати	кількість		імобільність				тривалість періоду імобільності	24 год
					акти грумінгу	болюси	латентний період		загальний час			
							1 год	24 год	1 год	24 год		
Інтактні	75	103	117	90	92	82	97	98	78	102	97	89
Інтактні + фіз. розчин (контрольна група)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Іміпрамін	100*	95	109	96	80	79	180*	191*	24*	18*	61*	68*
Сполука Е-38	50*	157*	277*	112	82	61	140*	235*	48*	22*	58*	53*
Сполука К	1692*	13*	0*	12*	50*	32*	118	129	21*	37*	70	115
Сполука 2-Т	208*	25*	70*	36*	50*	66*	61	86	39*	70	73	112
Сполука 1407	125*	27*	21*	26*	48*	45*	97	110	41*	87	71*	86
Сполука БСК-13	150*	11*	70	30*	120	95	188*	122	32*	83	132	83
Сполука БСК-39	67*	98	242*	107	84	55*	128	100	25*	93	122	90

Примітки:

1. Значення представлені у відсотках до контрольної групи (100%).
2. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

Суттєве збільшення кількості вертикальних вставань вказує на стимуляцію дослідницької активності. На цьому тлі збільшення кількості виходів у центр і зменшення кількості болюсних кульок засвідчує здатність сполуки модифікувати емоційну сферу тварин і зменшувати відчуття тривожності.

Крім цього, у класичних тестах з дослідження наявності антидепресивних

властивостей, найбільш виражену активність виявила сполука E-38. Дана речовина у тесті Порсолта вірогідно пролонгувала латентний період першої іммобільності та зменшувала загальний час періоду нерухомості, а також у тесті «підвішування за хвіст» суттєво зменшувала тривалість підняття мордочки до кінчика хвоста у щурів. Інші сполуки у тесті «відкрите поле» пригнічували рухові, пізнавальні та вегетативні реакції або не виявляли достатньо збалансованої дії.

На основі комплексного аналізу змін емоційно-поведінкових реакцій у проведених тестах: «відкрите поле», «вимушене плавання» і «підвішування за хвіст» можна дійти висновку, що похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (сполука E-38) проявляло психотропну активність. Окрім покращення адаптаційних можливостей і зменшення відчуття страху, для неї характерна виражена антидепресивна дія, яка співставима з такою у іміпраміну та тривала щонайменше 24 години.

Таким чином, можна вважати найбільш перспективною для подальшого поглибленого вивчення речовину E-38, що є оксоіндольним похідним етилового ефіру аміномасляної кислоти.

3.4 Визначення гострої токсичності найбільш активного похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти

Отримані дані визначення LD_{50} сполуки E-38 за умов внутрішньоочеревинного введення мишам наведені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Параметри гострої токсичності сполуки E-38 на мишах (n=10)

Показники	Досліджувані дози, мг/кг					
	2000	2500	3000	3500	4000	4500
1	2	3	4	5	6	7
Кількість тварин, що вижили	10	8	7	5	2	0

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7
Кількість загиблих тварин	0	2	3	5	8	10
z	1	2,5	4,0	6,5	9	
d	500	500	500	500	500	500
zd	500	1250	2000	3250	4250	
$\sum(zd)$	11250					

Примітка. n – кількість тварин у групі.

У результаті проведених досліджень встановлено, що максимальна толерантна доза сполуки Е-38 дорівнювала 2000 мг/кг, найменша смертельна доза (LD_{16}) становила 2400 мг/кг, а $LD_{100} = 4500$ мг/кг (рис. 3.4)

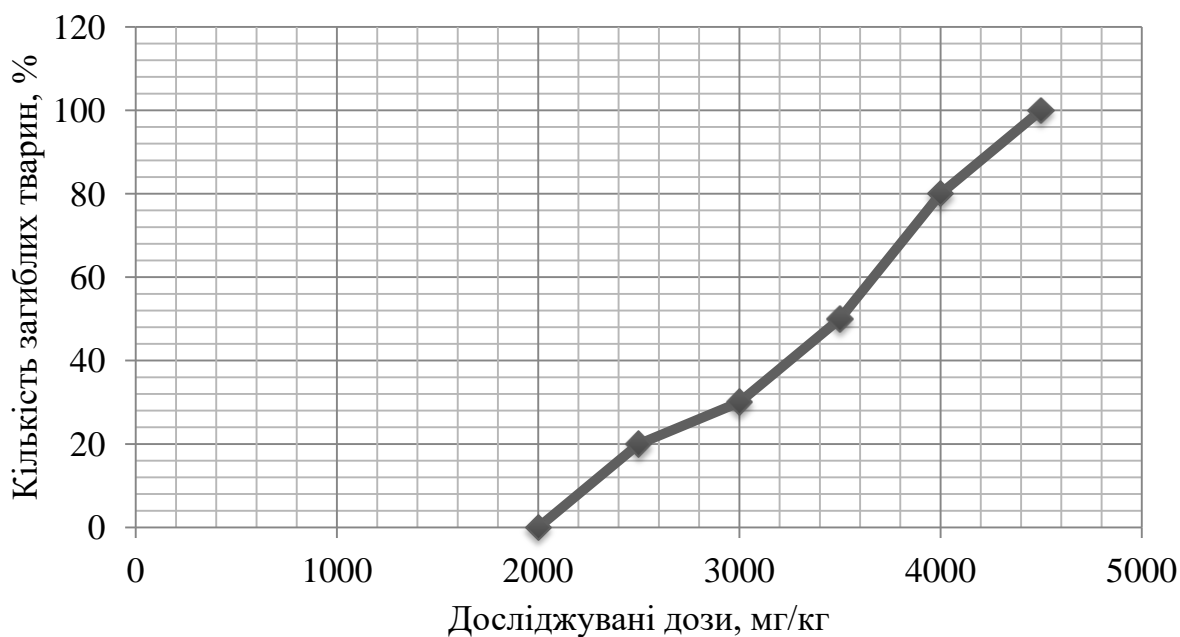


Рис. 3.4. Результати визначення LD_{16} та LD_{84} сполуки Е-38 при внутрішньоочеревинному введенні у мишей.

Нижче представлені розрахунки:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / n = 4500 - 11250 / 10 = 4500 - 1125 = 3375 \text{ (мг/кг)}$$

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = 155 \text{ (мг/кг)}$$

$$K = 0,564; \quad s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2} = 4100 - 2400/2 = 850; \quad d = 500$$

$$\text{Довірчі межі } LD_{50}: \quad 3375 - 2,26 \cdot 155 = 3069,7 \text{ (мг/кг)}$$

$$3375 + 2,26 \cdot 155 = 3680,3 \text{ (мг/кг)}$$

Таким чином, визначена LD_{50} речовини Е-38 на мишах при внутрішньоочеревинному введенні дорівнювала 3375 ± 155 мг/кг. Довірчі межі величини LD_{50} становили 3375 ($3069,7 \div 3680,3$) мг/кг.

Розрахунки LD_{50} похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою Е-38 при внутрішньоочеревинному введенні щурам представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Параметри гострої токсичності сполуки Е-38 на щурах (n=10)

Показники	Досліджувані дози, мг/кг					
	1500	2000	2500	3000	3500	4000
Кількість тварин, що вижили	10	9	7	6	3	0
Кількість загиблих тварин	0	1	3	4	7	10
z	0,5	2	3,5	5,5	8,5	
d	500	500	500	500	500	500
zd	250	1000	1750	2750	4250	
$\sum(zd)$	10000					

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Аналіз результатів свідчить, що максимальна толерантна доза сполуки Е-38 дорівнює 1500 мг/кг, найменша летальна доза – 2150 мг/кг, LD_{100} становила 4000 мг/кг (рис. 3.5). Далі представлені розрахунки:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / n = 4000 - 10000 / 10 = 4000 - 1000 = 3000 \text{ (мг/кг)}$$

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = 149 \text{ (мг/кг)}$$

$$K = 0,564; \quad s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2} = 3725 - 2150/2 = 787; \quad d = 500$$

$$\text{Довірчі межі: } 3000 - 2,26 \cdot 149 = 2663,26 \text{ (мг/кг)}$$

$$3000 + 2,26 \cdot 149 = 3336,74 \text{ (мг/кг)}.$$

Таким чином, при внутрішньоочеревинному уведенні щурам сполуки Е-38 визначена LD_{50} , що дорівнює 3000 ± 149 мг/кг. Довірчі межі середньої величини LD_{50} становлять 3000 ($2663,26 \div 3336,74$) мг/кг.

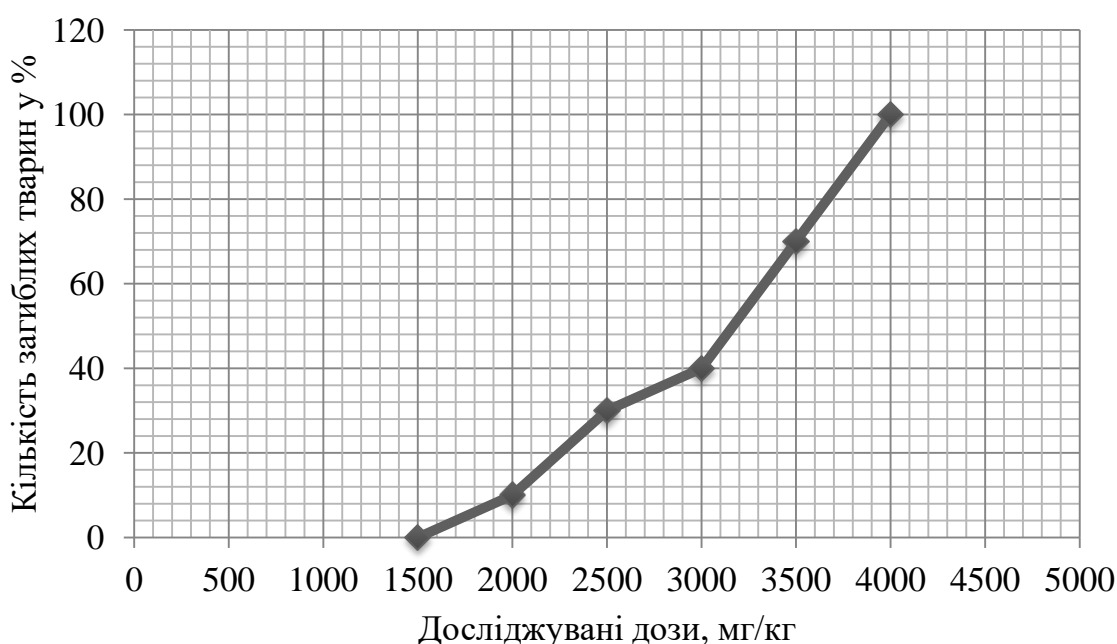


Рис. 3.5. Результати визначення LD_{16} та LD_{84} Е-38 при внутрішньоочеревинному уведенні у щурів.

Аналізуючи отримані результати з використанням загальноновживаної класифікації речовин за токсичністю К.К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76 можемо дійти висновку, що сполука Е-38 у дослідях на нелінійних мишах при внутрішньоочеревинному уведенні ($LD_{50} > 3375$ мг/кг) відноситься до речовин VI класу токсичності, тобто відносно нешкідлива, а для щурів лінії Wistar при внутрішньоочеревинному уведенні ($LD_{50} > 3000$ мг/кг) похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти є сполукою V класу токсичності, тобто практично

нетоксичною [15, 16, 137].

3.5 Визначення ефективної дози найбільш активного похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти

Наступним етапом дослідження було встановлення залежності «доза-ефект» для сполуки Е-38 при внутрішньоочеревинному введенні.

Таблиця 3.7

Визначення ED₅₀ сполуки Е-38 на щурах (n=6)

Умови дослідю	Досліджувані дози, мг/кг						
	3,2	4,7	6,8	10	15	21	32
Кількість тварин, у яких сполука вірогідно не впливала на загальний час іммобільності	6	5	4	2	2	1	0
Кількість тварин, у яких сполука вірогідно зменшувала загальний час іммобільності	0	1	2	4	4	5	6
z	0,5	1,5	3	4	4,5	5,5	
d	1,5	2,1	3,2	5	6	11	
zd	0,75	3,15	9,6	20	27	60,5	
$\Sigma(zd)$	121						

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Аналіз результатів свідчить, що максимальна доза, яка не викликала ефекту, дорівнювала 3,2 мг/кг, мінімальна ефективна доза ED₁₆ – 4,5 мг/кг, максимальна ефективна доза ED₁₀₀ становила 32 мг/кг.

Отримані результати можна відобразити графічно.

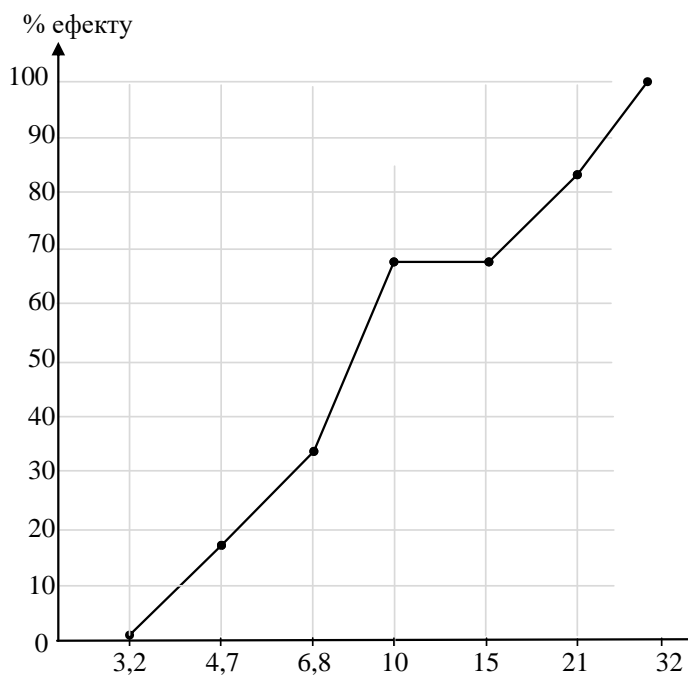


Рис. 3.6 Графік розподілу «доза-ефект».

$$ED_{50} = ED_{100} - \sum(zd) / n = 32 - 121/6 = 32 - 20,1 = 11,9 \text{ (мг/кг)}$$

З графіку стандарт розподілу розраховуємо

$$S = \frac{ED_{84} - ED_{16}}{2} = \frac{23,8 - 4,5}{2} = 9,65$$

За формулою Геддама

$$S_{ED50} = \sqrt{\frac{K \cdot s \cdot d}{n}} = \sqrt{\frac{0,564 \cdot 9,65 \cdot 4,8}{6}} = \pm 2,1 \text{ мг/кг}$$

Примітки: S – стандарт розподілу, d – середньоарифметичний інтервал поміж дозами,

n – кількість груп тварин у досліді, K = 0,564

Довірчі межі ED_{50} : $11,9 - 2,45 \cdot 2,1 = 6,75 \text{ (мг/кг)}$

$11,9 + 2,45 \cdot 2,1 = 17,1 \text{ (мг/кг)}$

Таким чином, експериментально визначена ED_{50} сполуки E-38 на щурах при внутрішньоочеревинному уведенні дорівнювала $11,9 \pm 2,1$ мг/кг. Довірчі межі ED_{50} становили 11,9 (6,75÷17,1) мг/кг. Отримані результати підтверджують відомості з літератури та наші припущення, оскільки на етапі

скринінгу використовували дозу сполук 12 мк/кг.

З метою визначення широти терапевтичної дії сполуки Е-38 провели розрахунки терапевтичного індексу та відносного терапевтичного індексу [49] з наступним порівнянням отриманих значень для ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (сполука Е-38) з референс-препаратом іміпраміном. Результати порівняння наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Порівняльна характеристика гострої токсичності та ED₅₀ сполуки Е-38 та іміпраміну у щурів

Досліджувана сполука	ED ₅₀ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний терапевтичний індекс
Сполука Е-38	11,9	3000	252,1	20,6
Іміпрамін	25	305	12,2	1

Узагальнюючи отримані результати, можемо зробити висновок, що сполука Е-38 є менш токсичною за іміпрамін (у 9,8 разу), спричиняє антидепресивний ефект у меншій дозі (у 2,1 разу), а також перевищує препарат порівняння у 20,6 разу за показником відносного терапевтичного індексу.

Висновки до розділу 3:

1. Досліджувані похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти впливали на час латентного періоду першого переміщення у тесті «відкрите поле». Зменшували вертикальну активність тварин сполуки К, 2-Т, 1407, БСК-13, а похідне з умовною позначкою Е-38 – збільшувало. Речовини Е-38, БСК-39 збільшували кількість виходів до центру відкритого поля. Зменшували кількість болюсних кульок у експериментальних тварин сполуки Е-38, К, 2-Т, 1407. Похідні з умовними позначками К, 2-Т, 1407 зменшували кількість коротких актів грумінгу і кількість пересічених квадратів порівняно з контрольною групою тварин.

2. Сполука Е-38 у тесті «відкрите поле» зменшувала час латентного періоду першого переміщення, зменшувала кількість болюсних кульок і збільшувала кількість вертикальних вставань. Це вказувало на здатність похідного 2-оксоіндоліну покращувати адаптацію до нового середовища, пізнавальну діяльність і зменшувати відчуття тривоги.

3. Сполуки К, 2-Т, 1407, БСК-13, БСК-39 через 24 години не впливали на час настання першого періоду зависання і загальний час іммобільності у тесті «вимушеного плавання». Похідне з умовною назвою К зменшувало загальний час іммобільності порівняно з контрольною групою.

4. Похідні 2-оксоіндоліну Е-38, 1407 і БСК-39 через 1 годину після введення у тесті «підвіщування за хвіст» зменшували період іммобільності експериментальних тварин, а через 24 години лише сполука Е-38 зменшувала період нерухомості у порівнянні з контрольною групою.

5. Речовина Е-38 зменшувала прояви депресивності щурів у тестах Порсолта та тесті «підвіщування за хвіст», виявляла виражену антидепресивну дію, що не поступалась препарату порівняння іміпраміну.

6. Гостра токсичність сполуки Е-38 при внутрішньоочеревинному введенні експериментальним тваринам є нижча у 9,8 разу в порівнянні з іміпраміном. Похідне 2-оксоіндоліну з умовною позначкою Е-38 виявляє антидепресивну дію та спричиняє антидепресивний ефект у дозі, що менша у 2,1 разу в зіставленні з референс-препаратом іміпраміном.

Наукові праці, що опубліковані за матеріали розділу 3:

1. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко, С. В. Колісник, В. В. Болотов // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 47–49.

2. Луценко Р. В. Пошук антидепресантів серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, вип. 1 (29). – С. 52–54.

3. Луценко Р. В. Антидепресивні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в бліц тесті – “підвіщування за хвіст” / Р. В. Луценко, Т. А. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 4, т. 2 (97). – С. 99–101.

4. Сидоренко А. Г. Визначення гострої токсичності етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти / А. Г. Сидоренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, вип.4 (48). – С. 219–222.

5. Пат. 79866 Україна, МПК А61К 31/195, А61Р 25/24. Застосування амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів з антидепресивною дією / Болотов В. В., Колісник С. В., Луценко Р. В., Дев'яткіна Т. О., Сидоренко А. Г. ; власник Нац. фармацевтичний ун-т. – № u201209136 ; заявл. 25.07.2012 ; опубл. 13.05.2013, Бюл. № 9, 2013. – 5 с.

6. Пат. 106105 Україна, МПК А61К 31/33, А61К 31/404, А61Р 25/24. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засіб з антидепресивною дією / Болотов В. В., Колісник С. В., Луценко Р. В., Дев'яткіна Т. О., Сидоренко А. Г.; власник Нац. фармацевтичний ун-т. – № a201209135 ; заявл. 25.07.2012 ; опубл. 25.07.2014, Бюл. № 14, 2014. – 4 с.

7. Інноваційні перспективи застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в якості антидепресивного засобу / Р. В. Луценко, В. М. Бобирьов, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко. – МОЗУ :

Укрмедпатентінформ. – Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – Київ, 2015. – № 50. – 4 с.

8. Сидоренко А. Г. Зміна емоційно-поведінкових реакцій щурів під впливом похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / А. Г. Сидоренко, Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2011 р.). У 2 т. : тези доп. – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 2 – 122 с.

9. Сидоренко А. Г. Вплив похідного 2-оксоіндоліну на рівень емоційного реагування щурів у тесті відкрите поле / А. Г. Сидоренко // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 155-річчю з дня народження В. В. Підвисоцького, 19-20 квіт. 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2012. – С. 72.

10. Lutsenko R. Antidepressive activity of derivatives 2-oksoindolin / R. Lutsenko, A. Sydorenko // Targeting cellular regulatory systems : International Conference Pharmacology : 20-21 april 2012, Riga, Latvia. – Riga, 2012. – P. 49.

11. Сидоренко А. Г. Вплив етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксолоїл)- γ -аміномасляної кислоти на поведінку щурів у нейроетологічних тестах / А. Г. Сидоренко, Р. В. Луценко, В. М. Бобирьов // Клінічна фармація: 20 років в Україні : Національний конгрес, 21-22 березня 2013 р., Харків. – Х. : 2013. – С. 30–31.

12. Сидоренко А.Г. “Suspension over the tail” test for studying antidepressive properties of the derivatives oksoindolin-3-glyoxylic acid /А. Г. Сидоренко, Р. В. Луценко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Том 8, №1 (д) – С. 127.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУКИ Е-38 НА НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИХ МОДЕЛЯХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Депресивні розлади за етіологією і нейрохімічними основами гетерогенні, що обумовлює необхідність моделювання різних патогенетичних ланок захворювання [197, 257, 299]. Експериментальне вивчення цієї психопатології повинно проходити не тільки шляхом моделювання подібних нейрохімічних і нейрофізіологічних параметрів характерних для захворювання, а й з урахуванням можливостей відображення психофізіологічних явищ, що за своєю основою наближаються до провідного психопатологічного синдрому.

В основі фармакологічних моделей депресивноподібних розладів знаходиться дефіцит моноамінергічної нейротрансмісії, що відповідає загальноновизнаним теоріям патогенезу депресії. Цей стан виникає під впливом фармакологічних агентів, зокрема галоперидолу, резерпіну і клонідину.

4.1 Вплив сполуки Е-38 на каталепсію тварин, що викликана галоперидолом

Уведення класичного нейрорептика галоперидолу у дозі 1 мг/кг викликало розвиток каталепсії у 100% експериментальних тварин, що проявлялося ригідністю м'язів. Значна ригідність м'язів спостерігалась через 30 хв від початку дослідження. Найбільш значимі прояви каталепсії відмічались з 120 хв до 210 хв експерименту (рис. 4.1 і рис. 4.2).

Уведення препарату порівняння іміпраміну попереджало розвиток галоперидолової каталепсії. Референс-препарат на 90 хв дослідження зменшував час знаходження тварини у позі «лектора» у 1,5 разу ($p < 0,05$) й вираженість каталепсії у балах у 1,6 разу у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,02$). Профілактичне застосування іміпраміну на 120 хв

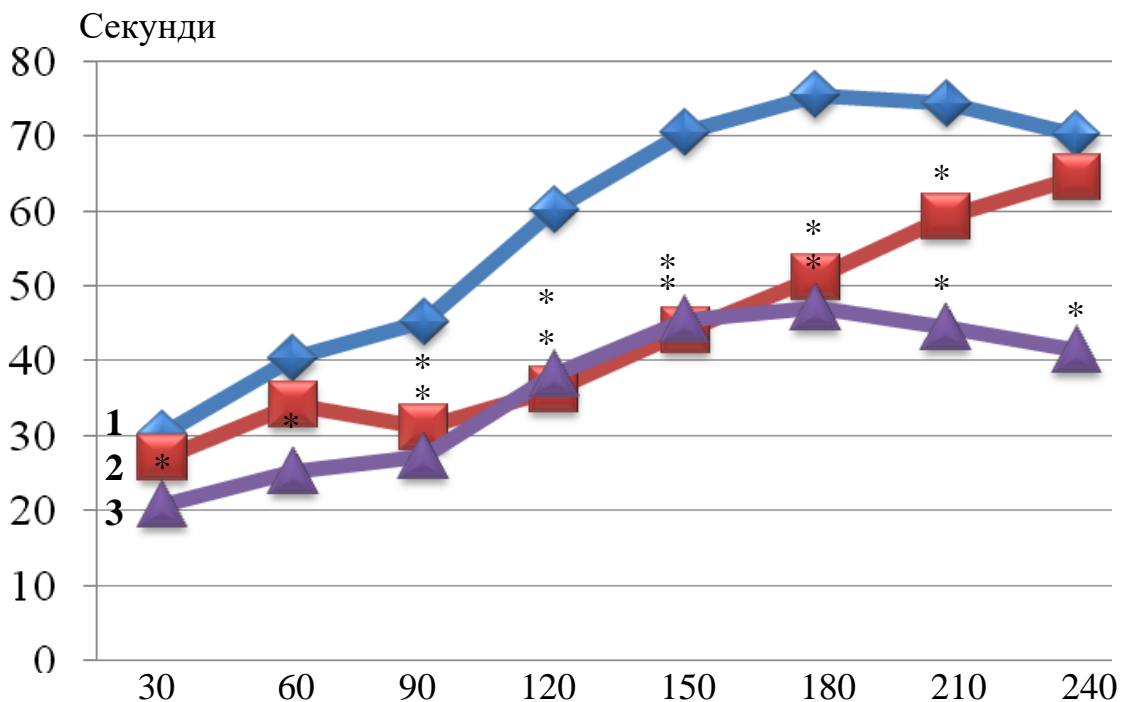


Рис. 4.1. Вплив сполуки E-38 на каталепсію, що викликав галоперидол, 1 мг/кг (поза «лектора»). По горизонталі – хвилини дослідження. По вертикалі – тривалість пози «лектора».

Примітки:

- 1 – Галоперидол, 1 мг/ кг (контрольна патологія);
- 2 – Іміпрамін, 25 мг/кг + галоперидол, 1 мг/кг;
- 3 – Сполука E-38, 12 мг/кг + галоперидол, 1 мг/кг;
- 4 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
- 5 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

експерименту зменшувало тривалість пози «лектора» у 1,6 разу ($p < 0,01$) й вираженість її у балах у 1,5 разу порівняно з каталепсією, що викликав галоперидол без фармакокорекції ($p < 0,02$). Після застосування класичного антидепресанта на 150 хв були вірогідно менш виражені прояви каталепсії у порівнянні з контрольною патологією (рис. 4.1.) Під впливом фармакопрофілактики у наступні терміни спостереження також відмічалось зменшення каталепсії у вигляді зменшення періоду тривалості пози «лектора», однак вони були вірогідними лише на 210 хв від початку застосування нейролептика (рис. 4.2).

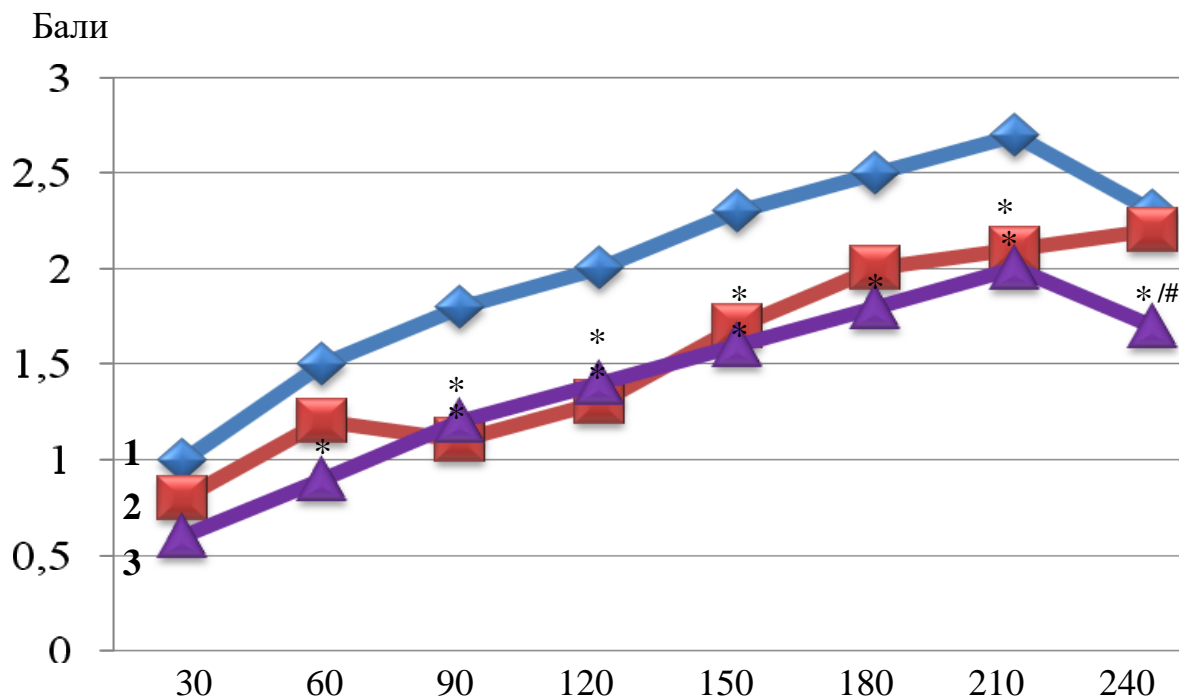


Рис. 4.2. Вплив сполуки E-38 на катаlepsію, що викликав галоперидол, 1 мг/кг (поза «лектора»). По горизонталі – хвилини дослідження. По вертикалі – вираженість катаlepsії.

Примітки:

- 1 – Галоперидол, 1 мг/ кг (контрольна патологія);
- 2 – Іміпрамін, 25 мг/кг + галоперидол, 1 мг/ кг;
- 3 – Сполука E-38, 12 мг/кг + галоперидол, 1 мг/ кг;
- 4 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
- 5 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Профілактичне уведення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою E-38 попереджало катаlepsіогенну дію галоперидолу. Сполука на 30 хв експерименту зменшувала тривалість пози «лектора» у 1,5 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,02$) (рис. 4.1). Уведення речовини на 60 хв дослідження сприяло вірогідному зменшенню тривалості та вираженості катаlepsії порівняно з галоперидоловою патологією без фармакопрофілактики та у порівнянні з іміпраміном (рис. 4.1 і 4.2). У два наступні терміни спостереження під впливом сполуки лідера з числа похідних

2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти зменшувалась тривалість пози «лектора» та вираженість каталепсії у балах у середньому у 1,5 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$) (рис. 4.1). На 150 і 180 хв дослідження сполука Е-38 вірогідно зменшувала прояви галоперидолової каталепсії. При цьому тривалість її в сек зменшувалась у 1,5 разу ($p < 0,01$) і у 1,6 разу ($p < 0,01$) відповідно, а виразність каталепсії у балах в середньому зменшувалась у 1,4 разу ($p < 0,02$) у порівнянні з уведенням лише нейролептика. У два останні терміни дослідження сполука також вірогідно попереджала розвиток галоперидолової патології у тварин, зменшуючи ригідність скелетних м'язів.

На 240 хв речовина вірогідно зменшувала тривалість і вираженість ригідності м'язів у порівнянні з іміпраміном (рис. 4.1 і 4.2).

Отримані результати свідчать, що профілактичне уведення етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти зменшувало тривалість і вираженість викликаной галоперидолом каталепсії. При цьому сполука за здатністю попереджати розвиток м'язової ригідності не поступалась, а подекуди, перевищувала референс-препарат іміпрамін. Це свідчить про наявність певного вкладу позитивного дофамінергічного компонента у виявлену антидепресивну активність похідного 2-оксоіндоліну.

4.2 Вивчення ефектів сполуки Е-38 на тлі резерпін-індуковану депресії у щурів

Наступною експериментальною патологією для оцінки участі моноамінергічних ланок у антидепресивній дії речовини Е-38 слугувала резерпінова модель формування депресивноподібного стану, що спричинить дефіцит серотонінергічної нейромедіаторної системи на тлі якого виникають інші вегетативні розлади.

При спостереженні за експериментальними тваринами, яким вводили розчинник з емульгатором (контрольна група), через 3, 12 і 24 години від

початку дослідів, симптомів депресії виявлено не було і досліджувані емоційно-поведінкові реакції знаходились у межах фізіологічної норми (табл. 4.1 і рис. 4.3-4.5).

Таблиця 4.1

Вплив сполуки E-38 на рухову активність щурів у тесті «відкрите поле» при резерпін-індукованій депресії (n=10, M±m)

Група тварин	Пересічені квадрати		
	через 3 год	через 12 год	через 24 год
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін 80» (контрольна група)	124±11,2	103±11,3	91,9±9,44
Резерпін, 15 мг/кг (контрольна патологія)	50,5±6,60*	34,7±5,23*	27,5±7,46*
Іміпрамін, 25 мг/кг + резерпін, 15 мг/кг	87,8±7,82**	72,2±6,59**	61,1±5,06**
Сполука E-38, 12 мг/кг + резерпін, 15 мг/кг	90,4±2,33**	76,4±8,53**	54,1±2,94**

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням резерпіну (контрольна патологія);
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Моделювання резерпінової депресії викликало симптоми, що є класичними ознаками депресивноподібного стану в щурів і спостерігались вони протягом усіх термінів дослідження. Резерпінова депресія характеризувалась вірогідним зменшенням рухової активності у тесті «відкрите поле» в усі терміни спостереження, а саме: через 3 години – у 2,5 разу ($p < 0,001$), через 12 годин – у 3 рази ($p < 0,001$), а через 24 години – у 3,3 разу порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) (табл. 4.1).

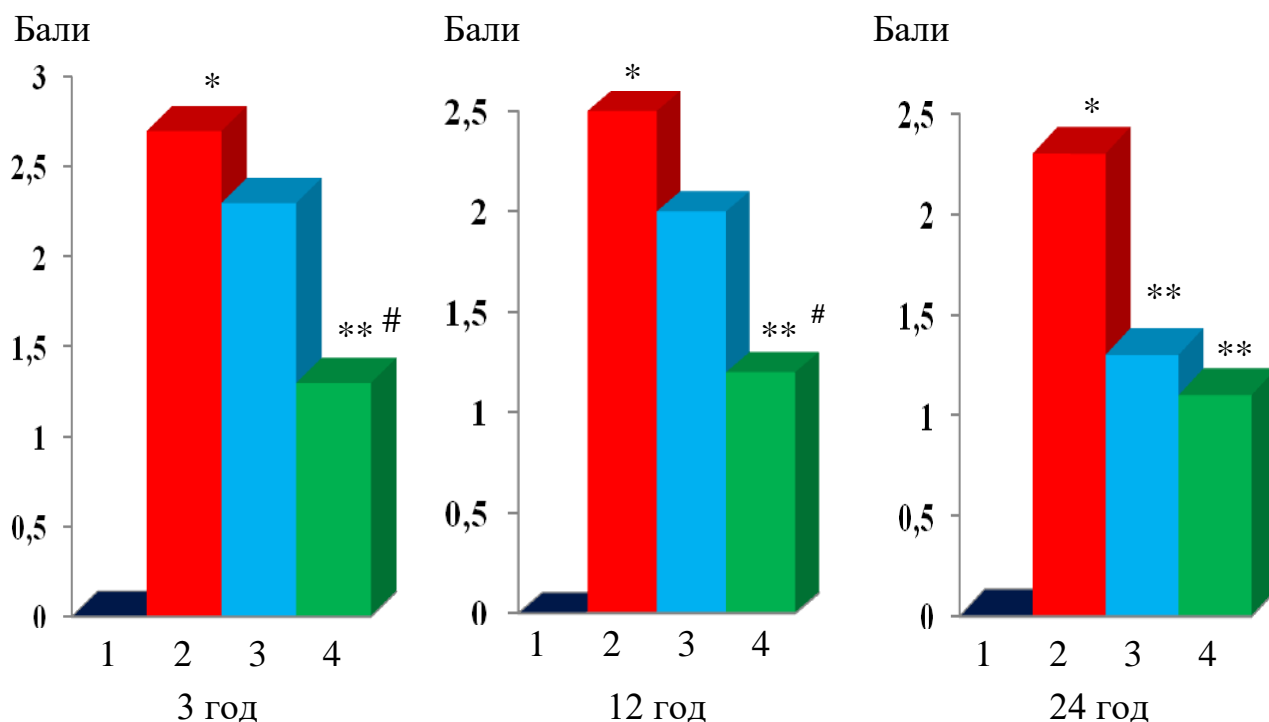


Рис. 4.3. Вплив сполуки E-38 на розвиток блефароптозу при резерпін-індукованій депресії.

Примітки:

1 – Інтактні + фізіологічний розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група);

2 – Резерпін, 15 мг/кг (контрольна патологія);

3 – Іміпрамін, 25 мг/кг + резерпін, 15 мг/кг;

4 – Сполука E-38, 12 мг/кг + резерпін, 15 мг/кг;

5 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;

6 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з введенням резерпіну (контрольна патологія);

7 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

При введенні резерпіну виникав блефароптоз, що був найбільш виражений через 3 години дослідження, а поза «горба» і пілоерекція – у наступні терміни дослідження (рис. 4.3 і табл. 4.2).

Попереднє застосування іміпраміну позитивно впливало на рухову активність щурів, а саме через 3 години відбувалося збільшення кількості перетнутих квадратів у 1,7 разу ($p < 0,01$), через 12 годин – у 2,1 разу ($p < 0,01$), і через 24 години – у 2,2 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$).

Таблиця 4.2

Вплив сполуки Е-38 на прояви резерпін-індукованої депресії (n=10, M±m)

Група тварин	Поза «горба», % у групі			Пілоерекція, % у групі		
	через 3 год	через 12 год	через 24 год	через 3 год	через 12 год	через 24 год
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	0	0	0	0	0	0
Резерпін, 15 мг/кг (контрольна патологія)	80*	90*	90*	80*	90*	90*
Іміпрамін, 25 мг/кг + резерпін, 15 мг/кг	60	50**	30**	50	40**	40**
Сполука Е-38, 12 мк/кг + резерпін, 15 мг/кг	40**	40**	30**	30**	40**	40**

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням резерпіну (контрольна патологія);
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Застосування референс-препарату через 3 години і через 12 годин вірогідно не зменшувало прояви блефароптозу порівняно з контрольною патологією. Через 24 години після уведення іміпраміну відмічалось зменшення розвитку блефароптозу в 1,8 разу порівняно з резерпіновою патологією без фармакопрофілактики ($p < 0,001$) (рис. 4.2).

Уведення класичного антидепресанта через 12 і 24 години вірогідно зменшувало відсоток тварин, у яких виникала поза «горба». На тлі резерпіну, іміпрамін через 12 і 24 години зменшував у групі тварин пілоерекцію в середньому на 50% порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$, χ^2).

Профілактична ін'єкція сполуки E-38 попереджала пригнічення рухової активності щурів при резерпіновій депресії (табл. 4.1). Під впливом похідного 2-оксоіндоліну через 3 години від початку експерименту збільшувалась кількість перетнутих квадратів у 1,8 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). Через 12 годин також спостерігалось збільшення кількості перетнутих квадратів у 2,2 разу ($p < 0,001$), а через 24 години – у 2,0 рази порівняно з резерпіновою патологією без корекції ($p < 0,01$) (табл. 4.1).

Через 3 години після профілактичного уведення сполуки E-38 зменшувався блефароптоз у 2,0 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). У наступні терміни спостереження похідне 2-оксоіндоліну також вірогідно обмежувало блефароптоз. Також сполука через 3 і 12 години вірогідно зменшувала прояви блефароптоза у порівнянні з уведенням референс-препарату (рис. 4.3).

При цьому досліджувана речовина вірогідно корегувала розвиток пози «горба» в усі терміни спостереження в середньому на 40-60% порівняно з резерпіновою патологією ($p < 0,01$, χ^2). Попереднє введення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при фармакологічній депресії, що викликана резерпіном, вірогідно зменшувало виникнення пілоерекції в усі терміни спостереження (табл. 4.2).

У результаті проведених досліджень встановлено, що сполука E-38, зменшувала прояви експериментальної резерпінової депресії, а саме: попереджала пригнічення рухової активності, розвиток блефароптозу, пози «горба» й появу пілоерекції.

4.3 Вплив сполуки E-38 на ефекти клонідину в тварин

Однією з патогенетичних ланок депресії є порушення синтезу та екскреції НА та зменшення чутливості постсинаптичних адренорецепторів і збільшення кількості пресинаптичних α_2 - і β_2 -адренорецепторів. Клонідин стимулює пресинаптичні α_2 -адренорецептори, зменшує потік симпатичних імпульсів з

ЦНС, знижує вивільнення НА з нервових закінчень та виявляє симпатолітичну дію [109].

Таблиця 4.3

**Вплив сполуки Е-38 на емоційно-поведінкові реакції щурів через 1 годину після розвитку клонідин-індукованої депресії у тесті «відкрите поле»
(n=10, M±m)**

Група тварин	Латентний період, сек	Вертикальні вставання, кількість	Виходи в центр, кількість	Пересічені квадрати, кількість
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	1,12±0,18	13,5±1,48	3,7±0,42	119,3±8,36
Клонідин, 0,1 мг/кг (контрольна патологія)	17,3±1,63*	3,34±0,48*	1,35±0,33*	30,2±4,46*
Іміпрамін, 25 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг	14,25±1,35**	4,50±0,5**	1,60±0,22**	52,9±4,64**
Сполука Е-38, 12 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг	2,96±0,27***#	5,84±0,46**	2,45±0,16***#	76,7±7,95***#

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою (уведенням фізіологічного розчину й емульгатору «Твін-80»);
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з введенням клонідину (контрольна патологія);
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Через 1 годину після введення клонідину в щурів розвивалися симптоми депресивноподібного стану, на що вказувало збільшення у 15 разів часу латентного періоду першого переміщення у тесті «відкрите поле» порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) (табл. 4.3). Експериментальна патологія викликала зменшення кількості вертикальних вставань у 4,0 рази ($p < 0,001$) і

виходів у центр «відкритого поля» у 2,7 разу порівняно з інтактними щурами ($p < 0,001$). За цих умов змінювалась горизонтальна активність у вигляді зменшення кількості перетнутих квадратів у 3,9 разу порівняно з щурами, яким вводили розчинник і емульгатор ($p < 0,001$) (табл. 4.3). Особливості поведінки, що характерні для розвитку депресивного стану супроводжувались змінами емоційності у вигляді зменшення кількості актів грумінгу в 3,0 рази ($p < 0,001$) і вірогідним збільшенням кількості болюсних кульок порівняно з контролем на ін'єкцію (рис. 4.4).

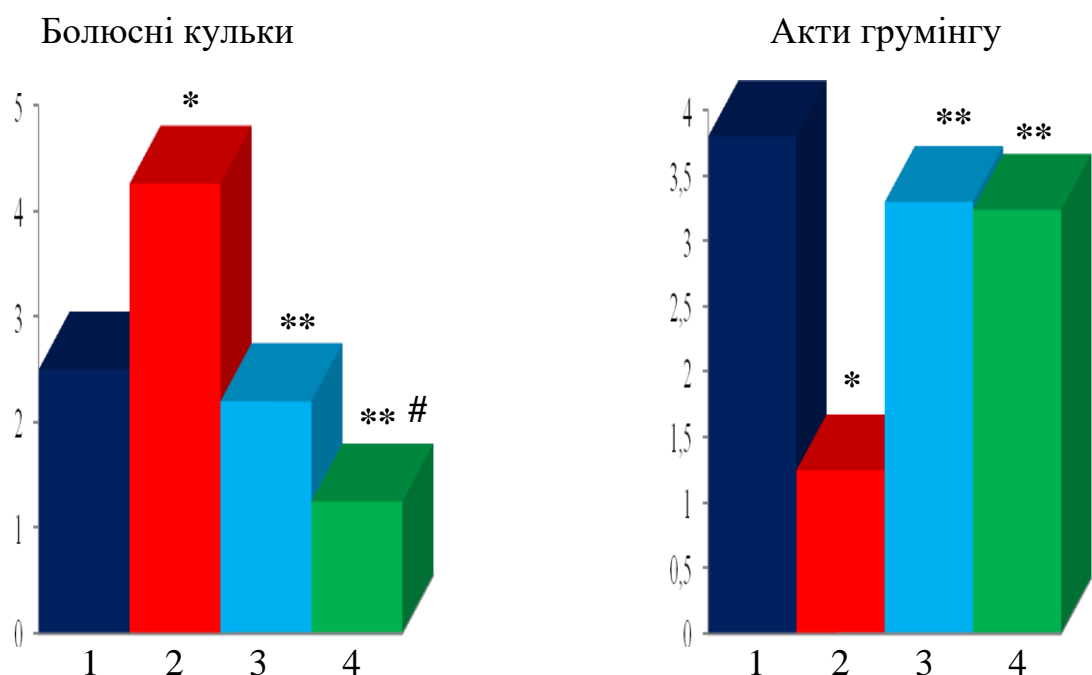


Рис. 4.4. Вплив сполуки E-38 на вегетативні реакції щурів через 1 годину після розвитку клонідин-індукованої депресії у тесті «відкрите поле» (кількість).

Примітки:

- 1 – Інтактні + фізіологічний розчин і емульгатору «Твін-80» (контрольна група);
- 2 – Клонідин, 0,1 мг/кг (контрольна патологія);
- 3 – Іміпрамін, 25 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг;
- 4 – Сполука E-38, 12 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг;
- 5 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою (уведенням фізіологічного розчину і емульгатору «Твін-80»);
- 6 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з введенням клонідину (контрольна патологія);
- 7 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Профілактичне введення іміпраміну через 1 годину від початку експерименту на тлі індукованого клонідином депресивноподібного стану вірогідно не впливало на латентний період першого переміщення, кількість вертикальних вставань і виходів до центру. Однак препарат збільшував кількість пересічених квадратів у 1,8 разу порівняно з контрольною патологією без корекції ($p < 0,01$) (табл. 4.3). Препарат порівняння попереджав пригнічення емоційної сфери у тварин, що характеризувалось зменшенням кількості болюсних кульок у 1,9 разу і збільшенням кількості коротких актів грумінгу у 2,6 разу порівняно з уведенням клонідину без фармакопрофілактики ($p < 0,001$) (рис. 4.4).

Уведення речовини з лабораторним шифром Е-38 зменшувало час латентного періоду першого переміщення у 5,6 разу порівняно з контрольною патологією і у 4,8 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$). При цьому відмічалось збільшення кількості виходів до центру відкритого поля в 1,9 разу ($p < 0,01$) і кількості перетнутих квадратів у 2,5 разу порівняно з уведенням лише клонідину ($p < 0,001$). Також сполука вірогідно збільшувала ці показники і у порівнянні з уведенням референс-препарату. Під дією похідного 2-оксоіндоліну у щурів вірогідно збільшувалась кількість вставань порівняно з контрольною патологією (табл. 4.3). Профілактичне введення сполуки Е-38 позитивно впливало на показники емоційності та тривожності тварин. На це вказувало вірогідне збільшення кількості актів грумінгу, зменшення кількості болюсів у 3,0 рази порівняно з клонідиною патологією без корекції ($p < 0,001$) і у 1,8 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,01$) (рис. 4.4).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що похідне 2-оксоіндоліну, на відміну від іміпраміну, ефективно попереджало розлади рухової активності тварин у тесті «відкрите поле».

Розвиток клонідинової депресії через 24 години характеризувався суттєвим і вірогідним збільшенням латентного періоду першого переміщення і зменшенням кількості вертикальних вставань у 2,6 разу порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,001$). Експериментальна патологія викликала

Вплив сполуки Е-38 на емоційно-поведінкові реакції щурів через 24 години після розвитку клонідин-індукованої депресії у тесті «відкрите поле»
(n=10, M±m)

Група тварин	Латентний період, сек	Вертикальні вставання, кількість	Виходи в центр, кількість	Пересічені квадрати, кількість
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	1,12±0,16	12,4±1,32	3,3±0,42	104±10,4
Клонідин, 0,1 мг/кг (контрольна патологія)	15,1±1,64*	4,72±0,41*	1,83±0,22*	38,3±4,13*
Іміпрамін 25 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг	4,3±0,84**	10,3±0,86**	2,7±0,26**	73,1±6,4**
Сполука Е-38 12 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг	2,13±0,23***#	16,5±2,91**	2,54±0,16**	107±11,5***#

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою (уведенням фізіологічного розчину й емульгатору «Твін-80»);
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з введенням клонідину (контрольна патологія);
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

зменшення кількості виходів до центру відкритого поля у 1,8 разу ($p < 0,01$) і кількості перетнутих квадратів у 2,7 разу порівняно з інтактною групою щурів ($p < 0,001$) (табл. 4.4).

Через 24 години індукований клонідином депресивний стан супроводжувався зменшенням кількості актів грумінгу у 3,0 рази ($p < 0,001$) і вірогідним збільшенням кількості болюсних кульок порівняно з контролем на ін'єкцію (рис. 4.5).

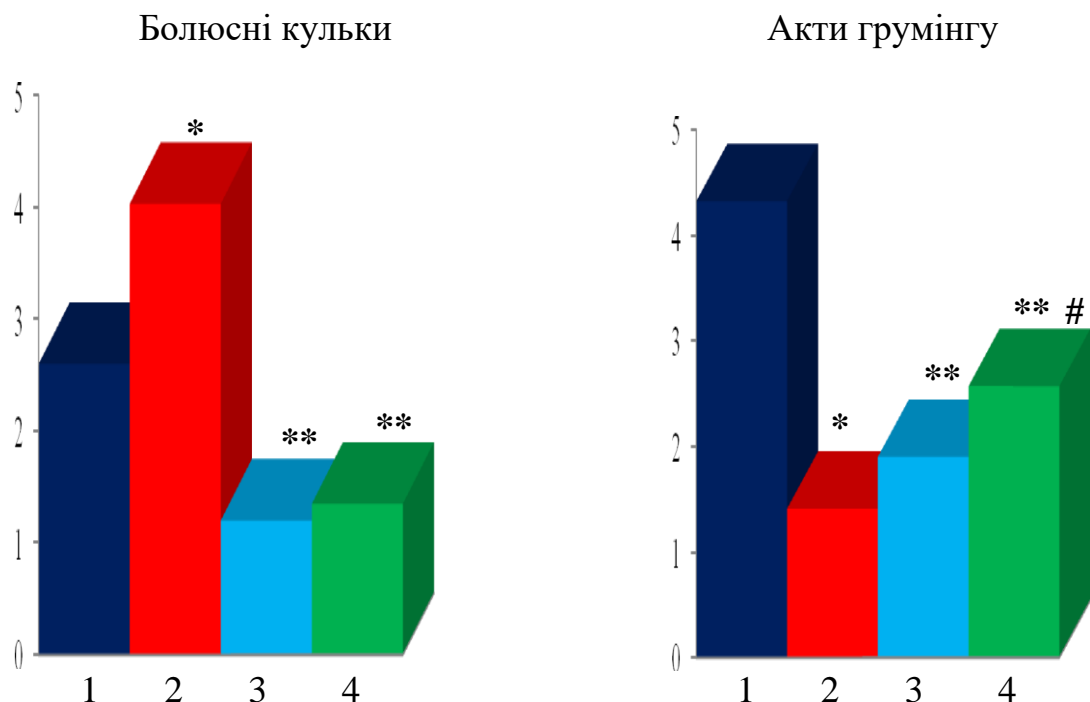


Рис. 4.5. Вплив сполуки E-38 на вегетативні реакції у тесті «відкрите поле» щурів через 24 години після розвитку клофелін-індукованої депресії (кількість).

Примітки:

1 – Інтактні + фізіологічний розчин і емульгатору «Твін-80» (контрольна група);

2 – Клонідин, 0,1 мг/кг (контрольна патологія);

3 – Іміпрамін, 25 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг;

4 – Сполука E-38, 12 мг/кг + клонідин, 0,1 мг/кг;

5 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою (уведенням фізіологічного розчину й емульгатору «Твін-80»);

6 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з введенням клонідин (контрольна патологія);

7 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Препарат порівняння іміпрамін через 24 години після уведення зменшував латентний період першого переміщення у 3,5 разу ($p < 0,001$) і підвищував вертикальну активність у 2,2 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). Також антидепресант вірогідно збільшував кількість виходів до центру і кількість пересічених квадратів порівняно з введенням

клонідину без фармакопрофілактики (табл. 4.4). Запобіжне уведення референс-препарату зменшувало кількість болюсних кульок у 3,4 разу ($p < 0,001$) і коротких актів грумінгу в 1,4 разу порівняно з модельною патологією ($p < 0,05$) (рис. 4.5).

Через 24 години на тлі дії клонідину речовина з лабораторним шифром E-38 зменшувала час латентного періоду першого переміщення у 7,2 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$) і у 2,0 рази порівняно з іміпраміном ($p < 0,02$). При цьому сполука збільшувала кількість вставань у 3,5 разу порівняно з модельованою патологією без корекції ($p < 0,001$). Застосування похідного 2-оксоіндоліну збільшувало кількість виходів до центру відкритого поля в 1,4 разу ($p < 0,002$) і вірогідно збільшувало кількість перетнутих квадратів порівняно з клонідиною депресією і порівняно з іміпраміном. Також сполука E-38 позитивно впливала на показники емоційності та тривожності тварин. Похідне 2-оксоіндоліну вірогідно попереджало зменшення кількості актів грумінгу і при цьому зменшувало кількість болюсних кульок у 3,0 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$) (табл. 4.4 і рис. 4.5).

Отже, сполука E-38 через 24 години ефективно попереджала зниження орієнтовно-рухової і дослідницької активності та відновлювала емоційність тварин.

Таким чином, розвиток клонідинової депресії супроводжувався порушенням емоційно-поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» у вигляді суттєвого пригнічення горизонтальної та вертикальної активності, посиленою тривожністю та пригніченням емоційності у щурів, що тривали принаймні 24 години. Застосування похідного 2-оксоіндоліну зменшувало прояви клонідинової депресії, тобто попереджало пригнічення рухової і дослідницької активності та відновлювало емоційність тварин.

Висновки до розділу 4:

1. Уведення нейролептика галоперидолу викликало каталепсію у 100% тварин, що розвивалася через 30 хв і тривала до 240 хв. Профілактичне

застосування етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука E-38) зменшувало тривалість і вираженість галоперидолової каталепсії протягом усього періоду спостереження. При цьому сполука за здатністю попереджати розвиток м'язової ригідності не поступалася, а в терміни 60 хв, 210 хв і 240 хв перевищувала препарат порівняння іміпрамін. Активуючий вплив похідного 2-оксоіндоліну на дофамінергічну систему головного мозку, вочевидь, зумовлений одним з механізмів підсилення дофамінергічної нейротрансмісії.

2. Моделювання резерпінової депресії викликало симптоми, що є ознаками депресивноподібного стану щурів і спостерігається в усі терміни дослідження. Резерпінова патологія супроводжувалася суттєвим зменшенням рухової активності у тесті «відкрите поле» і виникненням блефароптозу, що найбільше виражений через 3 години дослідження. Також формування резерпінової депресії призводило до появи пози «горба» і пілоерекції у щурів, вираженість, яких припадає на 12 і 24 години дослідження. Запобіжне уведення похідного 2-оксоіндоліну ефективно зменшувало прояви експериментальної резерпінової депресії, що проявлялися суттєвим збільшенням рухової активності через 3, 12 і 24 години від початку експерименту. Також сполука на тлі уведення резерпіну вірогідно попереджала розвиток блефароптозу, зменшувала прояви пози «горба» і пілоерекцію протягом усіх термінів спостереження. Зазначені ефекти свідчать, що сполук E-38 протидіяло депресогенному впливу резерпіну шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії.

3. Вплив клонідину на експериментальних щурів супроводжувався симптомами депресивноподібного стану, що відмічалися протягом 24 години і характеризувалися порушеннями емоційно-поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле». Профілактичне застосування сполуки E-38 ефективно попереджало негативні зміни емоційно-поведінкових реакцій, що викликані клонідином. Речовина нормалізувала час латентного періоду першого переміщення, збільшувала вертикальну і горизонтальну активність та кількість

виходів до центру дослідної установки. Уведення похідного 2-оксоіндоліну підтримувала емоційну сферу тварин через 1 і 24 години після моделювання клонідинової патології. Тимоаналептична активність досліджуваної сполуки пов'язана з антагонізмом до центрального α_2 -адреноміметика і підсиленням адренергічної нейротрансмісії в головному мозку.

Наукові праці, що опубліковані за матеріали розділу 3:

1. Сидоренко А. Г. Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Вісник Вінницького Національного медичного університету. – 2011. – Т. 15 (1). – С. 41–44.

2. Сидоренко А. Г. Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при моделюванні клофелінової депресії / А. Г. Сидоренко, Р. В. Луценко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 161–164.

3. Сидоренко А. Г. Ефекти етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти при галоперидоловій каталепсії / А. Г. Сидоренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 4 (44). – С. 174–177.

4. Луценко Р. В. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на нейротропні ефекти резерпіну / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко // IV Національний з'їзд фармакологів України, 10-12 жовт. 2011 р., Київ : тези доп. – Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24) – С. 197–198.

РОЗДІЛ 5
ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕКТРУ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНОЇ
АКТИВНОСТІ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-
ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ

5.1 Вплив сполуки Е-38 на ефекти дофамінергічних нейроаналізаторів у щурів

Вивчення впливу найбільш активного похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на дофамінергічну нейромедіаторну систему проводили шляхом оцінки її дії на тлі агоніста постсинаптичних дофамінових рецепторів апоморфіну і попередника нейромедіатора дофаміна – L-3,4-діоксифенілаланіну.

Уведення апоморфіну супроводжувалось розвитком стереотипних рухів (надмірне принюхування, лизання і гризіння). Найбільш виражена стереотипія відмічалась на 60 хв від початку досліду і тривала близько 120 хв (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Вплив сполуки Е-38 на стереотипію, що викликана апоморфіном
(n=10, M±m)

Групи тварин	Початок стереотипії, сек	Тривалість стереотипії, хвилини
Апоморфін, 10 мг/кг (контрольна патологія)	98,1±5,39	129,7±4,15
Іміпрамін, 25 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	79,1±3,42*	150,1±2,91*
Сполука Е-38, 12 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	77,3±3,32*	159,4±3,60*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з введенням апоморфіну (контрольна патологія);
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
3. n – кількість тварин у групі.

На тлі попереднього застосування іміпраміну вірогідно скорочувався початок настання стереотипних рухів, викликаних апоморфіном. Також зростала тривалість стереотипії у 1,2 разу в порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,001$) (табл. 5.1).

Застосування досліджуваної речовини у комбінації з апоморфіном скорочувало латентний період початку стереотипії у 1,3 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$). При цьому подовжувався загальний час стереотипних реакцій у 1,2 разу порівняно з уведенням дофаміноміметика без корекції ($p < 0,001$) (табл. 5.1).

Після розвитку стереотипної поведінки визначили її інтенсивність кожні 30 хв. Найбільш виражені стереотипні рухи відмічалися на 60 хв дослідження (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Вплив сполуки Е-38 на динаміку розвитку апоморфінової стереотипії (бали) у щурів (n=10, Me (25%;75%))

Групи тварин	Терміни спостереження, хвилини			
	30	60	90	120
Апоморфін, 10 мг/кг (контрольна патологія)	2,0(1,0;3,0)	2,0(1,0;3,0)	1,0(0,0; 2,0)	0,0(0,0;1,0)
Іміпрамін, 25 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	2,5(2,0;3,0)*	3,0(2,0;3,0)	2,0(1,0;3,0)*	1,0(0,0;2,0)*
Сполука Е-38, 12 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	2,0(1,0;3,0)	3,0(2,0;3,0)*	2,0(1,0;3,0)*	1,0(0,0;2,0)*

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням апоморфіну (контрольна патологія);
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
- n – кількість тварин у групі.

Уведення іміпраміну за 1 годину перед застосуванням апоморфіну на 30 хв спостереження характеризувалось збільшенням стереотипії у 1,5 разу ($p < 0,05$)

і незначним, але вірогідним зниженням температури тіла порівняно з уведенням лише апоморфіну ($p < 0,01$). Зазначена спрямованість процесів зберігалась і через 90 хв від початку експерименту (табл. 5.2 і табл. 5.3). У останній термін спостереження препарат порівняння вірогідно посилював лише стереотипію.

Таблиця 5.3

**Вплив сполуки Е-38 на динаміку апоморфінової гіпотермії ($^{\circ}\text{C}$)
у щурів ($n=10$, $M \pm m$)**

Групи тварин	Терміни спостереження, хвилини			
	30	60	90	120
Інтактні (контрольна група)	37,6 \pm 0,20	37,5 \pm 0,24	37,5 \pm 0,16	37,6 \pm 0,20
Апоморфін, 10 мг/кг (контрольна патологія)	35,2 \pm 0,15*	34,5 \pm 0,13*	35,5 \pm 0,11*	36,4 \pm 0,19*
Іміпрамін, 25 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	36,1 \pm 0,22***#	36,4 \pm 0,26***	36,4 \pm 0,18***	36,9 \pm 0,20*
Сполука Е-38, 12 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	37,1 \pm 0,20***#	36,5 \pm 0,22***	37,2 \pm 0,18***#	37,3 \pm 0,22**

Примітки:

- * $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами (контрольна група);
- ** – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням апоморфіну (контрольна патологія);
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
- n – кількість тварин у групі.

Уведення сполуки Е-38 за 1 годину перед застосуванням апоморфіну на 30 хв дослідження не посилювало стереотипію, однак вірогідно попереджало

розвиток гіпотермії порівняно з контрольною патологією без корекції ($p < 0,001$) та іміпраміном ($p < 0,01$) (табл. 5.2 і табл. 5.3). Через 60 хв від початку експерименту вплив сполуки E-38 виявлявся посиленням інтенсивності стереотипії у 1,3 разу ($p < 0,05$) й вірогідним запобіганням зниження температури тіла. На тлі введення досліджуваної речовини через 90 хв прояви стереотипної поведінки посилювались у 1,9 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$). Аналогічна спрямованість параметру відмічалась під час останнього терміну спостереження. При цьому температура тіла на 90 і 120 хв вірогідно збільшувалась і не відрізнялась від аналогічних показників інтактних тварин (табл. 5.3).

Таким чином, похідне 2-оксоіндоліну модифікувало ефекти великих доз апоморфіну (10 мг/кг), що проявлялося посиленням стереотипії і попередженням розвитку гіпотермії.

5.2 Дослідження сполуки E-38 на тлі уведення L-3,4- діоксифенілаланіну в тварин

З метою встановлення ролі впливу сполуки E-38 на процеси метаболізму моноамінів, зокрема на активність MAO, у механізмах виявленої антидепресивної дії досліджуваної сполуки, вивчали зміни вегетативних показників на тлі уведення L-ДОФА.

При спостереженні за тваринами через 30 хв після уведення 100 мг/кг L-ДОФА (контрольна патологія I) не спостерігалось вираженого екзофтальму, пілоерекції і гіперсалівації. Однак, поряд з цим розвивалась гіпотермія. Слід відзначити, що аналогічні зміни вегетативних показників відмічалися через 60 і 90 хв експерименту (рис. 5.1 і табл. 5.4).

Через 30 хв після ін'єкції тваринам попередника дофаміну в дозі 500 мг/кг (контрольна патологія II) виникали симптоми, що характерні для збудження вегетативної нервової системи, а саме: спостерігався вірогідний розвиток екзофтальму, пілоерекції та гіперсалівації порівняно з контрольною

патологією I. При цьому в тварин відмічалася виражена гіпертермія (рис. 5.1 і табл. 5.4).

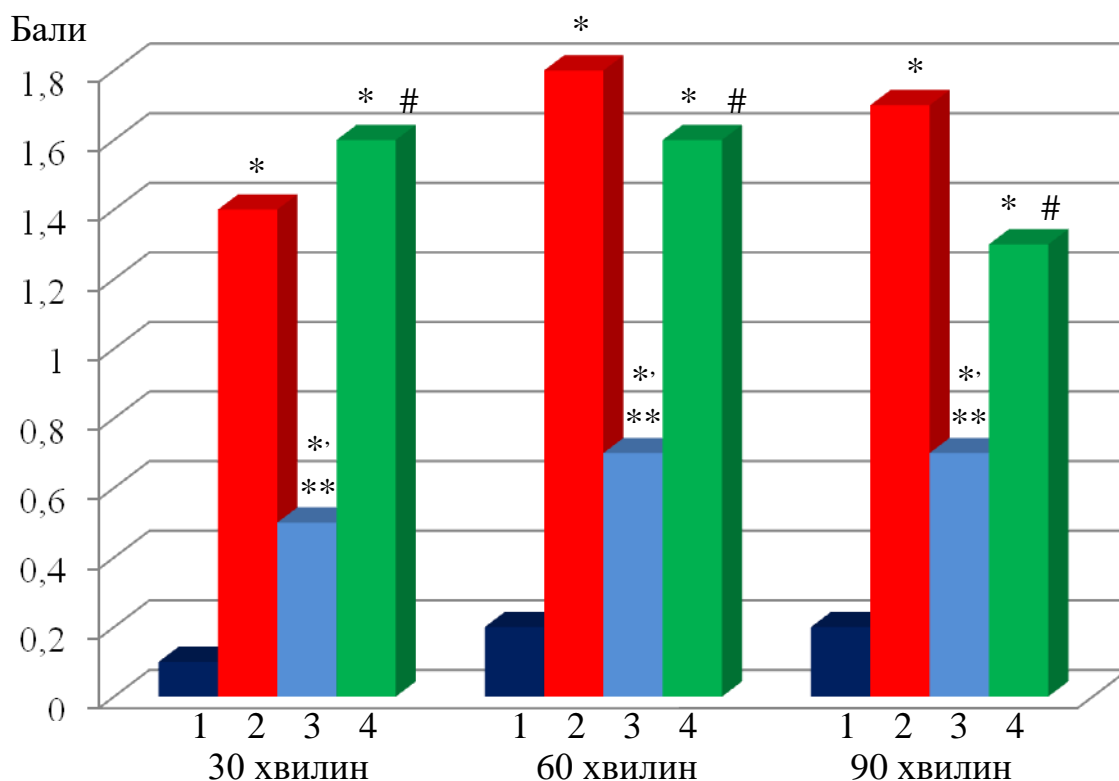


Рис. 5.1. Вплив сполуки E-38 на вираженість екзофтальму у тварин на тлі малих доз L-3,4-діоксифенілаланіну (n=10).

Примітки:

- 1 – L-3,4-діоксифенілаланін, 100 мг/кг (контрольна патологія I);
- 2 – L-3,4-діоксифенілаланін, 500 мг/кг (контрольна патологія II);
- 3 – Іміпрамін, 25 мг/кг + L-3,4-діоксифенілаланін, 100 мг/кг;
- 4 – Сполука E-38, 12 мг/кг + L-3,4-діоксифенілаланін, 100 мг/кг;
- 5 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією I;
- 6 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією II;
- 7 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Через 60 хв від початку експерименту відмічалось подальше збільшення вираженості екзофтальму. Пілоерекція виникла у всіх щурів на тлі подальшого збільшення гіперсалівації та гіпертермічної реакції. В останній термін

дослідження зберігалась надмірна активація тонусу вегетативної нервової системи, що обумовлена надлишком дофаміну (рис. 5.1 і табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Вплив сполуки Е-38 на ефекти малих доз
L-3,4-діоксифенілаланіну (100 мг/кг) (n=10, M±m)**

Групи тварин	Пілоерекція, %			Гіперсалівація, бали		
	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
L-ДОФА, 100 мг/кг (контрольна патологія I)	10	10	10	0,20±0,13	0,2±0,13	0,2±0,13
L-ДОФА, 500 мг/кг (контрольна патологія II)	90*(χ^2)	100*(χ^2)	90*(χ^2)	1,90±0,23 *	2,5±0,22*	2,7±0,15*
Іміпрамін, 25 мг/кг + L-ДОФА, 100 мг/кг	50 ***(χ^2)	40 ***(χ^2)	40 ***(χ^2)	0,70± 0,15***	0,7± 0,15***	0,80± 0,25***
Сполука Е-38, 12 мг/кг + L-ДОФА, 100 мг/кг	70*(χ^2)	80*(χ^2)	70*(χ^2)	1,36± 0,15*#	1,5± 0,34***#	1,50± 0,34***

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом L-ДОФА, 100 мг/кг (контрольна патологія I);
- ** – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом L-ДОФА, 500 мг/кг (контрольна патологія II);
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
- n – кількість тварин у групі.

Застосування референс-препарату іміпраміну потенціювало ефекти малих доз L-ДОФА в усі терміни спостереження. Через 30 хв відмічалось збільшення

екзофтальму у 5,0 разів ($p < 0,05$) і гіперсалівації у 3,5 разу порівняно з контрольною патологією I ($p < 0,05$). За цих умов пілоерекція спостерігалась у 50% щурів ($p < 0,02(\chi^2)$). Через 60 хв і 90 хв від початку експерименту під впливом іміпраміну екзофтальм збільшився у 3,5 разу ($p < 0,05$), пілоерекція відмічалась у 40 % тварин, що було вірогідно порівняно з контрольною патологією I ($p < 0,02(\chi^2)$). У дані терміни дослідження реєструвалось вірогідне підвищення гіперсалівації та ректальної температури тіла у порівнянні з уведенням лише попередника дофаміну (табл. 5.4 і табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Вплив сполуки Е-38 на гіпотермію, що викликана уведенням малих доз
L-3,4-діоксифенілаланіну (100 мг/кг) (n=10, M±m)**

Групи тварин	Температура тіла, °C		
	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
L-ДОФА, 100 мг/кг (контрольна патологія I)	35,4±0,24	35,2±0,18	35,5±0,28
L-ДОФА, 500 мг/кг (контрольна патологія II)	38,5±0,31*	38,6±0,32*	38,6±0,27*
Іміпрамін, 25 мг/кг + L- ДОФА, 100 мг/кг	37,2±0,30 ***	38,3±0,36*	38,0±0,33*
Сполука Е-38, 12 мг/кг + L-ДОФА, 100 мг/кг	39,3±0,12***#	39,2±0,19*#	38,6±0,17*

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом L-ДОФА, 100 мг/кг (контрольна патологія I);
- ** – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом L-ДОФА, 500 мг/кг (контрольна патологія II);
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
- n – кількість тварин у групі.

Запобіжне уведення речовини з лабораторним шифром Е-38 викликало

вірогідне та суттєве потенціювання ефектів малих доз L-ДОФА. У перший термін дослідження значення екзофтальму збільшилось у 16 разів ($p < 0,001$) та гіперсалівації у 6,8 разу порівняно з контрольною патологією I ($p < 0,001$) (рис. 5.1 і табл. 5.4). При цьому пілоерекція виникала у 70% щурів ($p < 0,02(\chi^2)$) і вірогідно підвищувалась температура тіла порівняно з уведенням L-ДОФА 100 мг/кг. При цьому вплив сполуки на прояви екзофтальму, гіперсалівації і гіпотермії вірогідно перевищували такий порівняно з іміпраміном (рис. 5.1, табл. 5.4 і табл. 5.5).

Через 60 і 90 хв від початку експерименту сполука E-38 збільшувала розвиток екзофтальму в 8,0 разів і 6,5 разу відповідно ($p < 0,001$). У ці терміни спостерігалось збільшення гіперсалівації у 7,5 разу порівняно з уведенням лише малої дози L-ДОФА ($p < 0,001$). Під дією простого ефіру 2-оксоіндоліну відмічалось вірогідне підвищення пілоерекції та ректальної температури у порівнянні з контрольною патологією I (табл. 5.4 і табл. 5.5). Також сполука вірогідно посилювала екзофтальм у порівнянні з таким при уведенні іміпраміну.

За вираженістю екзофтальму, пілоерекція, гіперсалівація та підвищення ректальної температури були співставимі зі значенням показників у групі з контрольною патологією II. При цьому здатність сполуки E-38 потенціювати ефекти малих доз L-ДОФА були більш виражені, ніж у референс-препарату іміпраміну.

Таким чином, простий ефір 2-оксоіндоліну потенціював ефекти малих доз попередника дофаміну, викликав екзофтальм, пілоерекцію, гіперсалівацію і гіпертермію. Ці ефекти, вочевидь, обумовлені накопиченням дофаміну в ЦНС, посиленням дофамінергічної нейротрансмісії та інгібуванням MAO, що призводить до збудження вегетативної нервової системи. Для сполуки E-38 встановлена виражена інгібувальна дія на фермент метаболізму катехоламінів, що перевищувала ефекти референс-препарату іміпраміну.

5.3 Вплив сполуки E-38 на ефекти 5-окситриптофану

Для оцінки впливу сполуки на серотонінергічну нейротрансмісію проводили тести з уведенням 5-окситриптофану (50 мг/кг та 300 мг/кг), що дають змогу визначити, до якої саме групи антидепресантів за механізмом дії належить досліджувана речовина.

Встановлено, що уведення малих доз 5-окситриптофану (50 мг/кг) викликало у щурів поодинокі кивання головою і незначно виражений тремор голови і тіла протягом усього періоду дослідження (рис. 5.2 і рис. 5.3). При цьому класичний антидепресант іміпрамін на тлі ефектів попередника 5-НТ вірогідно не посилював кількість кивань головою та вираженість тремору голови та тулуба.

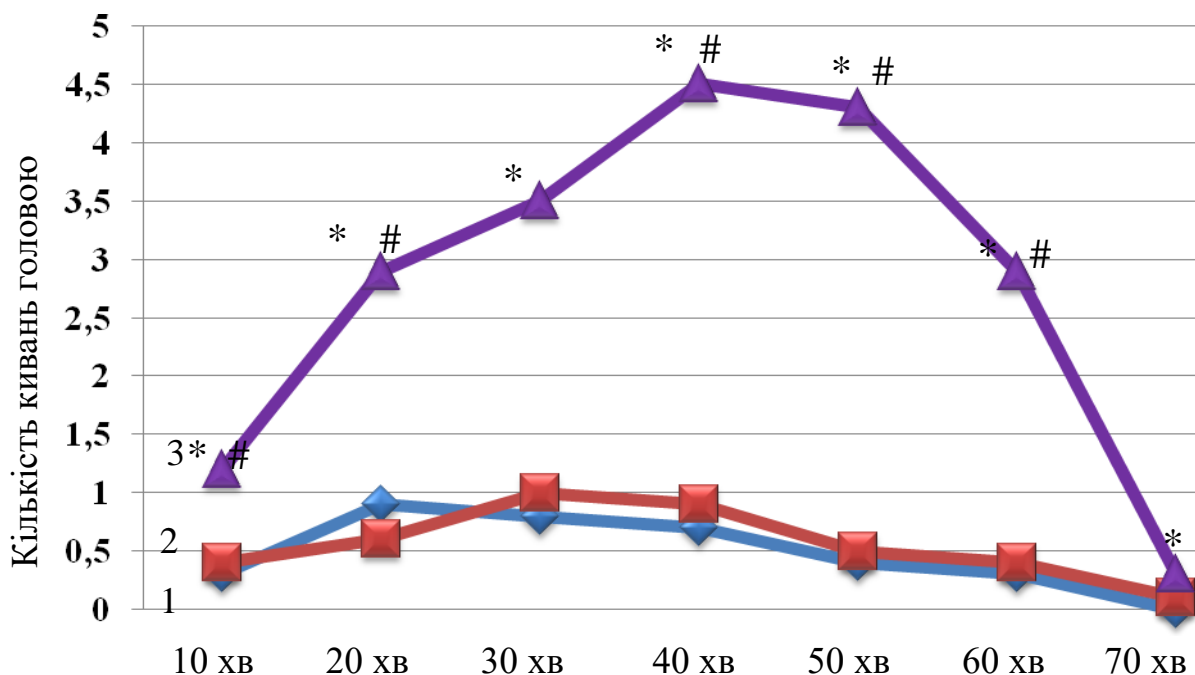


Рис. 5.2. Вплив сполуки E-38 на вираженість кивального синдрому в щурів на тлі уведення малих доз 5-окситриптофану (50 мг/кг).

Примітки:

- 1 – 5-окситриптофан, 50 мг/кг (контрольна патологія I);
- 2 – Іміпрамін, 25 мг/кг + 5-окситриптофан, 50 мг/кг;
- 3 – Сполука E-38, 12 мг/кг + 5-окситриптофан, 50 мг/кг;
- 4 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією I;
- 5 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Застосування ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у тварин викликало вірогідне посилення симптомів гіперкінезу у вигляді збільшення кількості хитань головою порівняно з контрольною патологією I протягом усього періоду спостереження ($p < 0,01 - 0,001$) (рис. 5.2). Також після застосування 5-окситриптофану та сполуки E-38 вірогідно посилювався тремор голови і тулуба у щурів як на початку тестування, так і в наступні терміни дослідження порівняно з уведенням лише попередника 5-НТ ($p < 0,02 - 0,001$). Сполука вірогідно посилювала тремор і у порівнянні з призначенням референс-препарату (рис. 5.3).

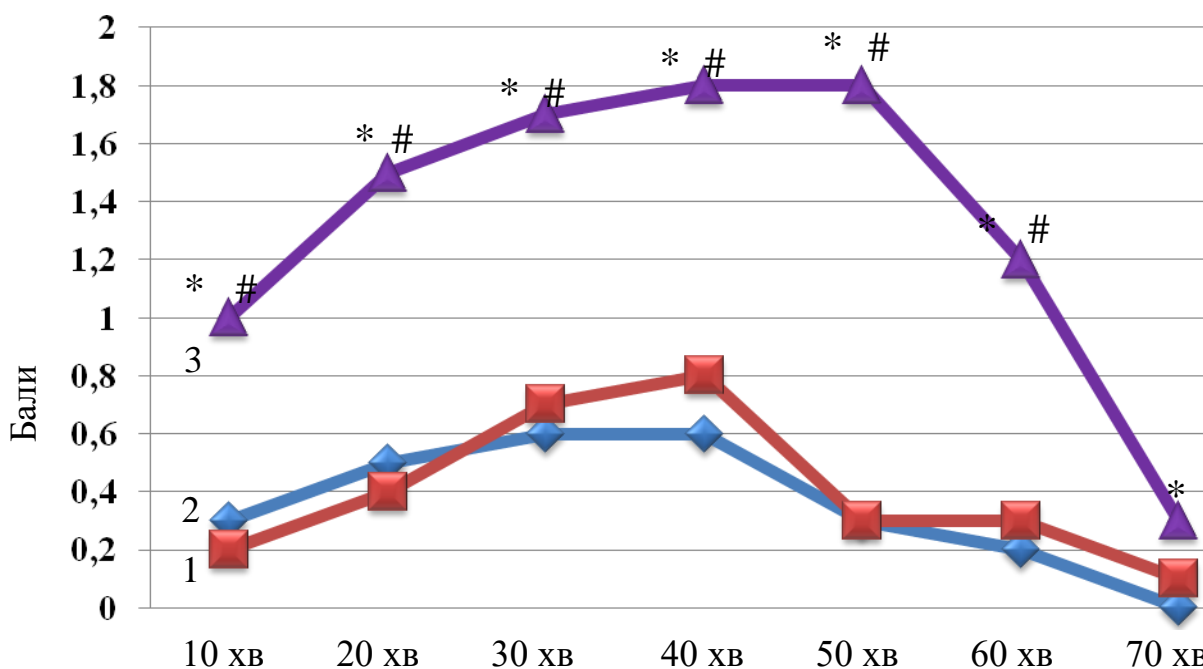


Рис. 5.3. Вплив сполуки E-38 на вираженість тремору голови і тулуба у щурів на тлі уведення малих доз 5-окситриптофану (50 мг/кг).

Примітки:

- 1 – 5-окситриптофан, 50 мг/кг (контрольна патологія I);
- 2 – Іміпрамін, 25 мг/кг + 5-окситриптофан, 50 мг/кг;
- 3 – Сполука E-38, 12 мг/кг + 5-окситриптофан, 50 мг/кг;
- 4 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією I;
- 5 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Найбільш виражені зміни поведінки щурів відмічалися протягом

перших 60 хвилин дослідження, коли сполука вірогідно посилювала ефекти 5-окситриптофану порівняно з іміпраміном (рис. 5.2 і 5.3).

Таким чином, сполука Е-38 суттєво посилювала нейротропні ефекти малих доз 5-окситриптофану. Це, вочевидь, вказувало, що сполука має здатність підсилювати моноамінергічні процеси в ЦНС шляхом інгібування MAO.

Уведення 5-окситриптофану в дозі 300 мг/кг викликало розвиток класичного кивального синдрому в щурів, що тривав принаймні 70 хвилин. Найбільш виражені кивання спостерігались на 20 – 50 хвилині дослідження (рис. 5.4).

Застосування іміпраміну сприяло вірогідному зменшенню кількості кивків головою, що викликані великими дозам 5-окситриптофану (рис. 5.4).

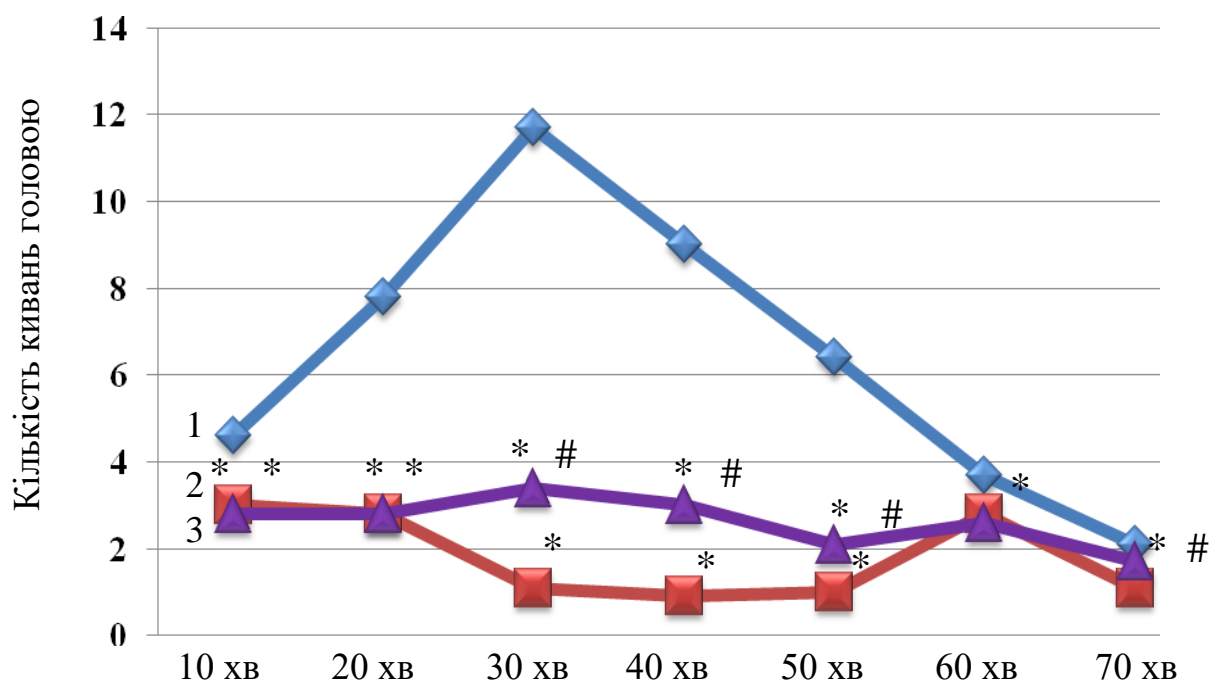


Рис. 5.4. Вплив сполуки Е-38 на вираженість кивального синдрому в щурів на тлі уведення великих доз 5- окситриптофану (300 мг/кг).

Примітки:

1 – 5-окситриптофан, 300 мг/кг (контрольна патологія II);

2 – Іміпрамін, 25 мг/кг + 5-окситриптофан, 300 мг/кг;

3 – Сполука Е-38, 12 мг/кг + 5-окситриптофан, 300 мг/кг;

4 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією II;

5 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном.

Так, у перший термін дослідження кількість струшувань головою зменшилась у 1,5 рази у порівнянні з контрольною патологією II ($p < 0,01$). Через 20 хв препарат порівняння зменшував цей показник у 2,7 разу ($p < 0,001$), а через 30-40 хв, у середньому в 10 разів порівняно з уведенням лише 5-окситриптофану ($p < 0,001$). У подальшому (на 50 хв і 70 хв) референс-препарат в меншому ступені, але також вірогідно зменшував розвиток кивального синдрому (див. рис. 5.4).

Через 10 хв від початку експерименту на тлі уведення 5-окситриптофану і застосування сполуки Е-38 зменшувалась кількість кивків головою у 1,6 разу порівняно з контрольною патологією II ($p < 0,002$). Через 20 хв і 30 хв досліджувана речовина зменшувала кількість кивань головою у 2,8 разу і 3,4 разу відповідно, порівняно з контрольною патологією II ($p < 0,001$). У наступні терміни спостереження похідне 2-оксоіндоліну також вірогідно і суттєво зменшувало кількість кивань головою у порівнянні з тваринами без уведення сполуки. Слід відзначити, що досліджувана речовина вірогідно зменшувала кількість струшувань головою через 30-50 хв, а також у останній термін спостереження порівняно з застосуванням іміпраміну (рис. 5.4).

Таким чином, простий ефір 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тлі уведення великих доз попередника серотоніну, зменшував прояви кивального синдрому і за активністю не поступався препарату порівняння іміпраміну.

Отримані результати свідчать, що для сполуки Е-38 характерна серотонінотропна дія, яка може бути, зумовлена блокадою серотонінових рецепторів і/або зворотного захоплення моноамінів. Поряд з цим сполука підсилювала ефекти малих доз 5-НТ, тобто поєднувала здатність інгібувати моноаміноксидазу і тим самим модифікувати серотонінергічну нейротрансмісію.

5.4 Вивчення властивостей сполуки Е-38 на тлі ефектів ареколіну та нікотину у щурів

Наявність центральної холінергічної активності у нейропсихотропному спектрі похідного 2-оксоіндоліну оцінювали за здатністю сполуки змінювати тривалість та інтенсивність тремору, що викликав ареколін і нікотин у експериментальних тварин.

Уведення класичного центрального М-холіноміметика ареколіну спричиняло дрібноамплітудний тремор всього тіла, загальною тривалістю близько 25 хв. Також ареколін знижував ректальну температуру тіла щурів у порівнянні з інтактними тваринами (37,6 °С) (табл. 5.6).

Застосування класичного антидепресанта іміпраміну подовжувало тривалість латентного періоду розвитку тремору у 2,7 разу ($p < 0,01$) і зменшувало загальну тривалість тремору у 3,0 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). Препарат порівняння вірогідно попереджав зниження температури тіла, що викликав ареколін (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Вплив сполуки Е-38 на ефекти ареколіну (n=10, M±m)

Група тварин	Латентний період настання тремору, сек.	Загальна тривалість тремору, сек.	Ректальна температура, °С
Ареколін, 15 мг/кг (контрольна патологія)	56,1±2,31	1509±35,8	35,3±0,18
Іміпрамін, 25 мг/кг + ареколін, 15 мг/кг	151,0±26,3*	492,0±40,1*	37,5±0,21*
Сполука Е-38, 12 мг/кг + ареколін, 15 мг/кг	138,0±6,18*	1340±19,3*#	37,2±0,24*

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом ареколіну (контрольна патологія);
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
- n – кількість тварин у групі.

Запобіжне введення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням Е-38 за 1 години до ареколіну збільшувало час латентного періоду настання тремору у 2,7 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$), вірогідно зменшувало загальну тривалість тремору і попереджало зниження температури тіла після введення М-холіноміметика (табл. 5.6).

Отримані результати свідчать, що профілактичне введення етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти вірогідно продовжувало тривалість латентного періоду розвитку тремору, зменшувало тривалість тремору і попереджало зниження температури тіла на тлі застосування М-холіноміметика ареколіну, тобто чинило М-холіноблокувальну дію.

На наступному етапі дослідження вивчали роль Н-холінорецепторів у механізмах антидепресивної дії сполуки Е-38.

Введення нікотину супроводжувалось збудженням Н-холінореактивних структур, що призвело до розвитку тремору і гіпотермії (табл. 5.7). Іміпрамін

Таблиця 5.7

Вплив сполуки Е-38 на ефекти нікотину (n=10, M±m)

Група тварин	Латентний період настання тремору, сек.	Загальна тривалість тремору, сек.	Ректальна температура, °С
Нікотин, 10 мг/кг (контрольна патологія)	34,0±2,31	43,2±3,37	36,2±0,22
Іміпрамін, 25 мг/кг + нікотин, 10 мг/кг	31,2±3,63	53,5±4,13	37,3±0,19*
Сполука Е-38, 12 мг/кг + нікотин, 10 мг/кг	39,7±1,13*#	31,6±4,20*#	36,8±0,31

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом нікотину (контрольна патологія);
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
3. n – кількість тварин у групі.

вірогідно не впливав на тривалість та інтенсивність нікотинового тремору, однак попереджав зниження ректальної температури ($p < 0,002$).

Профілактичне уведення сполуки E-38 збільшувало тривалість латентного періоду тремору в 1,2 разу у порівнянні з контрольною патологією без корекції ($p < 0,05$). Також похідне 2-оксоіндоліну зменшувало загальну тривалість нікотинового тремору в 1,4 разу у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,05$). При цьому речовина вірогідно подовжувала час початку і тривалість нікотинового тремору порівняно з іміпраміном (табл. 5.7). Однак, сполука не попереджала зниження ректальної температури у щурів.

Таким чином, запобіжне уведення етилового ефіру 2-оксоіндоліну модифікувало прояви ареколінового і нікотинового тремору, зменшуючи його прояви.

5.5 Вплив сполуки E-38 на нейротропні ефекти ГАМК-блокаторів

Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою E-38 на ГАМК-іонофор-рецепторний комплекс оцінювали на моделі коразолового і пікротоксинового судомного синдрому за здатності сполуки змінювати клінічну картину інтоксикації.

У першій серії експериментів встановлено, що уведення коразолу в дозі 80 мг/кг викликало розвиток вираженого судомного синдрому. При цьому летальність тварин складала 50% (табл. 5.8).

Оцінюючи інтенсивність судомного нападу після застосування коразолу встановлено, що на тлі введення діазепаму зменшувалась вираженість судом у 1,5 разу порівняно з уведенням конвульсанта без фармакопрофілактики ($p < 0,001$) (рис. 5.5). Також референс-препарат вірогідно збільшував час латентного періоду початку судом і зменшував кількість судомних нападів у 1,8 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$). Профілактичне уведення діазепаму зменшувало тривалість судомного періоду в тварин у 2,0 рази ($p < 0,001$) і значно знижувало летальність тварин порівняно з уведенням ГАМК_A-блокатора без корекції (табл. 5.8).

Вплив сполуки Е-38 на судоми, викликані коразолом (n=10, M±m)

Групи тварин	Латентний період судом, сек	Кількість судомних нападів	Тривалість судом, сек	Летальність тварин у групі
Коразол, 80 мг/кг (контрольна патологія)	312,5±26,8	10,6±0,84	2800±296	10/5
Діазепам, 2 мг/кг + коразол, 80 мг/кг	417,5±29,3*	5,90±0,43*	1409±123*	10/1
Сполука Е-38, 12 мг/кг+ коразол, 80 мг/кг	374,7±32,9	10,1±0,84#	1437±174*	10/5

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом коразолу (контрольна патологія);
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з діазепамом;
3. n – кількість тварин у групі.

У результаті проведених досліджень встановлено, що профілактичне введення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою Е-38 за 1 годину до застосування коразолу викликало вірогідне зменшення тривалості судом і суттєво не впливало на латентний період початку судом, кількість судомних нападів та летальність тварин порівняно з контрольною патологією без фармакокорекції. Сполука Е-38 вірогідно збільшувала інтенсивність і кількість конвульсій у порівнянні з введенням іміпраміну (рис. 5.5 і табл. 5.8). Тобто речовина не виявляла вираженої протисудомної дії при генералізованих судамах, викликаних введенням коразолу.

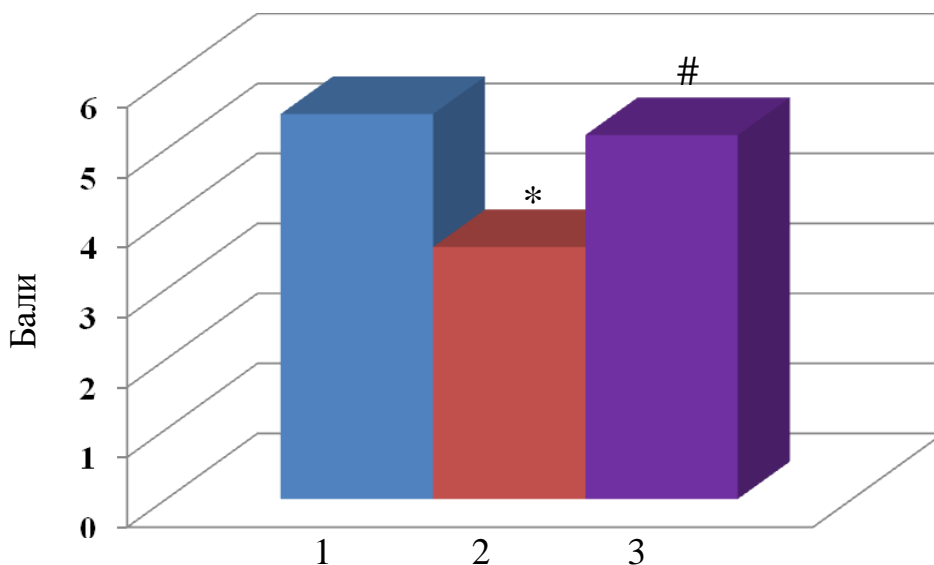


Рис. 5.5. Вплив сполуки Е-38 на інтенсивність судом, викликаних коразолом.

Примітки:

1 – Коразол, 80 мг/кг (контрольна патологія);

2 – Діазепам, 2 мг/кг + коразол, 80 мг/кг;

3 – Сполука Е-38, 12 мг/кг + коразол, 80 мг/кг;

4 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом коразолу (контрольна патологія);

5 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з діазепамом.

У другій серії дослідів розвиток судомної патології у щурів моделювали шляхом використання пікротоксину в дозі 5 мг/кг. Після введення модельного антагоністу ГАМК_A-рецепторів – пікротоксину розвивався класичний конвульсивний синдром, що закінчувався 90% загибеллю експериментальних тварин (табл. 5.9).

Профілактичне застосування діазепаму суттєво модифікувало розвиток судом, що викликав пікротоксин. Про це свідчило зменшення інтенсивності судом у 1,4 разу порівняно з введенням конвульсанта без фармакопрофілактики ($p < 0,001$) (рис. 5.6). Запобіжне використання референс-препарату збільшувало латентний період початку судом у 2,4 разу ($p < 0,001$) і зменшувало кількість конвульсивних актів у 1,7 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,002$).

Уведення діазепаму на тлі пікротоксину вірогідно попереджало летальність експериментальних тварин (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Вплив сполуки Е-38 на судоми, викликані пікротоксином (n=10, M±m)

Група тварин	Латентний період судом, сек	Кількість судомних нападів	Тривалість судом, сек	Летальність тварин у групі
Пікротоксин, 5 мг/кг (контрольна патологія)	510,4±35,7	12,1±1,10	1975±115	10/9
Діазепам, 2 мг/кг + пікротоксин, 5 мг/кг	1200±50,7*	7,33±0,62*	1719±162	10/0* (χ^2)
Сполука Е-38, 12 мг/кг + пікротоксин, 5 мг/кг	541,6±37,5	12,8±1,2	1984±85,4	10/9

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з ефектом пікротоксину (контрольна патологія);
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з діазепамом;
3. n – кількість тварин у групі.

При оцінці протисудомної дії похідного 2-оксоіндоліну встановлено, що сполука достовірно не впливала на розвиток конвульсивного пікротоксинового синдрому. Вона не змінювала латентний період початку судом, їх тривалість, вираженість, кількість судомних нападів і не попереджала загибель тварин.

Таким чином, сполука Е-38 не впливала на вираженість судомного синдрому при уведенні коразолу і пікротоксину. Це дає можливість говорити про відсутність взаємодії речовини із субодиницями ГАМК_A-рецепторного комплексу.

Отже, вивчення нейрофармакологічних властивостей етилового ефіру похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (12 мг/кг) на тлі уведення основних аналізаторів медіаторних систем показує, що виявлена антидепресивна дія сполуки, вочевидь, пов'язана з переважним впливом на моноамінергічні системи головного мозку.

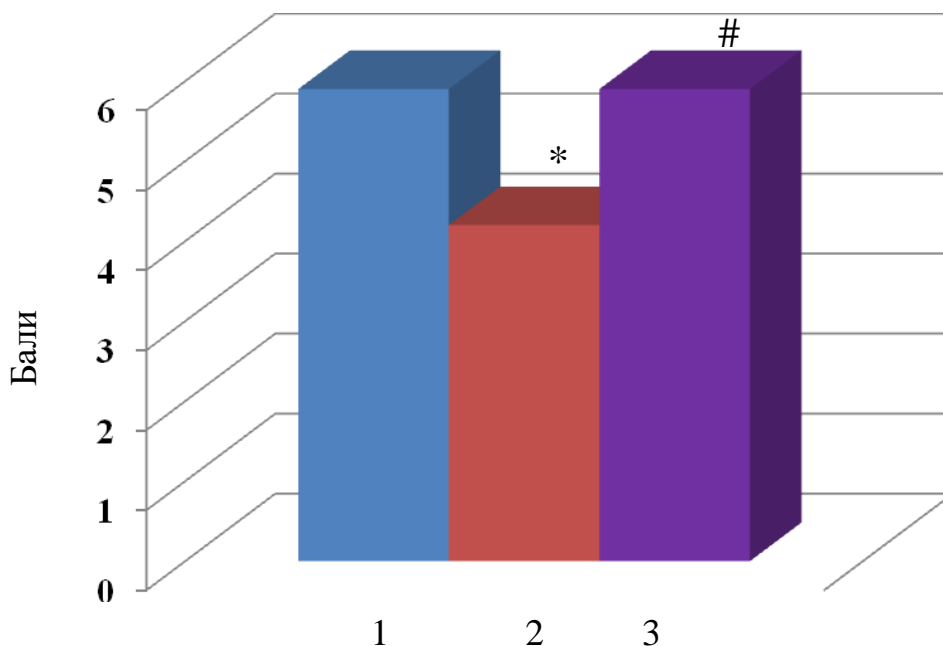


Рис. 5.6. Вплив сполуки E-38 на інтенсивність судом при уведенні пікротоксину.

Примітки:

- 1 – Пікротоксин, 5 мг/кг (контрольна патологія);
- 2 – Діазепам, 2 мг/кг + пікротоксин, 5 мг/кг;
- 3 – Сполука E-38, 12 мг/кг + пікротоксин, 5 мг/кг;
- 4 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
- 5 – # – $p < 0,05$ у порівнянні з діазепамом.

Висновки до розділу 5:

1. Етиловий ефір 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, введений білим щурам перед застосуванням апоморфіну, модифікував ефекти його великих доз, що проявлялося вірогідним зменшенням латентного періоду початку стереотипії та збільшенням вираженості і тривалості стереотипних реакцій, починаючи з 60 хв і у наступні терміни дослідження, а також попередженням виникнення апоморфінової гіпотермії.

2. Сполука E-38 на тлі застосування L-ДОФА (100 мг/кг) через 30, 60 і 90 хв дослідження посилювала екзофтальм, пілоерекцію і гіперсалівацію та попереджало розвиток гіпотермії. За здатністю потенціювати ефекти L-ДОФА

похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти переважало препарат порівняння іміпрамін і співставиме з дією великих доз L-ДОФА (500 мг/кг), що можна пояснити підвищенням рівня ДА, вочевидь, за рахунок інгібування MAO.

3. Етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти суттєво посилював «кивковий» синдром, викликаний уведенням 5-окситриптофану (50 мг/кг), на відміну від іміпраміну. Це, вочевидь, вказує на те, що сполука має здатність інгібувати MAO і тим самим підсилювали моноамінергічні процеси в ЦНС. Сполука E-38 характеризувалась пригніченням ефектів великих доз 5-окситриптофану (300 мг/кг), виявляло серотонінотропну дію, яка може бути, зумовлена блокадою серотонінових рецепторів і/або зворотнім захопленням моноаміну.

4. Похідне 2-оксоіндоліну за профілактичного уведення пригнічувало холінергічні ефекти ареколіну та нікотину. Сполука E-38 на тлі центрального M-холіноміметика ареколіну пролонгувала латентний період розвитку тремору, зменшувала тривалість тремору і попереджувала зниження температури тіла. Під впливом сполуки E-38 також збільшувався латентний період настання нікотинного тремору і зменшувалась його тривалість, що свідчило про здатність речовини протидіяти ефектам M- і H-холіноміметиків.

5. При уведенні блокаторів ГАМК-іонофор-рецепторного комплексу (коразолу і пікротоксину) речовина E-38 суттєво не впливала на розвиток, інтенсивність і тривалість судомного синдрому, а також не попереджала летальність тварин при уведенні конвульсантів. Це дає можливість говорити про відсутність взаємодії похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з субодиницями ГАМК_A-рецепторного комплексу.

Наукові праці, що опубліковані за матеріали розділу 5:

1. Луценко Р. В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на ефекти малих доз L-3,4-диоксифенілаланіну / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17 – № 1/2. – С. 70–73.
2. Луценко Р. В. Дослідження ролі серотонінергічної системи в реалізації антидепресивної дії похідних 2-оксоіндолу / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (38). – С. 54–56.
3. Вивчення ролі холінергічного компонента в антидепресивній дії похідного 2-оксоіндоліну / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3 (45). – С. 125–128.
4. Lutsenko R. V. Experimental study of antispasmodic activity of oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives / R. V. Lutsenko, A. H. Sydorenko // Journal of Materials Science and Engineering B. – 2014. – Vol. 4, № 6. – С. 171–177.
5. Сидоренко А. Г. Изучение участия серотонинергической системы в нейротропном действии производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты / А. Г. Сидоренко, О. А. Луценко // Актуальные вопросы медицинской науки : сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора Е. Н. Дормидонтова, 24-26 апреля 2013 г. – Ярославль, 2013. – С. 55.
6. Lutsenko R. V. Effects of derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid against small doses of L-3,4-dihydroxyphenylalanine / R. V. Lutsenko, A. H. Sydorenko, V. M. Boburiyov // Обзоры по фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – С. 159–160. – (Спецвыпуск : Материалы конференции «Фармакологическая нейропротекция 2013»).

РОЗДІЛ 6
ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ Е-38 ТА ЇЇ
МОНОАМІНЕРГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО
ПОМІРНОГО СТРЕСУ

6.1 Вплив сполуки Е-38 на стан шерстяного покриву

Одним із ключових показників, що відображає розвиток депресивно-подібного стану у тварин, а також ефективність запропонованої корекції на фоні ХПС є оцінка стану шерстяного покриву щурів. Визначення стану шерсті у гризунів проводили у кожній з 8 областей.

Встановлено, що в групі тварин з контрольною патологією спостерігалось виражене забруднення окремих ділянок тіла, що збільшувалось у динаміці перебігу ХПС (табл. 6.1).

Застосування препарату порівняння іміпраміну коригувало зовнішній вигляд щурів. Наприкінці 4 тижня іміпрамін зменшував ступінь забруднення у 2,1 разу порівняно з ХПС без лікування ($p < 0,001$) (табл. 6.1). Через 5 і 6 тижнів від початку моделювання патології класичний антидепресант зменшував забруднення шерстяного покриву, в середньому у 1,9 разу у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,001$). У останні два терміни дослідження застосування іміпраміну також вірогідно позитивно коригувало зовнішній вигляд тварин.

Таблиця 6.1

Вплив сполуки Е-38 на ступінь забруднення шерстяного покриву щурів
(бали) у динаміці моделювання хронічного помірною стресу (n=8, M±m)

Групи тварин	Терміни спостереження, тижні				
	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6
Інтакtnі + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	0,38±0,18				

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5	6
ХПС (контрольна патологія)	4,13 ±0,30*	4,75 ±0,37*	5,63 ±0,32*	6,5 ±0,38*	7,63 ±0,18*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	2,0 ±0,19**	2,50 ±0,27**	3,0 ±0,19**	3,5 ±0,19**	3,63 ±0,32**
Сполука Е-38, 12 мг/кг + ХПС	2,13 ±0,23**	2,88 ±0,23**	3,25 ±0,16**	3,63 ±0,26**	4,0 ±0,32**

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

При спостереженні за тваринами, яким вводили сполуку Е-38 встановлено, що через 4 тижні від початку моделювання ХПС вона зменшувала ступінь забруднення шерсті щурів у 1,9 разу порівняно з таким без корекції ($p < 0,001$) (табл. 6.1). Через 5 тижнів від початку експерименту похідне 2-оксоіндоліну вірогідно покращувала зовнішній вигляд тварин, зменшуючи забруднення окремих ділянок тулуба. На 6 і 7 тижні відтворення депресивно-подібного стану речовина Е-38 зменшувала ступінь забруднення, в середньому у 1,7 разу порівняно з ХПС без корекції ($p < 0,001$). Наприкінці експерименту сполука також вірогідно позитивно впливала на стан шерстяного покриву певних зон тварин.

Таким чином, лікувально-профілактичне застосування етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти сприяло покращенню стану шерстяного покриву та підвищувало рівень догляду за собою щурів протягом усього періоду моделювання ХПС. При цьому речовина в усі терміни дослідження за впливом на зовнішній вигляд не поступалася класичному антидепресанту іміпраміну.

6.2 Дослідження споживання сахарози при застосуванні сполуки E-38

Поряд з аналізом зовнішніх екстер'єрних ознак депресії вивчали вплив етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на рівень споживання сахарози в процесі моделювання ХПС (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Вплив сполуки E-38 на тест споживання сахарози у динаміці моделювання хронічного помірною стресу (n=8, M±m)

Групи тварин	Термін спостереження	Кількість підходів до поїлки	Середня кількість випитої сахарози за 1 підхід, г.	Загальна кількість випитої сахарози, г.
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	початок	7,13±0,52	1,21±0,15	8,13±0,61
ХПС (контрольна патологія)	4 тиждень	3,0±0,27*	1,36±0,22	3,80±0,38*
	6 тиждень	2,75±0,25*	1,18±0,13	3,11±0,23*
	8 тиждень	1,88±0,23*	1,16±0,22	1,91±0,25*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	4 тиждень	5,13±0,35**	1,01±0,08	5,07±0,36**
	6 тиждень	3,50±0,32	1,17±0,16	3,86±0,26**
	8 тиждень	2,50±0,27	1,01±0,11	2,37±0,27
Сполука E-38, 12 мг/кг + ХПС	4 тиждень	4,88±0,23**	1,01±0,05	4,91±0,35**
	6 тиждень	4,50±0,27**#	0,94±0,06	4,13±0,20**
	8 тиждень	4,38±0,26**#	0,82±0,08	3,56±0,37**#

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Встановлено, що через 4 тижні від початку дії стресорних факторів відмічалось зменшення кількості підходів до поїлки у 2,4 разу ($p < 0,001$) і випитої сахарози у 2,1 разу ($p < 0,001$) у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 6.2). У цей і наступні періоди спостереження не реєструвалося вірогідних змін кількості випитої сахарози тваринами за один підхід. У тесті надання переваги сахарозі через 4 тижні від початку моделювання ХПС вірогідно зменшувався відсоток випитої води з сахарозою у порівнянні з контрольною групою щурів (рис. 6.1).

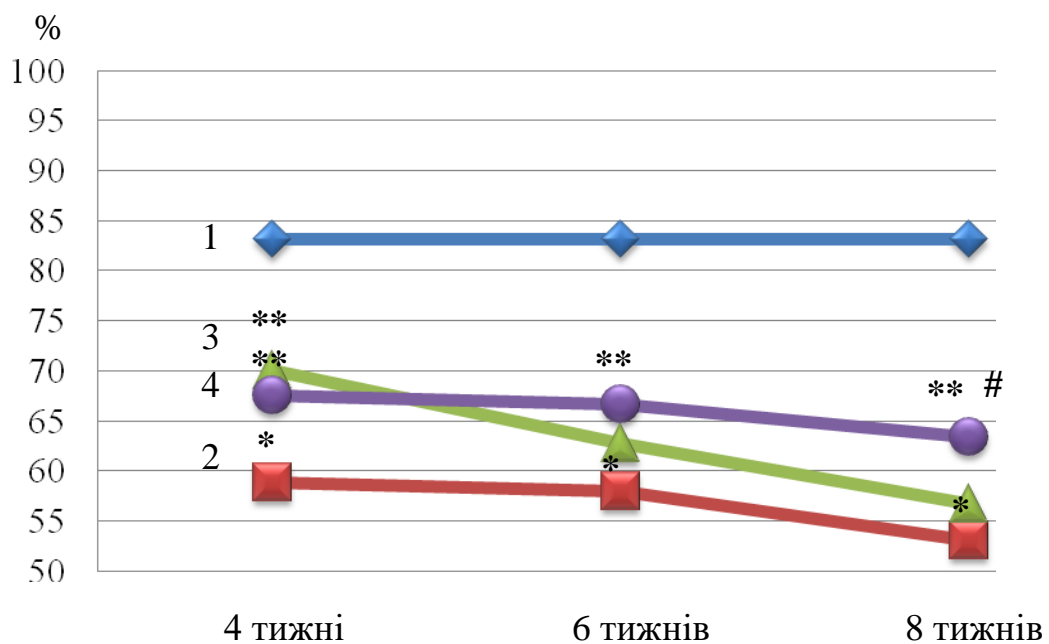


Рис. 6.1. Вплив сполуки Е-38 на тест віддання переваги споживання сахарози у динаміці моделювання хронічного помірнього стресу.

Примітки:

1 – Інтактні + фізіологічний розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група);

2 – ХПС (контрольна патологія);

3 – Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС;

4 – Сполука Е-38, 12 мг/кг + ХПС;

5 – * – $p < 0,05$ у порівнянні з уведенням фізіологічного розчину і емульгатору «Твін-80» (контрольна група);

6 – ** – $p < 0,05$ у порівнянні з ХПС (контрольною патологією).

Зазначена спрямованість процесів спостерігалась і через 6 тижнів після початку моделювання ХПС. Крім вірогідного зменшення кількості підходів до поїлки і випитого розчину сахарози (табл. 6.2). Також мало місце збільшення відсотку споживання сахарози у порівнянні з контрольною групою (рис. 6.1).

Через 8 тижнів після початку ХПС спостерігалось зменшення кількості підходів до поїлки у 3,8 разу ($p < 0,001$) і зменшення кількості випитої сахарози у 4,3 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$). Водночас відсоток споживання сахарози серед загальної кількості рідини зменшився в 1,6 разу порівняно з контрольними щурами ($p < 0,001$) (рис. 6.1).

Через 4 тижні відтворення ХПС уведення препарату порівняння іміпраміну збільшувало кількість підходів до поїлки у 1,7 разу ($p < 0,001$), вірогідно збільшувало загальну кількість спожитої сахарози та відсоток спожитої сахарози до загальної кількості випитої рідини порівняно з таким при контрольній патології (табл. 6.2 і рис. 6.1).

Через 6 тижнів іміпрамін викликав тенденцію до збільшення кількості підходів до поїлки і сприяв зростанню кількості випитого цукру в 1,2 разу порівняно з ХПС без корекції ($p < 0,05$) (табл. 6.2 і рис. 6.1).

Наприкінці 8 тижня моделювання ХПС референс-препарат не змінював кількість підходів до поїлки, кількість випитої сахарози за один підхід, загальну кількість випитої сахарози і відношення випитого розчину сахарози до загальної кількості випитої рідини порівняно з контрольною патологією (табл. 6.2 і рис. 6.1).

Профілактично-лікувальне застосування етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою Е-38 на 4 тижні дослідження ефективно корегувало поведінкові реакції щурів змінені ХПС. У цей період вплив сполуки характеризувався збільшенням кількості підходів до поїлки з сахарозою у 1,6 разу ($p < 0,001$) і збільшенням кількості випитої сахарози у 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією без корекції (табл. 6.2). У цей період сполука вірогідно сприяла перевазі вживання саме розчину сахарози серед води (рис. 6.1).

Через 6 тижнів внаслідок дії сполуки E-38 при ХПС кількість підходів до поїлки збільшилась у 1,6 разу порівняно з тваринами без корекції ($p < 0,001$) і у 1,3 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,01$). При цьому на тлі введення досліджуваної речовини вірогідно збільшувалась кількість випитої сахарози і відмічалась перевага у вживанні сахарози порівняно з контрольною патологією (табл. 6.2 і рис. 6.1).

У заключний термін дослідження речовина E-38 збільшувала кількість підходів до поїлки у 2,4 разу у порівнянні з показником при контрольній патології ($p < 0,001$) і у 1,7 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$). При цьому на тлі сполуки кількість випитої сахарози збільшилась у 1,9 разу за аналогічний показник при ХПС ($p < 0,01$) і у 1,5 разу порівняно з уведенням референс-препарату ($p < 0,05$). Під впливом сполуки E-38 відмічалась вірогідна перевага у вживанні сахарози.

Таким чином, депресивноподібний стан, викликаний ХПС, супроводжувався розвитком типових емоційно-поведінкових розладів (зменшення кількісних і якісних показників уживання сахарози), що найбільше виражені через 8 тижнів від початку експерименту. Профілактично-лікувальне застосування етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти ефективно корегувало розвиток зазначених зрушень. За активністю сполука E-38 не поступалася референс-препарату іміпраміну і підтримувала показники експериментальних тварин на рівні контрольної групи протягом усього періоду спостереження.

6.3 Вплив сполуки E-38 на щурів у тесті Порсолта

Через 4 тижні після відтворення ХПС реєструвалися виражені зміни поведінки щурів у тесті Порсолта, що виявлялись зменшенням латентного періоду першої іммобільності у 1,5 разу ($p < 0,02$) і збільшенням загального часу іммобільності у 2,1 разу у порівнянні з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Вплив сполуки Е-38 на показники поведінки щурів у тесті Порсолта в динаміці моделювання хронічного помірною стресу (n=8, M±m)

Групи тварин	Термін спостереження	Латентний період першої іммобільності, сек	Загальний час іммобільності, сек
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	початок	124,3±12,5	47,8±5,25
ХПС (контрольна патологія)	4 тиждень	84,9±8,14*	98,9±9,97*
	6 тиждень	70,3±7,65*	103,1±8,73*
	8 тиждень	55,5±5,27*	115,1±9,53*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	4 тиждень	115,5±7,65**	73,4±6,47**
	6 тиждень	92,8±6,08**	80,3±5,11**
	8 тиждень	71,5±5,51	105,4±7,03
Сполука Е-38, 12 мг/кг + ХПС	4 тиждень	113,1±6,54**	74,1±5,78**
	6 тиждень	97,2±6,44**	78,8±6,73**
	8 тиждень	85,4±4,97**	92,4±7,81

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Через 6 тижнів від початку експерименту латентний період першої іммобільності зменшився у 1,8 разу ($p < 0,01$) на тлі збільшення загального часу іммобільності у 2,2 разу порівняно з контрольними щурами ($p < 0,001$). Зазначена спрямованість змін досліджуваних показників спостерігалась і в останній термін експерименту (табл. 6.3).

Через 4 тижні після відтворення ХПС застосування іміпраміну

збільшувало латентний період першого періоду іммобільності й зменшувало загальний час іммобільності, в середньому, в 1,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з ХПС без корекції (табл. 6.3).

Через 6 тижнів від початку моделювання депресивноподібного стану препарат порівняння збільшував латентний період іммобільності та зменшував загальний час іммобільності, в середньому у 1,3 разу порівняно з відповідним терміном контрольної патології ($p < 0,05$) (табл. 6.3).

У останній термін спостереження класичний антидепресант вірогідно не змінював поведінкові показники у тесті «вимушеного плавання» у порівнянні з ХПС.

Профілактично-лікувальне застосування сполуки E-38 через 4 тижні після початку ХПС пролонгувало час початку першого періоду іммобільності та зменшувало загальний час періоду іммобільності у 1,3 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$) (табл. 6.3).

На 6 тижні ХПС похідне 2-оксоіндоліну виявляло аналогічну спрямованість, щодо змін поведінкових реакцій щурів у тесті Порсолта (табл. 6.3).

Через 8 тижнів від початку експерименту сполука збільшувала латентний період настання першого періоду нерухомості у 1,5 разу ($p < 0,002$) і викликала лише тенденцію до зменшення загального часу періоду іммобільності порівняно з відповідним терміном при ХПС (табл. 6.3).

Отже, речовина E-38 у тесті «вимушеного плавання» збільшувала тривалість латентного періоду настання першої іммобільності на 4, 6 і 8 тижнях експерименту, а загальний час іммобільності зменшувала на 4 і 6 тижнях моделювання ХПС.

6.4 Вивчення впливу E-38 на рівень моноамінів і активність моноамінооксидази А у крові і тканинах печінки та головного мозку при хронічному помірному стресі

Рівень моноамінів є одним з провідних параметрів, що зазнає змін і характеризує розвиток депресивного стану. Відновлення якого свідчить про наявність антидепресивної дії у досліджуваних сполук і вказує на її механізми дії. Рівень основних моноамінів досліджували у плазмі й сироватці крові, що повною мірою відображає стан цієї нейромедіаторної ланки у тканинах головного мозку.

Через 8 тижнів після розвитку хронічного помірного стресу відмічалось зменшення у плазмі крові рівня адреналіну в 1,5 разу ($p < 0,001$) і НА у 1,3 разу ($p < 0,001$) порівняно з показниками інтактних тварин. На цьому тлі зазнала змін й інша нейротрансмітерна ланка, зокрема рівень ДА знизився у 1,3 разу ($p < 0,002$), а значення 5-НТ зменшилося у 1,8 разу порівняно з показниками контрольної групи щурів ($p < 0,002$) (табл.6.4).

Застосування класичного антидепресанту іміпраміну підвищувало рівень адреналіну і норадреналіну, у середньому у 1,3 разу порівняно зі значеннями у групі контрольної патології ($p < 0,01$). Також препарат підвищував вміст серотоніну в 2,4 разу ($p < 0,001$) у сироватці крові порівняно з депресивноподібним станом без фармакокорекції (табл.6.4).

Профілактично-лікувальне уведення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти ефективно попереджало зниження рівня досліджуваних нейромедіаторів при ХПС. Корируюча дія характеризувалась вірогідним підвищенням рівня НА у плазмі крові порівняно з контрольною патологією. За цих умов сполука E-38 збільшувала вміст ДА у плазмі крові у 1,4 разу ($p < 0,001$) порівняно зі ХПС і у 1,2 разу ($p < 0,05$) порівняно з іміпраміном і 5-НТ у сироватці крові у 2,0 рази порівняно з показниками тварин з депресивноподібним станом без фармакопрофілактики ($p < 0,001$) (табл. 6.4). При цьому сполука зменшувала вміст адреналіну в плазмі крові у 1,2 разу

($p < 0,005$) та підвищувала вміст ДА в плазмі крові у 1,2 разу ($p < 0,05$) порівняно з іміпраміном на тлі ХПС (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Вплив сполуки Е-38 на рівень моноамінів у плазмі та сироватці крові через 8 тижнів після моделювання хронічного помірнього стресу в щурів ($n=8$, $M \pm m$)

Групи тварин	Адреналін, плазма крові, пг/мл	Норадреналін, плазма крові, пг/мл	Дофамін, плазма крові, пг/мл	Серотонін, сироватка крові, нг/мл
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	54,8±2,0	83,5±1,91	42,4±1,95	812±85,4
ХПС (контрольна патологія)	35,8±2,52*	62,8±3,0*	32,1±1,99*	456±34,7*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	48,3±1,58**	76,3±4,40**	37,4±2,32	1077±112**
Сполука Е-38, 12 мг/кг + ХПС	40,1±1,69#	79,4±4,37**	43,7±0,99**#	922±72,9**

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

У таблиці 6.5 представлені результати дослідження активності MAO-A у сироватці крові, тканинах печінки й головного мозку при ХПС. На 8 тижні модельної патології відмічалось збільшення активності MAO-A у сироватці крові у 1,5 разу ($p < 0,001$), у тканинах печінки – у 1,4 разу ($p < 0,02$) і в тканинах головного мозку – у 1,3 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$).

Профілактично-лікувальне застосування іміпраміну при ХПС вірогідно

не впливало на активність MAO-A в сироватці крові, тканинах печінки і головного мозку щурів (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Вплив сполуки E-38 на активність моноаміноксидази А через 8 тижнів після моделювання хронічного помірнього стресу в щурів (n=8, M±m)

Групи тварин	Сироватка крові, нг/мл	Тканини печінки, нг/мг	Тканини головного мозку, нг/мг
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	0,459±0,028	0,566±0,053	0,634±0,033
ХПС (контрольна патологія)	0,684±0,033*	0,782±0,061*	0,832±0,025*
Іміпрамін 25 мг/кг + ХПС	0,604±0,032	0,732±0,050	0,765±0,037
Сполука E-38 12 мг/кг + ХПС	0,522±0,027**	0,725±0,046	0,705±0,031**

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
4. n – кількість тварин у групі.

Курсове уведення сполуки E-38 на тлі моделювання депресивноподібного стану сприяло зменшенню активності MAO-A в сироватці крові в 1,3 разу ($p < 0,002$) і в тканинах головного мозку в 1,2 разу порівняно з контрольною патологією без корекції ($p < 0,01$). При цьому на активність ферменту в гомогенатах печінки сполука вірогідно не впливала (табл. 6.5).

Отже, при внутрішньому тривалому профілактично-лікувальному застосуванні сполука E-38 підвищувала рівень моноамінів (НА, ДА і 5-НТ) у крові щурів, а також зменшувала активність MAO-A у сироватці крові та тканинах головного мозку експериментальних тварин, що узгоджується з даними літератури, щодо можливих основних механізмів антидепресивної дії речовини [167].

6.5 Вплив сполуки E-38 на рівень моноамінів і активність моноамінооксидази А у крові, тканинах печінки та головного мозку інтактних щурів

Без дослідження змін рівня моноамінів і активності основного ферменту їх метаболізму на тлі тривалого застосування сполуки E-38 інтактним тваринам було б не повним. Тому після 8 тижневого уведення інтактним щурам іміпраміну незначно, але вірогідно, підвищувався рівень адреналіну, НА і ДА, а рівень 5-НТ збільшувався у 1,3 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою щурів (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Вплив сполуки E-38 на рівень моноамінів у плазмі та сироватці крові у інтактних щурів (n=8, M±m)

Групи тварин	Адреналін, плазма крові, пг/мл	Норадреналін, плазма крові, пг/мл	Дофамін, плазма крові, пг/мл	Серотонін, сироватка крові, нг/мл
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	54,8±2,0	83,5±1,91	42,4±1,95	812±85,4
Інтактні + іміпрамін, 25 мг/кг	52,0±4,29	92,4±2,33*	48,7±2,03*	1095±93,9*
Інтактні + сполука E-38	51,0±3,84	80,8±4,09#	40,9±1,84#	1488±123*#

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
3. n – кількість тварин у групі.

Тривале внутрішнє застосування речовини E-38 інтактним тваринам

вірогідно не впливало на вміст адреналіну, норадреналіну і дофаміну у плазмі крові. Однак, на цьому тлі сполука збільшувала рівень 5-НТ у сироватці крові у 1,8 разу порівняно з контрольними тваринами ($p < 0,001$) (табл. 6.6).

Уведення інтактним тваринам сполуки Е-38 вірогідно не впливало на вміст адреналіну, НА і ДА у плазмі крові у порівнянні з контрольною групою тварин. При цьому сполука вірогідно знижувала вміст НА і ДА, але підвищувала у 1,4 разу значення рівня 5-НТ у сироватці крові порівняно з іміпраміном ($p < 0,05$) (табл. 6.6).

Через 8 тижнів після введення препарату порівняння іміпраміну і похідного 2-оксоіндоліну інтактним тваринам активність МАО-А у сироватці крові та у тканинах печінки і головного мозку вірогідно не змінювалась у порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 6.7). Також не спостерігалось значимої різниці при порівнянні параметрів сполуки, що досліджується з класичним антидепресантом іміпраміном.

Таблиця 6.7

**Вплив сполуки Е-38 на активність моноаміноксидази А
в інтактних щурів (n=8, M±m)**

Групи тварин	Сироватка крові, нг/мл	Тканини печінки, нг/мг	Тканини головного мозку, нг/мг
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	0,459±0,028	0,566±0,053	0,634±0,033
Інтактні + іміпрамін, 25 мг/кг	0,470±0,032	0,537±0,045	0,644±0,033
Інтактні + сполука Е-38	0,444±0,022	0,534±0,060	0,630±0,033

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном;
3. n – кількість тварин у групі.

Висновки до розділу 6:

1. За умов курсового лікувально-профілактичного уведення похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою Е-38 на тлі ХПС покращує загальний стан і зменшує забруднення шерстяного покриву тварин, що свідчить про корекцію сполукою депресивноподібного стану упродовж 8 тижневого періоду спостереження.

2. На моделі ХПС речовина Е-38 модифікувала реакції тварин у тесті споживання сахарози та тесті віддавання переваги споживання сахарозі, що проявлялося зменшенням кількісних і якісних показників уживання сахарози. Найбільш виражена нормалізація параметрів відмічалася на 8 тижні експерименту.

3. Застосування сполуки Е-38 у тварин, підданих хронічному помірному стресу, збільшувало тривалість латентного періоду першої іммобільності та зменшувала загальний час іммобільності у тесті Порсолта.

4. Етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти при профілактично-лікувальному уведенні при ХПС збільшував рівень НА, ДА і 5-НТ у крові, тобто ефективно коригував нейромедіаторний дисбаланс, що закономірно супроводжувався розвитком депресивноподібного стану. Одночасно сполука забезпечувала нормалізацію активності МАО-А у сироватці крові й у тканинах головного мозку.

5. Застосування сполуки Е-38 протягом 8 тижнів у інтактних тварин збільшувала рівень 5-НТ у сироватці крові. Уведення інтактним тваринам сполуки Е-38 підвищувало вміст 5-НТ в сироватці крові порівняно з іміпраміном в інтактних тварин.

Наукові праці, що опубліковані за матеріали розділу 6:

1. Вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти на рівень моноамінів у сироватці крові при хронічному помірному стресі / Р. В. Луценко, В. М. Бобирьов, Л. Е. Весніна, А. Г. Сидоренко, Т. О. Дев'яткіна, М. В. Микитюк // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 1 (49). – С. 177–180.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В останні роки велику увагу привертає психічне здоров'я населення. За даними ВООЗ, депресивними розладами різної етіології страждає більше 8% населення світу, причому в осіб після 60 років частота депресій суттєво зростає. У провідних країнах світу психічними розладами пояснюють п'ять з десяти основних причин втрати працездатності, а уніполярна депресія (великі депресивні розлади) займає у цьому списку перше місце. Висока частота депресивної патології та її негативний вплив на якість життя продемонстрована у хворих з онкологічними захворюваннями, вірусом імунодефіциту, вірусним гепатитом. У хворих на депресію значно зростає ризик смерті внаслідок тяжкої соматичної патології, зокрема інсульту й ішемічної хвороби серця [10, 45, 48, 101, 102, 103, 104, 106, 179, 237].

Етіологічними факторами депресії є різноманітні ендогенні та екзогенні чинники. Розвиток депресії пов'язаний з дефіцитом серотонінергічної та дизрегуляцією норадренергічної та інших нейромедіаторних систем, що теж відіграють певну роль у формуванні та прогресуванні депресії [257, 269, 273]. Значна соціальна та медична значимість депресивних розладів потребує своєчасної та ефективної їх корекції. Лікувальні засоби, що використовуються є недостатньо ефективними, досить часто викликають значні побічні реакції та мають ризик виникнення інтоксикації [19, 24, 55, 71, 79, 120]. Тому пошук і впровадження інноваційних ефективних лікарських засобів для лікування депресивних розладів є актуальною задачею сучасної медицини, фармакології та фармації. Постає питання щодо розробки нових вітчизняних ефективних і безпечних антидепресантів. У цьому плані перспективною групою сполук є похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що у попередніх дослідженнях виявляли виражені нейротропні властивості та виявились малотоксичними [37, 92, 121].

На першому етапі експериментальної роботи проведені скринінгові дослідження 6 сполук, які синтезовані у Національному фармацевтичному

університеті, м. Харків, д.фарм.н., проф. Болотовим В.В. та д.фарм.н., проф. Колісником С.В. з використанням поведінкових тестів «відкрите поле», Порсолта «вимушеного плавання» і «підвішування за хвіст» [65, 69, 150].

При вивченні особливостей впливу похідних 2-оксоіндоліну на емоційно-поведінкові реакції у тесті «відкрите поле» встановлено, що через 1 годину після уведення сполуки з лабораторними шифрами К, 2-Т і БСК-13 продовжували латентний період першого переміщення, пригнічували вертикальну і горизонтальну активність, що на тлі зменшення кількості виходів до центру відкритого поля і гальмування вегетативних реакцій, свідчить про пригнічення ними пізнавальної активності та інших реакцій ЦНС і, вочевидь, про відсутність антидепресивних властивостей. У цих речовин переважає гальмівний вплив на ЦНС.

Сполуки Е-38 і БСК-39 у тесті «відкрите поле» скорочували час латентного періоду першого переміщення, що свідчить про підвищення швидкості адаптативних реакцій у експериментальних тварин. Речовина Е-38 стимулювала пізнавальну активність у вигляді збільшення вертикальної активності та, поряд зі сполукою БСК-39, обмежувала емоційність щурів у вигляді зменшення кількості болюсних кульк.

Отримані результати свідчать про здатність цих сполук покращувати адаптаційні можливості організму до нового середовища і пізнавальну діяльність. Поряд з відсутністю вираженої психостимулювальної активності, що часто поєднується з антидепресивною, характерні поведінкові зміни свідчать про наявність саме антидепресивної дії у сполук. Подібні дані, щодо впливу на емоційно-поведінкові реакції тварин у тесті «відкрите поле» отримано й для інших відомих антидепресантів і нових сполук, що активно вивчаються у якості потенційних антидепресантів [64, 132, 144].

При подальшому вивченні антидепресивних властивостей похідних 2-оксоіндоліну встановлено, що в тесті «вимушеного плавання» через 1 годину після уведення найбільш виражену активність виявляли сполуки Е-38 і БСК-13. Вони збільшували латентний період настання першого періоду іммобільності і

скорочували загальний час іммобільності. Через 24 години після уведення виражена антидепресивна дія, за даними поведінкових змін у тесті Порсолта зберігалась лише у сполуки Е-38. При цьому вона не поступалася референс-препарату іміпраміну. Наявність антидепресивної дії у речовини Е-38 вивчали у широкому діапазоні доз (3,2-32 мг/кг) у тесті «вимушеного плавання».

Аналіз літератури свідчить, що у тесті Порсолта фармакологічну активність проявляють переважна більшість сучасних антидепресантів, зокрема трициклічні антидепресанти, інгібітори МАО, СІЗЗС і антидепресанти з атипичним механізмом дії [75, 164, 170].

Наступні дослідження наявності нейротропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну проводили у тесті «підвішування за хвіст», що поряд з тестом Порсолта є моделлю для встановлення антидепресивної дії у нових потенційних антидепресивних сполук і відомих препаратів [77, 298].

Водночас нами показано, що через 1 годину після застосування похідні 2-оксоіндоліну з лабораторним шифром Е-38, 1407 і БСК-39 зменшували період іммобільності тварин у тесті «підвішування за хвіст», тобто час підняття мордочки щура до основи хвоста і за активністю не поступалися референс-препарату іміпраміну [50, 151]. Однак через 24 години після однократного уведення лише класичний антидепресант і сполука Е-38 зменшували тривалість латентного періоду нерухомості в щурів.

Слід зазначити, що у попередніх дослідженнях у сполуки 1407 у тесті «підвішування за хвіст» і моделі резерпінової депресії на мишах також не виявлено антидепресивних властивостей [50, 151]. Аналогічний результат, що його отримано нами у тестах «відкрите поле», Порсолта і «підвішування за хвіст» підтверджують відсутність цього виду активності у речовини 1407.

Виявлена антидепресивна активність у тесті «підвішування за хвіст» в похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти підтверджується попередніми дослідженнями емоційно-поведінкових реакцій в інших поведінкових тестах, зокрема у тесті Порсолта.

Слід відзначити, що у тесті «підвішування за хвіст» відомий антидепресант циталопрам знижував тривалість іммобільності тварин [81]. Також у цьому тесті вивчали антидепресивні властивості інших сполук, зокрема похідних бензодіазепіну [39].

Достатньо цікаві дані отримані при аналізі залежності «структура-активність» серед похідних 2-оксоіндоліну. Порівнюючи між собою зміни емоційно-поведінкових реакцій у поведінкових тестах звертає на себе увагу нейротропна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що являється закономірною для більшості досліджуваних сполук і, вочевидь пов'язана з особливостями структури хімічних речовин. У той же час характер і виразність такої активності залежить від наявності амідного чи ефірного зв'язку та заміщеного радикала. Наші припущення підтверджуються тим, що три сполуки з групи амідів переважно пригнічували емоційно-поведінкові реакції, тобто виявляли продепресивну активність. Протилежну дію мали ефіри з числа досліджуваних похідних 2-оксоіндоліну і виявляли стимулювальну, зокрема антидепресивну активність.

У результаті проведених досліджень і отриманих результатів фармакологічного скринінгу за умов поведінкових моделей можна дійти висновку, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляють виражену психотропну активність.

При подальшому аналізі комплексу проведених досліджень встановлено, що сполука Е-38 має найбільш збалансований спектр психотропної дії. Про що свідчить покращення пізнавальної діяльності, стабілізація емоційної сфери на тлі відсутності змін локомоторної активності у тесті «відкрите поле». Сполука Е-38 викликає класичні зміни поведінки тварин у тесті Порсолта і тесті «підвішування за хвіст», що характерні для антидепресантів. Перспективною для подальшого поглибленого вивчення слід вважати речовину Е-38, що є оксоіндольним похідним етилового ефіру аміномасляної кислоти. Сполука виявляє виразну антидепресивну дію, триває щонайменше 24 години, а за результатами інших авторів вплив на ЦНС після одноразового уведення тривав

до 72 годин [96].

Отримані результати є основою для подальшого аналізу найбільш активної сполуки, зокрема етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти і поглибленого вивчення характеру та механізмів її антидепресивної дії на моделях фармакологічної депресії.

При подальшому дослідженні встановлено параметри гострої токсичності сполуки E-38. При внутрішньоочеревинному уведенні нелінійним білим мишам LD_{50} становила більше 3375 мг/кг, що свідчить про належність цієї сполуки до речовин VI класу токсичності, тобто відносно нешкідливих, а для щурів лінії Wistar при внутрішньоочеревинному введенні – $LD_{50} > 3000$ мг/кг, тобто похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти є сполукою V класу токсичності, що свідчить про її практичну нетоксичність. Близькі результати були отримані й для інших сполук з цього класу речовин [14, 70].

На наступному етапі вивчення антидепресивної дії найбільш активного похідного 2-оксоіндоліну проводили з використанням класичних фармакологічних моделей депресії. Відомо, що в основі фармакологічних моделей депресивноподібних станів знаходиться дефіцит окремих ланок моноамінергічної нейротрансмісії, що відповідає загальноприйнятим теоріям патогенезу депресії [67, 68, 111].

Моделювання галоперидолової каталепсії дає можливість встановити наявність дофамінового компоненту в механізмі антидепресивної дії досліджуваної речовини [131].

Галоперидол є типовим нейролептиком похідним бутирофенона, що блокує переважно дофамінові D_1 - і D_5 -рецептори, серотонінові 5- HT_{2A} - 5- HT_7 -рецептори, α_1 - і α_2 -адренорецептори. При цьому каталептогенна дія препарату пов'язана з антагоністичним впливом на σ_1 -рецептори [129].

Аналізуючи вплив сполуки E-38 на поведінку тварин на тлі дефіциту дофамінергічної системи, слід відзначити, що сполука зменшувала тривалість й вираженість галоперидолової каталепсії. Це, вочевидь, свідчить про здатність

речовини знижувати щільність і афінитет дофамінових рецепторів стріатуму до дії галоперидолу також покращувати обмін ДА в емоціогенних структурах головного мозку, зокрема фронтальній корі, що відповідає за координацію рухів і складні форми поведінки та може пояснити наявність антидепресивної дії [78].

Можливим механізмом позитивної дії сполуки при каталепсії є опосередковане підсилення дофамінергічної нейротрансмісії за рахунок впливу на серотонінергічну систему ЦНС. Оскільки активація 5-НТ_{2A}-рецепторів збільшує концентрацію ДА в стріатумі [63]. Слід відзначити, що посилена стимуляція дофамінових рецепторів у ЦНС і зменшення галоперидолової патології також може бути обумовлена блокадою MAO і збільшенням рівня ДА у структурах головного мозку. Такі наші припущення підтверджують відомості, що біологічно активні похідні індолів, структурно подібні до сполуки E-38, є ендogenousними інгібіторами MAO [303].

Іншою експериментальною патологією для оцінки участі моноамінергічних ланок, зокрема серотонінергічної, у антидепресивній дії речовини E-38 слугувала резерпінова модель формування депресивноподібного стану [43].

Уведення резерпіну викликало блокування білка транспортера 5-НТ, а зі збільшенням дози й переносиків інших моноамінів. На цьому тлі виникає дефіцит серотонінергічної нейромедіаторної системи та вегетативні розлади.

Відомо, що антидепресивна активність іміпраміну на тлі «резерпінової депресії» пов'язана зі зменшенням акінезії та інших проявів депресивноподібного стану, що у наших дослідах спостерігалось через 3, 12 і 24 години від початку експерименту. Така дія препарату обумовлена інгібуванням зворотного захоплення 5-НТ і ДА, хоча у механізмах його дії переважає інгібування зворотного захоплення НА і 5-НТ [153, 179, 203].

Водночас профілактичне застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням E-38 зменшувало прояви експериментальної депресії, а саме: попереджало розвиток блефароптозу, пози

«горба», пілоерекції і збільшувало рухову активність протягом усіх трьох термінів спостереження.

Таким чином, виявлена подібність ефектів сполуки E-38 і референс-препарату опосередковано підтверджують наявність у спектрі нейрофармакологічної активності речовини стимулювального впливу на норадренергічну і серотонінергічну нейротрансмісію.

Іншою фармакологічною моделлю для відтворення депресивноподібного стану є клонідинова депресія [197]. На тлі уведення клонідину в експериментальних щурів виникали симптоми, що характеризуються порушеннями емоційно-поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» і відмічаються такі порушення протягом, щонайменше 24 години. Депресивний стан на тлі клонідину, обумовлений стимулюванням пресинаптичних α_2 -адренорецепторів, зменшенням синаптичної стимуляції за рахунок обмеження викиду НА і симпатоміметичними властивостями

Профілактичне застосування сполуки E-38 ефективно попереджало негативні зміни емоційно-поведінкових реакцій, що викликав клонідин. Позитивна дія речовини проявлялась нормалізацією часу латентного періоду першого переміщення, попередженням порушення вертикальної і горизонтальної активності та кількості виходів до центру відкритого поля. Крім цього похідне 2-оксоіндоліну підтримувало емоційну сферу тварин протягом усього терміну моделювання клонідинової депресії. Слід відзначити, що за своєю антидепресивною дією речовина не поступалася іміпраміну.

Враховуючи позитивний вплив сполуки на тлі клонідину, і вочевидь виявлена тимоаналептична активність може бути пов'язана з антагонізмом до центрального α_2 -адреноміметика та підсиленням адренергічної нейротрансмісії у ділянці префронтальної кори головного мозку і/або гальмуванням зворотного захоплення норадреналіну. Оскільки такі препарати, як міртазапін, міансерін і луразидон, а також сполуки, що активно досліджуються, виявляють виражену антидепресивну дію і частково вона обумовлена центральним α_2 -адреноблокувальним впливом [201].

Базуючись на даних отриманих у поведінкових і фармакологічних моделях депресії постає питання про участь основних нейромедіаторних систем у реалізації антидепресивної дії сполуки E-38.

Участь дофамінергічної нейромедіаторної системи у нейротропних ефектах похідного 2-оксоіндоліну проводили шляхом оцінки його дії на фоні агоніста постсинаптичних дофамінових рецепторів апоморфіна й попередника нейромедіатора L-3,4-діоксифенілаланіну (L-ДОФА). Слід відзначити, що гіпотермічний ефект агоніста постсинаптичних D₁-, D₂-рецепторів апоморфіну має інший механізм розвитку, ніж у резерпіну і тому дає змогу розмежувати антидепресанти різних груп за механізмом дії. Цей тест використовується для скринінгової оцінки нейролептиків і антидепресантів. При цьому гіпотермічна дія малих доз апоморфіну знижується після уведення нейролептиків, тоді як антидепресанти зменшують гіпотермію викликану великими дозами апоморфіну. Профілактичне уведення антидепресантів не інгібіторів MAO зменшують гіпотермічний ефект апоморфіну і посилюють стереотипну поведінку (принюхування, лизання і гризіння у тесті «паперова підлога»), рухову активність й агресивність [131].

Апоморфінову стереотипію здатні потенціювати ІЗЗНД, але її не викликають селективні ІЗЗС, що може свідчити про негативну модуляцію гіпоталамічних дофамінових рецепторів норадренергічною нейротрансмісією [226].

На тлі уведення агоніста дофамінових рецепторів речовина E-38 скорочувала час латентного періоду початку стереотипії, підвищувала її вираженість і тривалість, а також попереджала розвиток гіпотермії. Отримані результати свідчать що сполука стимулювала безпосередньо, або опосередковано дофамінергічну нейротрансмісію, оскільки виявляла дію синергічну з апоморфіном. Наші припущення підтверджуються результатами інших досліджень, у яких препарати з відомими механізмами дії виявляють подібний вплив на ефекти апоморфіну [10, 226].

Базуючись на отриманих даних можна припустити, що сполука Е-38 виявляє активуючу дію на дофамінегічні/норадренергічні нейромедіаторні системи, що вочевидь обумовлено посиленням вивільнення відповідних медіаторів і/або гальмуванням їх зворотного захоплення.

Для виявлення препаратів у спектрі антидепресивної дії яких присутня здатність інгібувати MAO застосовують тест з уведенням 100 мг/кг попередника дофаміну L-3,4-ДОФА [131]. При уведенні простого ефіру 2-оксоіндоліну спостерігалось потенціювання ефектів малих доз L-3,4-ДОФА, посилювався екзофтальм, пілоерекція, гіперсалівація та підвищувалась ректальна температура. Ці ефекти обумовлені підвищенням накопиченням дофаміну в ЦНС і подальшим збудженням вегетативної нервової системи, що вочевидь первісно пов'язано з інгібуванням MAO. Ефекти у сполуки Е-38 на фоні малих доз попередника дофаміну були більш виражені у порівнянні з іміпраміном й вірогідно не відрізнялись від ефектів L-3,4-ДОФА у дозі 500 мг/кг. Це свідчить, що речовина проявляла більш виражену дію на фермент метаболізму катехоламінів у порівнянні з референс-препаратом.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури, де показано, що біологічно активні похідних індолів є ендogenousними інгібіторами MAO й останнім часом активно досліджуються [32, 135]. Також серед інгібіторів MAO є препарати, що використовуються в якості антидепресантів, тимолептична дія яких може поєднуватись з психостимулювальною і виявляє регулювальний вплив на ЦНС [281].

У результаті оцінки впливу сполуки Е-38 на серотонінергічну нейротрансмісію з використанням 5-окситриптофану встановлено, що вона суттєво посилювала нейротропні ефекти малих доз 5-окситриптофану. Це проявлялось збільшенням кількості кивань головою і вираженості тремору голови і тулуба експериментальних тварин протягом усього періоду спостереження. Отримані результати вказують, що речовина підсилювала моноамінергічні процеси у ЦНС. Вочевидь такі зміни поведінки на фоні уведення попередника 5-НТ і похідного 2-оксоіндоліну обумовлені

інгібуванням сполукою MAO і стимуляцією серотонінергічних структур головного мозку.

Водночас з потенціюванням ефектів малих доз 5-окситриптофану сполука E-38 зменшувала прояви феномену струшування головою при застосуванні великих доз попередника серотоніну і за активністю не поступалася препарату порівняння іміпраміну.

Отже, для речовини E-38 характерна серотонінотропна дія, яка може бути, зумовлена блокадою серотонінових рецепторів і/або зворотного захоплення моноамінів. Поряд з цим сполука, підсилювала ефекти малих доз 5-окситриптофану, тобто поєднувала здатність інгібувати моноаміноксидазу і, тим самим, модифікувати серотонінергічну нейротрансмісію.

У попередніх дослідженнях доведена участь моноамінергічних, зокрема серотонінергічних структур, у нейротропній активності речовини. Тому, на наступному етапі аналізували участь холінергічної нейромедіаторної системи у реалізації психотропної дії етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти. Мускаринові рецептори, зокрема M₂-холінорецептори мають велике значення у розвитку психічної патології [196].

Отримані результати свідчать, що сполука, вірогідно, пролонгувала тривалість латентного періоду розвитку тремору, зменшувала загальну тривалість тремору та попереджала зниження ректальної температури на тлі уведення центрального M-холіноміметика ареколіну, тобто виявляла центральну холіноблокувальну активність. Спрямованість дії у похідного 2-оксоіндоліну подібна до такої у іміпраміну, але менш виражена. Слід відзначити, що речовина E-38 аналогічно впливала на показники нікотинного тремору, хоча препарат порівнянні на цьому фоні ефективності не виявляв. При аналізі холіноміметичних властивостей сполуки постає питання, яким чином вона, впливаючи на серотонінергічну систему, модулює холінергічну.

Доведено, що блокування 5-HT_{1A}-рецепторів у корі головного мозку і гіпокампі тварин сприяло підвищенню вивільнення ацетилхоліну, що

опосередковано участю інтернейронів [297]. Також показано, що 5-НТ_{1A}-рецептори і пресинаптичні 5-НТ_{1B}- і 5-НТ_{1D}-рецептори у ссавців монотонно інгібують холінергічні нейрони, а стимуляція 5-НТ₃-рецепторів знижує вивільнення ацетилхоліну [261]. Поряд зі зазначеною дією, активація 5-НТ_{2A}- і 5-НТ_{2C}-рецепторів підвищує вивільнення ацетилхоліну в різних ділянках головного мозку [206]. При цьому блокування похідним 2-оксоіндоліну підгрупи 5-НТ₂-рецепторів обумовлюватиме центральну антихолінергічну дію. Проаналізовані механізми взаємозв'язку рецепторних систем ЦНС є непрямими і можуть відбуватися шляхом залученням глутаматергічних нейронів ЦНС.

Хоча серотонінергічна система здатна модулювати функцію холінергічних нейронів, ці ефекти залежать і від безпосередньої стимуляції рецепторів і їх локалізації, в результаті чого регуляція становиться надзвичайно складною. Враховуючи, що холінергічна система ЦНС відіграє суттєве значення у розвитку депресивних розладів, наявність прямих або опосередкованих холіноблокувальних властивостей у похідного 2-оксоіндоліну позитивно доповнює рецепторний спектр центральної нейротропної активності речовини.

Вивчення механізмів антидепресивної дії похідного 2-оксоіндоліну було б неповним без з'ясування його впливу на функціонування ГАМК-іонофор-рецепторного комплексу ЦНС.

При вивченні впливу сполуки Е-38 на тлі коразолових судом не було виявлено статистично значимих змін латентного періоду, кількості та інтенсивності судомних нападів та летальності тварин. Поряд з цим речовина зменшувала тривалість коразолового судомного синдрому.

Аналіз дії похідного 2-оксоіндоліну показав, що воно достовірно не впливало на досліджувані параметри конвульсивного пікротоксинового синдрому. Сполука не впливала на латентний період розвитку судом, їх тривалість, вираженість, кількість судомних нападів та не попереджала загибель експериментальних тварин.

Таким чином, сполука E-38 не впливала на судомний синдром, викликаний ГАМК-міметиками коразолом і пікротоксином. Це дає можливість говорити про відсутність взаємодії даної сполуки з субодиницями ГАМК_A-рецепторного комплексу і свідчать про відсутність проконвульсивної активності у досліджуваної сполуки, яка характерна для більшості антидепресантів, що значно обмежує їх використання [55].

У наступній серії дослідів поглиблено вивчали антидепресивну дію сполуки E-38. Провідні науковці світу вказують на достатньо високу валідність моделей депресивноподібних станів, що пов'язані з дією тривалих виснажуючих стресорів [46, 141, 185, 220, 246, 295].

Після моделювання ХПС на протязі 8 тижнів у щурів сформувався депресивноподібний стан, що проявлявся зовнішніми, поведінковими і нейрогормональними ознаками патології.

Виявлене забруднення шерстяного покриву у динаміці перебігу ХПС свідчить про формування депресивного стану і свідчить про зменшенням зацікавленості і емоційності тварин. За цих умов порушувались кількісні і якісні показники, що відображали вживання розчину сахарози. За даними літератури, низький показник вживання сахарози і відсутність надання переваги вживанню сахарози, вочевидь асоційовані з явищами ангедонії (відмова від задоволення), як одного з провідних ознак депресії [76]. Смакова чутливість (раніше вважалась сталим параметром) може коливатися при змінах настрою [161]. Зменшення кількості вживання сахарози свідчить про розвиток аверсії (або про зниження чутливості до запаху і смаку сахарози). Схожі симптоми, що спостерігаються у людей хворих на депресію. Відомо, що при депресії хворих можуть пригнічуватись або порушуватись процеси сприйняття запаху і смаку [223, 252].

Профілактично-лікувальний вплив простого ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти сприяв покращенню стану шерстяного покриву і підвищував рівень догляду за зовнішнім виглядом тварин під час моделювання ХПС. Результати свідчать, що сполука зменшувала прояви депресивного стану і

ефективно корегувала емоційний профіль поведінки тварин. Аналогічні антиангедонічні властивості виявляють інші антидепресанти [30, 87, 132, 133]. При цьому речовина вірогідно збільшувала показники вживання сахарози протягом усього періоду перебігу експериментальної патології, на відміну від референс-препарату, що виявляв ефективність лише протягом першої половини відтворення ХПС.

Твердження, що ангедонія є основним симптомом депресії, зазвичай розуміють у широкому сенсі, тобто як відсутність зацікавленості до позитивного підкріплення у різних ситуаціях. На фоні формування депресивноподібного стану такі смакові зміни проявляється індивідуально і можуть залежати від конкретної ситуації. Тому ефективність потенційного антидепресанта, що корегує знижене споживання сахарози у тварин потрібно розглядати разом з іншими паттернами, що характеризують психоемоційні розлади специфічні для депресії, зокрема виявленням ефективності при відновленні поведінкових реакцій тварин у тесті Порсолта.

При введенні сполуки Е-38 на фоні формування депресивноподібного стану встановлено, що вона позитивно впливала на показники «депресивності» у тесті Порсолта і при тривалому застосуванні не виникало зниження ефективності, на відміну від іміпраміну.

Основні механізми розвитку депресії пов'язані з складною дисрегуляцією моноамінергічних нейромедіаторних систем головного мозку. Тому, у крові визначали вміст моноамінів, що можна вважати віддзеркаленням стану цих медіаторних ланок у тканинах головного мозку.

У результаті проведених досліджень встановлено, що іміпрамін підвищував вміст адреналіну, норадреналіну і серотоніну в крові. Оскільки їх рівень у крові достовірно відображає їх кількість у ЦНС, тому можна стверджувати, що препарат не вибірково інгібував нейрональне захоплення моноамінів і підвищував їх кількість у головному мозку [140, 156]. Щодо похідного 2-оксоіндоліну слід відзначити, що сполука не має структурної спорідненості з іміпраміном, проте виявляє подібну дію на обмін церебральних

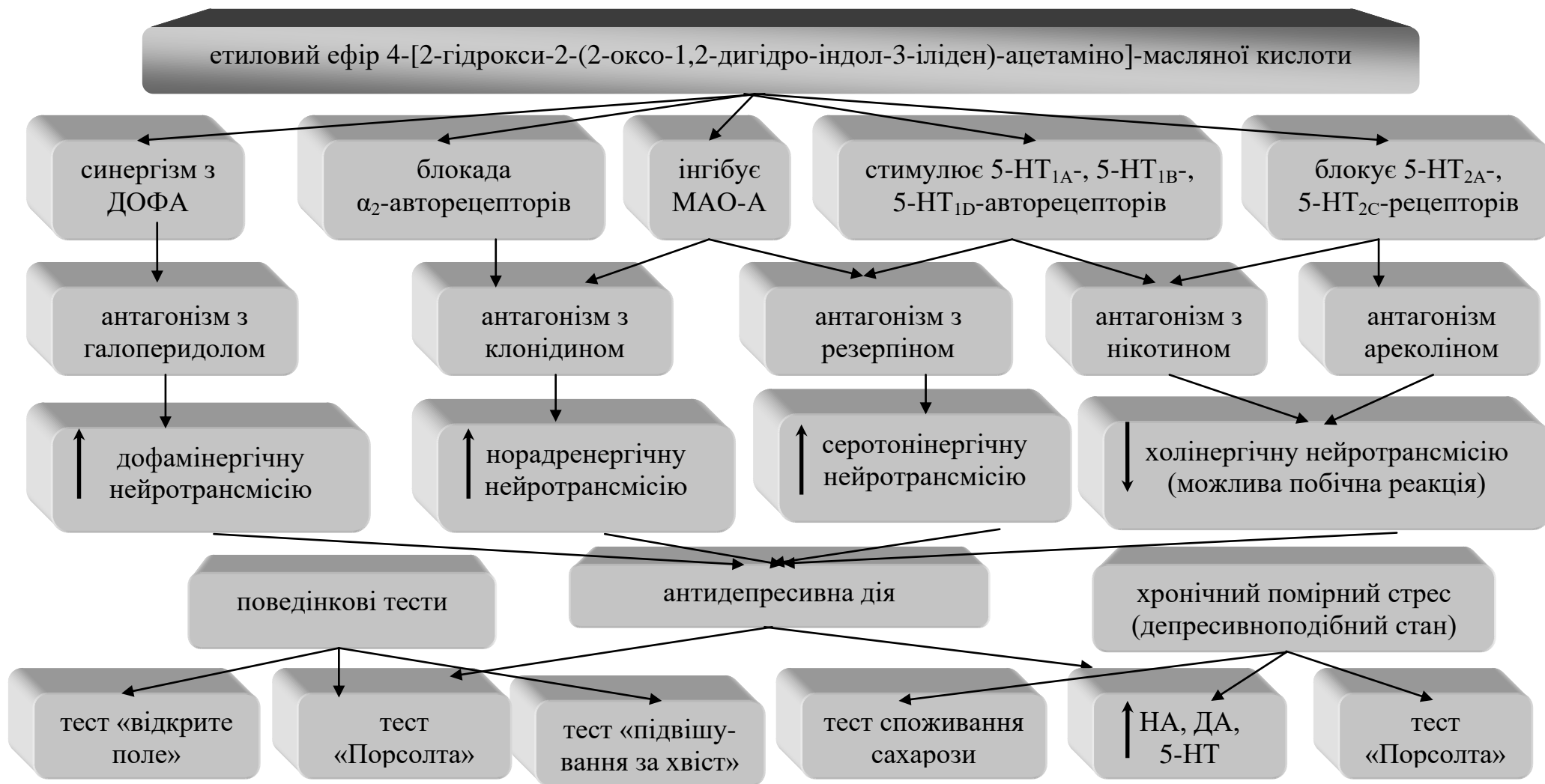
моноамінів. Це може, свідчити про різні механізми впливу референс-препарату і сполуки E-38 на процеси нормалізації вмісту моноамінів.

Тому, можливий механізм активуючої дії етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти на норадренергічну, дофамінергічну і серотонінергічну нейротрансмісії. Активуюча дія сполуки може бути обумовлена стимуляцією вивільнення відповідних моноамінів, а також блокадою α_2 -адренергічних авторецепторів. При цьому посилення серотонінергічної передачі відбувається за участю двох синергічних процесів – блокади α_2 -адренергічних гетерорецепторів, що містяться на терміналях серотонінергічних нейронів і підвищення 5-НТ₁-медіаторної трансмісії.

Також можливим механізмом підвищення рівня НА, ДА і 5-НТ при застосуванні сполуки виступає вибіркова блокада моноаміноксидази і попередження виснаження функції моноамінергічних структур у організмі тварин при хронічному помірному стресі. Такі припущення підтверджуються результатами власних досліджень, у яких встановлено, що речовина E-38 зменшувала активність MAO-A в сироватці крові, тканині печінки і головного мозку [303]. Отримані результати узгоджуються з відомостями, що інші біологічно активні похідні індолів є ендogenousними інгібіторами MAO, а також здатністю похідного 2-оксоіндоліну протидіяти депресогенному впливу на ЦНС на фоні уведення фармакологічних засобів [269].

На основі експериментальних досліджень і клінічної практики серед провідних критеріїв потенційних антидепресантів виділяють їх вплив на моноамінергічні системи головного мозку. Дані отримані при клінічному застосуванні новітніх антидепресантів, у механізмі дії яких поєднуються стимулювальний вплив на декілька нейромедіаторних систем і активність ферментів метаболізму моноамінів за ефективністю не поступаються класичним трициклічним антидепресантам та виявляють значно меншу кількість побічних реакцій і краще переносяться.

Вочевидь, в основі виявленої високої антидепресивної ефективності похідного-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при депресії знаходиться комплексний вплив переважно на норадренергічну, дофамінергічну і серотонінергічну нейромедіаторні системи головного мозку та специфічні рецепторні механізми дії (рис. 1). Виявлений комплексний вплив може бути передумовою достатньо високої антидепресивної активності сполуки. Більш швидкий розвиток ефектів і порівняно низька токсичність. Вочевидь, такі особливості обумовлюють кращу переносимість й ефективність сполуки у порівнянні з класичними антидепресивними засобами.



НА-норадреналін ДА-дофамін 5-НТ- серотонін MAO-A-моноаміноксидаза А - ↑ підвищує - ↓ знижує

Рис. 1. Профіль психотропної активності та можливі механізми антидепресивної дії етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (схема).

Отримані результати дозволяють стверджувати, що зміни вмісту нейромедіаторів, виявлені у щурів після відтворення ХПС, задіяні у розвитку емоційно-поведінкових порушень, що спостерігалися у тварин і є основою ланцюга депресивноподібних розладів, а рецепторна і метаболічна модуляція моноамінергічної системи компенсує виявлені порушення.

Слід відзначити, що вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти на моноамінергічні нейромедіаторні ланки залежить від вихідного стану організму. Особливо виражена дія сполуки на фоні змодельованої патології, зумовленої ХПС. У той час, як застосування похідного 2-оксоіндоліну інтактним тваринам суттєво не впливало на вміст моноамінів у організмі. Наші результати доповнюються даними отриманими іншими авторами, стосовно впливу похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на рівень ключових нейромедіаторів у інтактних мишей [36, 50, 149].

Таким чином, при вивченні можливих механізмів антидепресивної дії похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, з умовною назвою E-38, було продемонстровано його позитивний вплив на основні ланки патогенезу експериментальних депресивноподібних станів. Це дозволяє розглядати дану речовину як основу для створення засобу для лікування депресії й рекомендувати його в якості базової сполуки для виготовлення на її основі ефективного і безпечного засобу для профілактики й лікування депресивних розладів.

ВИСНОВКИ

На депресивні розлади протягом життя страждає 7-25% людей, з віком частота суттєво зростає і за оцінками ВООЗ до 2025-2030 рр. смертність від депресії вийде на 1-е місце в світі. Наявні лікарські засоби не вирішують проблему лікування цієї патології, тому необхідно вести вивчення і впровадження кардинально нових груп лікарських засобів, до яких належать похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що виявляють виражені антигіпоксичні, антиоксидантні, стреспротекторні, анксиолітичні, церебропротекторні та ноотропні властивості. Виявлений широкий потенціал нейропсихотропної активності є передумовою пошуку серед них ефективного антидепресанта.

У дисертації наведено нове вирішення актуального наукового завдання нейрофармакології, що полягає у теоретичному й експериментальному обґрунтуванні доцільності пошуку в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти сполук з антидепресивною активністю та визначення їх можливих механізмів дії.

1. Серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у нейроетологічних тестах виявлена сполука етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (шифр Е-38), що зменшує прояви депресії при одноразовому уведенні, тривалістю щонайменше 24 год. Це підтверджується у тесті Порсолта збільшенням латентного періоду першої іммобільності через 1 і 24 год ($p < 0,001$), зменшенням загального часу іммобільності ($p < 0,001$) і у тесті «підвішування за хвіст» – зменшенням латентного періоду підняття кінчика морди у ($p < 0,01$). У тесті «відкрите поле» сполука Е-38 виявляє вірогідний стимулювальний вплив. Середньоєфективна доза сполуки при внутрішньоочеревинному введенні у щурів становить $11,9 \pm 2,1$ мг/кг, що в 2,1 разу нижче за таку іміпраміну.

2. За класифікацією токсичності К.К. Сидорова (1973) сполука Е-38 при внутрішньоочеревинному введенні мишам належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності), а при введенні щурам – до практично нетоксичних

речовин (V клас токсичності). Значення терапевтичного індексу сполуки E-38 перевищує препарат порівняння іміпрамін у 20,6 разу.

3. Сполука E-38 у дозі 12 мг/кг на тлі нейрофармакологічних моделей депресії, викликаних препаратами, що пригнічують ЦНС, виявляє антидепресивну дію: на 30-240 хв зменшує тривалість у 1,4-1,6 разу ($p < 0,02 - 0,001$) і 60-240 хв вираженість на у 1,3-1,7 разу ($p < 0,05 - 0,01$) галоперидолової каталепсії, на 240 хв за активністю перевищує препарат порівняння іміпрамін у 1,6 разу ($p < 0,01$); зменшує прояви експериментальної резерпінової депресії, що виявляється через 3, 12 і 24 год збільшенням рухової активності у 1,8-2,2 разу ($p < 0,01 - 0,001$) від початку експерименту та профілактикою розвитку блефароптозу, пози «горба» і пілоерекції. При цьому сполука через 1 і 24 год попереджає викликані клонідином розлади поведінки у тесті «відкрите поле», що підтверджується зменшенням часу латентного періоду першого переміщення у 5,6 і 7,2 разу ($p < 0,001$) порівняно з контрольною патологією і у 4,8 і 2,0 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$), вірогідним збільшенням кількості вертикальних вставань, виходів до центру та перетнутих квадратів, а також підтриманням емоційної сфери тварин протягом 24 год.

4. Сполука E-38 посилює дофамінергічні процеси. Про це свідчить зменшення часу початку стереотипії у 1,3 разу ($p < 0,01$), збільшення тривалості стереотипних реакцій у 1,2 разу ($p < 0,001$) і збільшення вираженості стереотипії на 60-120 хв дослідження в 1,3-5,0 разу ($p < 0,05 - 0,001$) у порівнянні з апоморфіном, а також вірогідне попередження апоморфінової гіпотермії. На тлі дії L-ДОФА (100 мг/кг) сполука E-38 через 30, 60 і 90 хв вірогідно посилює екзофтальм, пілоерекцію і гіперсалівацію у 6,8-7,5 разу ($p < 0,001$) та попереджає гіпотермію більш активніше за препарат порівняння іміпрамін. Також речовина посилює «кивковий» синдром викликаний 5-окситриптофаном (50 мг/кг) на відміну від референс-препарату, що свідчить про участь серотонінергічних процесів у механізмі дії.

5. 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-ілден)-ацетаміно]-масляна кислота (12 мг/кг) пригнічує холінергічні ефекти ареколіну та нікотину. Сполука на тлі M-холіноміметика ареколіну (15 мг/кг) та H-холіноміметика нікотину (10

мг/кг) збільшує латентний період настання тремору у 2,7 разу ($p < 0,01$) і 1,2 разу ($p < 0,05$), зменшує тривалість тремору у 3,0 рази ($p < 0,001$) і 1,4 разу ($p < 0,05$) відповідно. Речовина Е-38 не впливає на розвиток, інтенсивність, тривалість судом та летальність тварин при уведенні коразолу і пікротоксину. Це свідчить про відсутність впливу сполуки на ГАМК-ергічні процеси.

6. Сполука Е-38 при профілактично-лікувальному курсовому внутрішньо-шлунковому введенні через 4, 6 і 8 тижнів хронічного помірному стресу редукує прояви депресивного стану: зменшує ступінь забруднення шерстяного покриву щурів, збільшує кількість підходів до поїлки з сахарозою в 1,6-2,4 разу ($p < 0,001$) і кількість випитої сахарози в 1,3-1,9 разу ($p < 0,05 - 0,01$), у тесті Порсолта збільшує латентний період іммобільності в 1,3-1,5 разу ($p < 0,05 - 0,002$) і зменшує загальний час іммобільності в 1,3 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною патологією.

7. Виразна антидепресивна дія сполуки Е-38 при хронічному помірному стресі пов'язана з підвищенням рівня норадреналіну, дофаміну у плазмі крові в 1,4 разу ($p < 0,01$) і збільшенням рівня серотоніну у сироватці крові у 2,0 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною патологією, що пов'язане зі зниженням активності MAO-A у сироватці крові та головному мозку експериментальних тварин. Сполука Е-38 зменшує вміст адреналіну та підвищує вміст дофаміну у плазмі крові в 1,2 разу ($p < 0,05$) порівняно з іміпраміном на тлі хронічного помірному стресу.

8. Отримані результати виступають експериментальним обґрунтуванням подальшого пошуку антидепресивних засобів серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та доводять перспективність і доцільність подальшого поглибленого вивчення сполуки Е-38 з метою розробки на її основі нового антидепресанту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамец И. И. Изменения пластических свойств и метапластичности глутаматергических синапсов головного мозга при депрессии и действии антидепрессантов (обзор литературы и собственных исследований) / И. И. Абрамец, И. В. Комисаров, Д. В. Евдокимов // Журнал академії медичних наук України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 636–654.
2. Абрамец И. И. Нейрофизиологические и нейрохимические аспекты действия антидепрессантов и стабилизаторов настроения / И. И. Абрамец // Нейрофизиология. – 2008. – Т.40, №1. – С. 69–80.
3. Абрамец И. И. Нейрохимические и нейрофизиологические механизмы депрессивного синдрома / И. И. Абрамец // Международный неврологический журнал. – 2012. – №5 (51). – С. 236–246.
4. Аведисова А. С. Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению / А. С. Аведисова // Эндокринология. – 2012. – Т. 4. – С. 64–72.
5. Аведисова А. С. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: ремиссия, предикторы ее формирования и переносимость Вальдоксана (агомелатина) у пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства / А. С. Аведисова, К. В. Захарова, М. П. Марачев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 4–9.
6. Аведисова А. С. Современная классификация антидепрессантов: возможности повышения эффективности и безопасности / А. С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 6–11.
7. Аметов А. С. Новый сбалансированный антидепрессант симбалта (дулоксетин) в лечении болевой формы диабетической нейропатии / А. С. Аметов, И. В. Гурьева // Диабет. Образ жизни. – 2006. – № 1. – С. 14–15.

8. Амон М. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина / М. Амон, П.-А. Буде, Е. Моке // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 11. – С. 77–83.

9. Антидепресивна ефективність сумісної дії нормазидола і пірацетаму / К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан, Д. М. Макаренко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1/2 (14–15). – С.17–20.

10. Антидепресивна і нейролептична дія нових нітрогеновмісних похідних ізофлавонів / І. С. Безверха, Т. М. Пантелеймонова, М. У. Заїка [та ін.] // Пробл. старения и долголетия. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 145–155.

11. Арушанян Э. Б. Антидепрессанты / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь, 2002. – 331 с.

12. Арушанян Э. Б. Мелатонинергический антидепрессант вальдоксант / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 7. – С. 41–45.

13. Бажин А. А. Справочник по психофармакологии / А. А. Бажин. – СПб. : СпецЛит, 2009. – 64 с.

14. Березнякова М. Є. Визначення ефективної дози і гострої токсичності хінолінетану / М. Є. Березнякова, А. О. Нікитенко // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 49–50.

15. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности / И. В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32–34.

16. Березовская И. В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях / И. В. Березовская // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5 (104). – С. 17–22.

17. Биоскрининг. Лекарственные средства / [Стефанов А. В., Бухтиярова Т. А., Громов Л. А., Соловьев А. И.]. – К. : Авицена. – 1998. – 250 с.

18. Бішко О. Гістамін і блокатори гістамінових рецепторів. Структурні та функціональні аспекти / О. Бішко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип. 60. – С. 40–57.

19. Быков Ю. В. Резистентные к терапии депрессии / Ю. В. Быков. – Ставрополь, 2009. – 77 с.

20. Боженко Н. Л. Фітокорекція психоемоційних розладів у хворих у постінсультний період / Н. Л. Боженко // Ліки України. – 2011. – № 4 (150). – С. 86–89.

21. Бурчинский С. Г. Депрессии в терапевтической практике: критерии выбора антидепрессанта / С. Г. Бурчинский // Мистецтво лікування. – 2012. – № 8 (94). – С. 15–18.

22. Бурчинский С. Г. Мелатонин и его возможности в неврологической практике / С. Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 1 (74). – С. 112–117.

23. Бурчинский С. Г. Постинсультная депрессия: проблема выбора препарата-антидепрессанта / С. Г. Бурчинский // Ліки України. – 2012. – №1 (157). – С. 54–58.

24. Бурчинский С. Г. Проблема фармакорезистентности при лечении антидепрессантами и возможности ее преодоления / С. Г. Бурчинский // Клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 14, № 1 (50). – С. 7–10.

25. Бурчинский С. Г. Селективные ингибиторы серотонина: выбор невролога / С. Г. Бурчинский // НейроNews. – 2015. – № 2 (66). – С. 5–560.

26. Бурчинский С.Г. Депрессивные и дистимические расстройства при психосоматической патологии и пути их фармакологической коррекции / С.Г. Бурчинский // Практикуючий лікар. – 2015. – №2. – С. 51–56.

27. Вереитинова В. П. Побочное действие антидепрессантов / В. П. Вереитинова, О. А. Тарасенко // Провизор. – 2003. – Т. 14. – С. 10–14.

28. Веселовский А. В. Компьютерное моделирование моноаминооксидазы / А. В. Веселовский, А. С. Иванов, А. Е. Медведев // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, вып. 2. – С. 265–271.

29. Взаимодействие моноамин- и глутаматергической систем мозга при галлюцинаторном и депрессивном синдромах(обзор литературы и собственных исследований) / В. Н. Ельский, И. И. Абрамец, Д. В. Евдокимов [и др.] // «Журнал НАМН України». – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 281–291.

30. Виноградова Е. П. Активная стратегия поведения как фактор риска депрессивноподобных нарушений после хронического умеренного стресса / Е. П. Виноградова, В. В. Немец, Д. А. Жуков // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – Т.63, № 5. – С. 589–596.

31. Влияние амитриптилина, флуоксетина и тианептина на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс / В. С. Кудрин, В. М. Мосин, П. М. Клонд [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 7–10.

32. Влияние окисленных индолов на активность моноаминоксидаз митохондрий мозга крысы / М. Краумель, М-К. Торнейр, А. Кейн [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2002. – Т. 48, вып. 2. – С. 123–129.

33. Волошина О. Н. Метод определения активности тромбоцитарной моноаминоксидазы / О. Н. Волошина, Т. А. Москвитина // Лабораторное дело. – 1985. – № 5. – С. 289–291.

34. Волошин П. В. Стратегія охорони психічного здоров'я населення України: сучасні можливості та перешкоди / П. В. Волошин, Н. О. Марута // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 1(82). – С. 5–11.

35. Вороніна Ю. В. Експериментальне визначення ефективної дози, гострої токсичності та загальнотоксичної дії хінокарбу / Ю. В. Вороніна, О. І. Набока, Л. В. Галузінська // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 5/6 (22–23). – С. 32–37.

36. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової 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.

37. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на рівень моноамінів у головному мозку мишей / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник [та ін.] // Вісник Фармації. – 2008. – № 1 (53). – С. 76–78.
38. Гайдук А. В. Фармакологія антидепрессантов / А. В. Гайдук, Н. А. Бизунок // Лечебное дело. – Лечебное дело. – 2012. – № 1 (23). – С. 69–77.
39. Гамма Т. В. Сравнительный анализ эффектов 2,3,4,5-3-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепинона-2 и фармпрепарата диазепам / Т. В. Гамма, И. И. Коренюк // Уч. зап. Тавр. нац. ун-та им. В. И. Вернадского. – Сер. биология, химия. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 53–58.
40. Гельман В. Я. Медицинская информатика : практикум / В. Я. Гельман – СПб, 2001. – 480 с.
41. Гетерогенность болевой диабетической полинейропатии и дифференцированный подход к ее лечению / О. Е. Хуторная, В. Б. Бреговский, А. Г. Демина [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 62–66.
42. Головачева В. А. Как помочь пациентам с хронической ежедневной головной болью? / В. А. Головачева, В.А. Парфенов // Фарматека. – 2015.– № 7 (300). – С. 28–32.
43. Громов Л. А. Развитие толерантности к действию антидепрессантов при их длительном введении / Л. А. Громов, К. А. Черноштан, А. П. Ворожбыт // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2012. – № 1 (21). – С. 52–59.
44. Грицай А. В. Применение агомелатина в терапии пациентов с депрессивным расстройством и коморбидной хронической головной болью напряжения / А. В. Грицай // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип.4 (85) – С. 112–115.
45. Депрессивный синдром и его коррекция в структуре острых и хронических нарушений мозгового кровообращения / В. Я. Яворская, О. Б. Бондарь, С. В. Мозговая [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 2 (64). – С. 59–63.
46. Депрессивное состояние у крыс при хроническом комбинированном стрессе, вызванном сочетанием разномодальных стрессоров / И. Н. Тюренков, В.

В. Багметова, Ю. В. Чернышева [и др.] // Российский физиологический журнал. – 2013. – Т. 99, № 9. – С. 1045–1056.

47. Депрессия у подростков (клинико-возрастной, нейрокогнитивный, генетический аспекты) / Э.А. Михайлова, Т.Ю. Проскурина, Н.В. Багацкая [та ін.] // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 2 (83). – С. 75–78.

48. Динаміка психічного здоров'я населення України в період 2008-2012 рр. та перспективи розвитку психіатричної допомоги країни / І. Я. Пінчук, Р. М. Богачев, М. К. Хобзей [та ін.] // Архів психіатрії. – 2013. – № 1 (72). – С. 11–17.

49. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомєнд. / [Літвінова Н. В., Філоненко-Патрушева М. А., Французова С. Б. та ін.] ; за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авицена, 2001. – 528 с.

50. Доклінічне вивчення антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолініліден-3-оцтової кислоти / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник, В. В. Болотов // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 6(128). – С. 28–30.

51. Дофамин-зависимый характер депрессивноподобного поведения у крыс линии WAG/Rij с генетической absence-эпилепсией / К. Ю. Саркисова, М. А. Куликов, И. С. Мидзяковская [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 2007. – Т. 57, № 1. – С. 91–102.

52. Дробижев М. Ю. Антидепрессанты первых поколений в современной терапии депрессии / М. Ю. Дробижев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 12. – С. 32–38.

53. Дробижев М. Ю. Как использовать миртазипин в клинической практике? / М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, вып. 3. – С. 60–65.

54. Дробижев М. Ю. Пароксетин: высокая частота назначений / М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, вып. 3. – С. 55–59.

55. Дроговоз С. М. Антидепрессанты в фокусе лекарственной токсикологии / С. М. Дроговоз, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шейман // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 2 (57). – С. 90–94.

56. Евсегнеев Р. А. Тианептин – полтора десятилетия использования белорусскими психиатрами. Некоторые итоги / Р. А. Евсегнеев // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – № 2 (8). – С. 105–112.

57. Експериментальне дослідження півкульної асиметрії антидепресивних ефектів амітриптиліну / Л. О. Громов, Л. Г. Гончар-Чердаклі, А. П. Ворожбит [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 1 (42). – С. 19–23.

58. Жупанова Д. А. Клинические особенности медикаментозного комплайенса у пациентов с депрессивным эпизодом / Д. А. Жупанова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 1 (82). – С. 132–136.

59. Заморський І. І. Агоністи та антагоністи серотоніноих рецепторів: реалії та перспективи клінічного застосування / І. І. Заморський, О. Г. Резніков // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 429–445.

60. Захаров В. В. Депрессия в позднем возрасте / В. В. Захаров // Фарматека. – 2016. – № 7. – С. 6–13.

61. Иванов С. В. Депрессия и сердечно-сосудистая патология / С. В. Иванов // Кардиология. – 2009. – № 7/8. – С. 115–120.

62. Иванец Н. Н. Клинико-психопатологические особенности депрессивных расстройств, осложненных алкоголизмом / Н. Н. Иванец, О. В. Лавриненко, Т. Н. Максимова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2016. – № 18 (2). – С. 11–14.

63. Иззати-Заде К. Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К. Ф. Иззати-Заде, А. В. Баша, Н. Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова – 2004. – Т. 104, № 9. – С. 62–70.

64. Изучение антидепрессивной активности и профиля безопасности новых производных тиаган1,1диоксида / О. А. Иванова, И. Л. Никитина, Р. А. Габидуллин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1, вып. 1. – С. 127–131.

65. Калуев А. В. Груминг и стресс / А. В. Калуев.– Москва: Авикс, 2002. – 161 с.
66. Калуев А. В. О роли ГАМК в тревоге и депрессии / А. В. Калуев, Д. Натт // Экспериментальн. и клинич. фармакол. – 2005. – Т. 67, № 4. – С. 71–76.
67. Калуев А. В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза / А. В. Калуев // Нейронауки. – 2006. – № 1 (3). – С. 34–56.
68. Калуев А. В. Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии - нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология / А. В. Калуев // Нейронауки. – 2006. – № 2 (4). – С. 29–41.
69. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение / А. В. Калуев. – Киев: Энигма, 1998. – 92 с.
70. Каркищенко Н. Н. Альтернативы биомедицины. Том. 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования / Н. Н. Каркищенко. – М. : Изд-во ВПК, 2007. – 320 с.
71. Кеннеди С. Ограничения современной терапии антидепрессантами / С. Кеннеди // Журнал неврологи и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 12. – С. 87–93.
72. Кирилюк С. С. Депрессивний розлад: статика та динаміка внутрішньої картини депресивного страждання (літературний огляд) / С. С. Кирилюк // Ліки України плюс. – 2015. – №4 (25). – С. 37–39.
73. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (велаксин) при лечение умеренной и тяжелой депрессии / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, А. В. Городничев [и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 58–63.
74. Коаксильная зависимость: интегрированный подход к купированию синдрома отмены / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев, В. В. Шаповалов (мл.) [и др.] // Междунар. мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 20–24.
75. Коваленко И. Л. Эффекты однократного и хронического введения флуоксетина у тревожно-депрессивных самцов и самок мышей / И. Л. Коваленко,

Д. Ф. Августинович, Т. Г. Толстикова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 12. – С. 1401–1412.

76. Козловская М. М. Влияние гептапептида селанка на депрессию поведения высоко и низкотревожных мышей balb/c и c57bl/6 и крыс с наследуемой депрессивностью поведения wag/tij / М. М. Козловская, К. Ю. Саркисова, И. И. Козловский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Том 5, вып. 3. – С. 989–996.

77. Козловский В. Л. Исследование развития толерантности к имипрамину и перспективы ее преодоления тианептином / В. Л. Козловский, О. Г. Кенунен // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – № 5. – С. 10–14.

78. Козловский В. Л. Оценка влияния галоперидола на изменение реакции развития спонтанной каталепсии при субхроническом введении агонистов и антагонистов дофаминергической передачи / Козловский В. Л. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 3. – С. 75–80.

79. Козловский В. Л. Лекарственная резистентность в психиатрии - проблема патофизиологии или фармакологии? / В. Л. Козловский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 1. – С. 85–89.

80. Козловский В. Л. Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередным введением фенамина и галоперидола / В. Л. Козловский, И. В. Прахье // Нейронауки. – 2006. – № 2 (4). – С. 13–17.

81. Козловский, В. Л. Экспериментальное изучение действия циталопрама, оланзапина и их комбинации в тестах, отражающих "антипсихотическую", "антидепрессивную" и "анксиолитическую" активность / В. Л. Козловский, О. Г. Кенунен, А. В. Храброва // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 3. – С. 6–11.

82. Комиссаров И. В. Роль моноаминергического компонента в антидепрессивном эффекте неконкурентных антагонистов N-метил-D-аспартата / И. В. Комиссаров, Ю. В. Кидин // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 583–591.

83. Комплексна психотерапія тривожної депресії / Т. В. Панько, В. Ю. Федченко, Г. Ю. Каленська [та ін.] // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 3 (80). – С. 92–97.

84. Костюкова Е. Г. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов / Е. Г. Костюкова, С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 2–10.

85. Кочетков Я. А. Мелатонин и депрессия / Я. А. Кочетков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 6. – С. 79–83.

86. Краснова П. Отражение проблем суицидов и суицидального поведения на 22-м Европейском конгрессе психиатров / П. Краснова, М. Денисенко // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, №10-11. – С. 51–54.

87. Куликов А. В. Ethostudio – новый инструмент для точного и объективного фенотипирования признаков в генетике поведения / А. В. Куликов, В. А. Куликов // Вестник ВОГиС. – 2009. – Том 13, № 3. – С. 543–553.

88. Кутова Н. В. Порівняльний аналіз депресивних і тривожних станів у пацієнтів з хронічним панкреатитом біліарної та алкогольної етіології / Н. В. Кутова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 2 (83). – С. 56–60.

89. Лебедев И. В. Анализ поведения мышей линии c57bl/6 в аренах “открытого поля” разного размера / И. В. Лебедев, М. Г. Плескачева, К. В. Анохин // Журнал высшей нервной деятельности. – 2012. – Т. 62, № 4. – С. 485–496.

90. Левин Л. И. Клинические модели патологии церебральной дофаминергической системы. Ч. II. / Л. И. Левин // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 2. – С. 4–9.

91. Лем Р. В. Расстройства сна и депрессия в аспекте действия антидепрессантов / Р. В. Лем // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова – 2008. – Т. 108, № 12. – С. 75–78.

92. Луценко Р. В. Анксиолитическое действие производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты: компьютерное прогнозирование и экспериментальное подтверждение / Р. В. Луценко, В. Н. Бобырев, Т. А. Девяткина // Казанский

медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 553–560.

93. Луценко Р. В. Антиоксидантні властивості N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при гострому стресі / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 3, № 1 (94). – С. 74–77.

94. Луценко Р. В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на ефекти малих доз L-ДОФА / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17, № 1/2. – С. 70–73.

95. Луценко Р. В. Дослідження анксиолітичної активності N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при моделюванні неконфліктної поведінки в щурів / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 3, № 2 (95). – С. 82–85.

96. Луценко Р. В. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при резерпіновій моделі депресії / Р. В. Луценко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2011. – № 1. – С. 123–125.

97. Мазаева Н. А. Суицидальная активность подростков (по данным зарубежных публикаций) / Н. А. Мазаева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2016. – № 18 (1). – С. 11–19.

98. Максимов В. И. Пароксетин и его место среди препаратов для лечения депрессий и других состояний / В. И. Максимов // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 2. – С. 36–39.

99. Мамчур В. Й. Депресія та біль: деякі питання коморбідності та лікування (огляд) / В. Й. Мамчур, О. В. Хом'як // Морфологія. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 24–34.

100. Маркель А. Л. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста “открытого поля” / А. Л. Маркель, Р. А. Хусаинов // Журнал высшей нервной деятельности. – 1976. – Т. 26, № 6. – С. 13–14.

101. Марута Н. А. Гендерно-обусловленные особенности депрессий с суицидальным поведением (клинико-психопатологический анализ) /

Н. А. Марута, Л. Т. Сновида, Е. С. Чередняков // Актуальні питання клінічної, соціальної та судової психіатрії в Україні : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19-20 квіт. 2012 р., Донецьк : тези доп. // Український вісник психоневрології. – Т. 20, вип. 1 (70). – С. 55.

102. Марута Н. О. Депресивні розлади у мешканців сільської місцевості: клініко-психопатологічна характеристика, діагностика та терапія / Н. О. Марута, Ж. І. Білостоцька // Архів психіатрії. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 14–19.

103. Марута Н. О. Клініко-психопатологічні особливості депресії та їх терапія у осіб похилого віку / Н. О. Марута, Т. В. Панько // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 1 (66). – С. 66–72.

104. Марута Н. А. Клинико-психопатологические особенности рекуррентной депрессии у больных с различной степенью медикаментозного комплаенса / Н. А. Марута, Д. А. Жупанова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 2 (83). – С. 65–70.

105. Марута Н. А. Роль психообразования в комплексном лечении больных с рекуррентным депрессивным расстройством / Н. А. Марута, А. М. Кожина, С. П. Колядко // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 4 (85). – С. 53–57.

106. Марута Н. О. Особливості потребово-емоційної сфери у хворих похилого віку на тривожно-депресивні розлади з суїцидальним ризиком / Н. О. Марута, І. О. Явдак, О. С. Череднякова // Український вісник психоневрології – 2011. – Т. 19, вип. 3 (68). – С. 50–53.

107. Марута Н. О. Суїцидальна поведінка у хворих на тривожні розлади (клініко-психопатологічна характеристика та принципи профілактики) / Н. О. Марута, Ю. В. Ніканорова // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 2 (79) – С. 10–15.

108. Марута Н. О. Клініко-психологічні особливості хворих на депресію з різним рівнем медикаментозного комплаєнсу (діагностика і корекція) / Марута Н. О., Жупанова Д. О. // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип.1 (86). – С. 5–11.

109. Марценковский И. А. Применение тианептина (коаксила) при депрессиях с коморбидной тревожно-фобической симптоматикой / И. А. Марценковский, Я. Б. Бикшаева // *Арх. психіатрії*. – 2005. – Т. 11, № 1 (40). – С. 166–169.

110. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Изд. 15-е. – М. : Новая волна, 2008. – 1206 с.

111. Машковский М. Д. Фармакология антидепрессантов / М. Д. Машковский, Н. И. Андреева, А. И. Полежаева. – М. : Медицина, 1983. – 240 с.

112. Машковский М. Д. Фармакологические основы антидепрессивной активности нового психотропного препарата пиразидола / М. Д. Машковский, Н. И. Андреева // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 1975. – № 3. – С. 430–434.

113. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон ; пер с англ. Е. Н. Живописцевой ; под ред. Бутаева А. С. – М. : Высшая школа, 1991. – 399 с.

114. Михайлов Б. В. Фармакодинамические механизмы терапевтического действия и побочных эффектов антидепрессантов / Б. В. Михайлов // *Український вісник психоневрології*. – 2014. – Т. 22, вип. 2 (79). – С. 103–106.

115. Михеев Ш. Б. Межполушарная асимметрия индивидуального поведения у мышей / Ш. Б. Михеев, П. Д. Шабанов // *Асимметрия*. – 2009. – № 3 (2). – С. 32–40.

116. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / ред. Н. А. Ляпунов [и др.] – К.: Морион, 1999. – С. 508–545.

117. Нейромедіаторні механізми протисудомної дії сполуки AGB31 / О. І. Ємельянова, Л. П. Сироватська, Г. В. Овінова [та ін.] // *Ліки*. – 2007. – № 5/6. – С. 26–29.

118. Ноотропні, антигіпоксичні та церебропротекторні властивості похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 118–123.

119. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / С. Ю. Штриголь, О. О. Стіхарний, С. В. Колісник [та ін.] // Вісник фармації. – 2008. – № 4. – С. 75–77.

120. Побочное действие лекарств (Логика безопасности лекарств) : [учебник-справочник] / С.М. Дроговоз [и др.] ; ред. С.М. Дроговоз. – Х. : СИМ. – 2010. – 480 с.

121. Пошук біологічно активних речовин зі стреспротективною активністю в ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича [та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – №3 (51). – С. 67–69.

122. Приходько В. Ю. Депрессия в терапевтической практике / В. Ю. Приходько, И. Р. Микропуло // Ліки України. – 2011. – № 2 (148). – С. 58–63.

123. Приходько В. Ю. Депрессия: что о ней нужно знать врачу общей практики / В. Ю. Приходько, И. Р. Микропуло // Мистецтво лікування. – 2011. – № 1 (77). – С. 5–10.

124. Прозоровський В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровський, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – №4. – С. 497–502.

125. Рахман Л. В. Взаємозв'язок провідної клініко-психопатологічної симптоматики та особливостей копінг-поведінки у хворих на терапевтично резистентні депресії / Л. В. Рахман, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Том 23, вип. 2 (83). – С. 91–94.

126. Рахман Л. В. Порівняльний аналіз ефективності селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в комплексному лікуванні терапевтично резистентних депресій / Л. В. Рахман // Український вісник психоневрології. – 2015. – Том 23, вип. 1(82). – С. 128–131.

127. Рахман Л. В. Концептуальні чинники розвитку та принципи лікування терапевтично резистентних депресій / Л. В. Рахман // Український вісник

психоневрології. – 2016.– Т. 24, вип. 1 (86). – С. 104–110.

128. Решетовська Н. Є. Медико-соціальний прогноз депресії у підлітків / Н. Є. Решетовська // Український вісник психоневрології. –2016.– Т. 24, вип. 1 (86). – С. 79–81.

129. Романов Д. В. σ_1 -Рецепторы как потенциальная мишень психофармакотерапии / Д. В. Романов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 56–60.

130. Ромасенко Л. В. Применение антидепрессанта венлафаксина (велафакса) при терапии депрессивных нарушений / Л. В. Ромасенко, М. Г. Артюхова, И. М. Пархоменко // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 1. – С. 33–36.

131. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [Верстакова О. Л., Арзамасцев Е. В., Бабаян Э. А. и др.] ; под ред. Р. У. Хабриева. – [2-е изд.]. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

132. Саркисова К. Ю. Влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на симптомы депрессивноподобного поведения у крыс линии wag/rij / К. Ю. Саркисова, А. А. Фоломкина // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2010. – № 1. – С. 98–108.

133. Саркисова К. Ю. Новая экспериментальная модель депрессии: крысы линии WAG/Rij, генетически предрасположенные к absence эпилепсии / К. Ю. Саркисова, М. А. Куликов // Докл. РАН. 2000. – Т. 374, № 5. – С. 706–709.

134. Саркисова К. Ю. Тревожны ли крысы линии WAG/Rij с генетической absence-эпилепсией? / К. Ю. Саркисова, М. А. Куликов, А. Б. Шацкова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2005. – Т. 55, № 2. – С. 253–261.

135. Северина И. С. Потенцирование N0-зависимой активации растворимой гуанилатциклазы тромбоцитов человека 5-нитроизатином и противовирусным препаратом арбидолом / И. С. Северина, А. Ю. Щеголев, А. Е. Медведев // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, вып. 3. – С. 295–304.

136. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура – М.: Медицина, 2000. – 352 с.

137. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных, химических веществ. – М.: Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.

138. Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря: обстеження на схильність до самогубства та депресії : метод. рекомендації / за ред. Г. О. Слабкого. – Київ, 2011. – 32 с.

139. Состояние психического здоровья населения и перспективы развития психиатрической помощи в Украине / М. К. Хобзей, П. В. Волошин, Е. Н. Зинченко [и др.] // Психическое здоровье. – 2013. – № 7 (86). – С. 66–75.

140. Сравнительный анализ реакций на введение имиπραмина крысам кататонической линии ГК и Вистар / Т. А. Алехина, Н. А. Пальчикова, Т. Н. Игонина [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 3. – С. 249–257.

141. Стрелакова Т. В. Депрессивноподобное состояние и сон у лабораторных мышей / Т. В. Стрелакова, Р. Сеспульо, В. М. Ковальзон // Журн. Высшей нервной деятельности. – 2008. – Т. 58, № 6. – С. 728–737.

142. Узбеков М. Г. Нейрохимический механизм действия серотонинергического антидепрессанта – тианептина: гипотеза / М. Г. Узбеков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 1. – С. 67–69.

143. Ушкалова А. В. Современные антидепрессанты: проблемы рационального выбора [Электронный ресурс] / А. В. Ушкалова // Фармаптека. – 2006. – № 2 (Спец. выпуск). – Режим доступа : <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1487&mid=1085056570&magid=116&full=1>.

144. Фоломкина А. А. Влияние однократного введения мелипрамина на двигательную активность и оборонительные условные рефлексы пассивного и активного избегания у крыс / А. А. Фоломкина, Н. В. Орлова, А. С. Базян // Журнал высшей нервной деятельности. – 2004. – Том 54, № 6. – С. 829–834.

145. Центральная глутаматергическая синаптическая передача при поведенческой депрессии у крыс / И. И. Абрамец, Д. В. Евдокимов,

А. Н. Талалаенко [и др.] // *Нейронауки: теоретичні та клініч. аспекти.* – 2006. – № 2. – С. 22–30.

146. Цубанова Н. А. Антидепресивні властивості спіроциклічного похідного оксіндоліну / Н. А. Цубанова, С. Ю. Штриголь, Р. Г. Редькін // *Клінічна фармація.* – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 56–60.

147. Цубанова Н. А. Дослідження антидепресивної та анксиолітичної дії спіроциклічного похідного оксіндолу / Н. А. Цубанова, С. Ю. Штриголь // *Експериментальна та клінічна фармакологія.* – 2011. – № 1(65). – С. 78–80.

148. Цубанова Н. А. Порівняльний аналіз впливу спіроциклічного похідного оксіндолу та віта-мелатоніну на показники центральної нервової системи / Н. А. Цубанова // *Український біофармацевтичний журнал.* – 2013. – № 2 (25). – С. 67–70.

149. Чернова В. М. Патогенетичні механізми і терапевтичні аспекти внутрішньопечінкового холестазу при хронічних захворюваннях печінки / В. М. Чернова, І. Е. Кушнір // *Сучасна гастроентерологія.* – 2013. – № 6 (74). – С. 100–107.

150. Шатилов А. В. Влияние производных (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты и спироциклического производного оксиндола на поведенческие реакции и морфологические изменения головного мозга на моделях церебральной ишемии / А. В. Шатилов, Н. А. Цубанова, С. Ю. Штриголь // *Curierul medical.* – 2013. – Vol. 56, № 1. – P. 35–40.

151. Шатілов О.В. Експериментальне вивчення ноотропних та церебропротекторних властивостей похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти: дис. к.мед.наук: / Шатілов О.В. Одеса. – 2014. – 175 с.

152. Эффективность коаксила (тианептина) при терапии депрессивных нарушений / С. Г. Сукиасян, Н. Г. Манасян, А. А. Бабахаян [и др.] // *Нейронаука.* – 2006. – № 3. – С. 17–22.

153. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression / D. S. Janowsky, M. K. Yousef, J. M. Davis [et al.] // *Lancet.* – 1972. – Vol. 2, № 7778. – P. 632–635.

154. Acute effects of serotonergic antidepressants on tryptophan metabolism and corticosterone levels in rats / S. Bano, M. Gitay, I. Ara [et al.] // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 266–272.

155. Acute toxicity, antidepressive and MAO inhibitory activity of mangiferin isolated from *Hypericum Aucheri* / M. Dimitrov, I. Nikolova, N. Benbasat [et al.] // *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* – 2011. – Vol. 25 (4). – P. 2668–2671.

156. Adell A. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei / A. Adell, P. Celada, M.T. Abellanet // *Brain. Res. Rev.* – 2002. – № 39. – P. 154–180.

157. Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial / G. Joffe, V. Terevnikov, M. Joffe [et al.] // *Schizophrenia Research.* – 2009. – Vol. 108. – P. 245–251.

158. Airaksinen E. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-base samples: evidence of episodic memory dysfunction / E. Airaksinen, M. Larsson, Y. Forsell // *Journal of Psychiatric Research.* – 2005. – Vol. 39, № 2. – P. 207–214.

159. Ana I. Citalopram decreases tryptophan 2,3-dioxygenase activity and brain 5-HT turnover in swim stressed rats / I. Ana, S. Bano // *Pharmacological reports.* – 2012. – Vol. 64 (3). – P. 558–566.

160. A new model of depression induced by psychogenic stress / K. N. Chichinadze, T. P. Damianidze, T. Ts. Matitaishvili [et al.] // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* – 2012. – Vol. 48, № 2. – P. 181–188.

161. Anhedonia in the shadow of chronic social defeat stress, or when the experimental context matters / N. P. Bondar, I. L. Kovalenko, D. F. Avgustinovich [et al.] // *The Open Behavioral Science Journal.* – 2009. – № 3. – P. 17–27.

162. Anisman H. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models / H. Anisman, K. Matheson // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2005. – № 29 (4-5). – P. 525–546.

163. Antagonist of 5-HT_{1A} receptors uncovers an excitatory effect of SSRIs on 5-HT neural activity, an action probably mediated / F. J. Bosker, J. H. A. Folgering, A. V. Gladkevich [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2009. – Vol. 108, № 5. – P. 1126–1135.

164. Antidepressant activity of hydro-alcoholic extract of fruits of *Momordica cymbalaria* hook. f in animal models / V. D. Sai, J. Vishwanath, S. B. M. Vrushabendra [et al.] // *Journal of Chemical and Pharmaceutical sciences*. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 158–162.

165. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial / J. W. Murrough, D. V. Iosifescu, L. C. Chang [et al.] // *The American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170, № 10. – P. 1134–1142.

166. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain / S. H. Sindrup, M. Otto, N. B. Finnerup [et al.] // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2005. – Vol. 96, № 6. – P. 399–409.

167. Antidepressant like effects of *Jasminum sambac* – investigation of involvement of monoaminergic system / A. Krishnaveni, Y. Lavanya, Ch. Pradeepthi [et al.] // *World Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. 755–770.

168. Antidepressant-like effect of novel 5-HT₃-receptor antagonist N-n-butyl-3-ethoxyquinoxalin-2-carboxamide (6p): An approach using rodent behavioral antidepressant tests / S. Bhatt, T. Devadoss, A. K. Jindal [et al.] // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol. 45, № 4. – P. 348–353.

169. Antidepressant-like effects of selegiline in the forced swim test / S. Shimazu, A. Minami, H. Kusumoto [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, № 5. – P. 563–571.

170. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system / D. G. Machado, V. B. Neis, G. O. Balen [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2012. – Vol. 103, № 2. – P. 204–211.

171. Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* Blume in rats exposed to unpredictable chronic mild stress via modulation of monoamine regulatory pathways / Y.E. Lin, S.H. Lin, W.C. Chen [et al.] // *Journal of ethopharmacology*. – 2016. – Vol. 187. – P. 57–65.

172. Antonioli M. Neuroimmune endocrine effects of antidepressants / M. Antonioli, J Rybka, L. A. Carvalho // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2012. – Vol. 8 – P. 65–83.

173. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor / S. M. Stahl, J. F. Pradko, B. R. Haight [et al.] // *Prim Care Companion to the journal of clinical psychiatry*. – 2004. – Vol. 6, № 4.– P. 159–166.

174. Artigas F. Mechanism of action of antidepressants / F. Artigas, D. J. Nutt, R. Shelton // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2002. –Vol. 36 (2). – P. 123–132.

175. Atomoxetine affects transcription / translation of the NMDA receptor and the norepinephrine transporter in the rat brain – an in vivo study / P. T. Udvardi, K. J. Fohr, C. Henes [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1433–1446.

176. Best J. A. Homeostatic mechanisms in dopamine synthesis and release: a mathematical model / J. A. Best, F. H. Nijhout, M. C. Reed // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2009. – Vol. 6, № 21. – P. 46–50.

177. Best J. A. Models of dopaminergic and serotonergic signaling / J. A. Best, M. C. Reed, H. F. Nijhout // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43 (1). – P. 561–566.

178. Biomedical Importance of Indoles / N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri [et al.] // *Molecules*. –2013. – № 18. – P. 6620–6662.

179. Blazer D. G. Perception of Unmet Basic Needs as a Predictor of Depressive Symptoms Among Community-Dwelling Older Adults / D. G. Blazer, N. Sachs-Ericsson, C. F. Hybels // *The journals of gerontology. Series A: Biological sciences and medical sciences*. – 2007. – Vol. 62 (2). – P. 191–195.

180. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders / R. Ghasemi, L. Dargahi, A. Haeri [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2013. – Vol. 47, № 1. – P. 13–23.

181. Butterweck V. Mechanism of action of john's wort in depression: what is known? / V. Butterweck // *CNS Drugs*. – 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 539–562.

182. Cardiovascular side effects of newer antidepressants / A. Fernandez, S. E. Bang, K. Srivathsan [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg*. – 2007. – № 7. – P. 305–309.

183. Chan A. N. A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning / A. N. Chan, N. Gunja, C. J. Ryan // *Journal of Medical Toxicology*. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 116–121.

184. Choy C. H. Lethal tricyclic antidepressant / C. H. Choy, A. K. B. Kitchell, C. W. Kam // *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 101–105.

185. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats / J. Gronli, R. Murison, B. Bjorvatn [et al.] // *Behavioural Brain Research*. – 2004. – Vol. 150, № 1-2. – P. 139-147.

186. Chronic treatment with tandospirone, a serotonin 1A receptor partial agonist, inhibits psychosocial stress-induced changes in hippocampal neurogenesis and behavior / Y. Murata, Y. Yanagihara, M. Mori [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 180. – P. 1–9.

187. Civally O. Molecular biology of the dopamine receptor subtypes / O. Civally // *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. – New York : Raven Press, 1995. – P. 155–162.

188. Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder / S. S. Eker, C. Akkaya, S. Akgoz [et al.] // *Turk Psikiyatri Dergisi*. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 153–163.

189. Conserved role for the serotonin transporter gene in rat and mouse neurobehavioral endophenotypes / A.V. Kalueff, J. D. A. Olivier, L. J. P. Nonkes [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2010. – № 34. – P. 373–386.

190. Cottingham C. Tricyclic antidepressants exhibit variable pharmacological profiles at the $\alpha(2A)$ adrenergic receptor / C. Cottingham, S. Percival, T. Birky [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2014. – Vol. 451 (3). – P. 461–466.
191. Cull-Candy S. G. NMDA receptors / S. G. Cull-Candy // *Encyclopedia of life sciences*. – 2007. – P. 1–11.
192. Cvetkovic J. Depression in breast cancer patients / J. Cvetkovic, M. Nenadović // *Psychiatry research*. – 2016. – Vol. 240. – P. 343–347.
193. Dągystę G. The cholinergic system and depression / G. Dągystę, J. A. Den Boer, A. Trentani // *Behavioural Brain Research*. – 2011. – Vol. 221 (2). – P. 574–582.
194. Dammann G. Posttraumatic stress disorder — challenging a mechanistic neuropsychological and monocausal etiological model / G. Dammann // *Український вісник психоневрології*. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 8–15.
195. Dayer A. Serotonin-related pathways and developmental plasticity: relevance for psychiatric disorders / A. Dayer // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2014. – Vol. 16(1). – P. 29–41.
196. Decreased muscarinic receptor binding in the frontal cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects / A. S. Gibbons, E. Scarr, C. McLean, [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2009. – № 116. – P. 184–191.
197. Delini-Stula A. Depression of exploratory activity by clonidine in rats as a model for the detection of relative pre- and postsynaptic central noradrenergic receptor selectivity of α -adrenolytic drugs / A. Delini-Stula, P. Baumann, O. Büch // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 1979. – Vol. 307, № 2. – P. 115–122.
198. Depression, anxiety, and arterial stiffness / A. Seldenrijk, H. P. Hout, H. W. Marwijk [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2011. – Vol. 69 (8). – P. 795–803.
199. Dhingra D. Behavioral and biochemical evidences for antidepressant-like activity of palmatine in mice subjected to chronic unpredictable mild stress / D. Dhingra, A. Bhancker // *Pharmacological Reports*. – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 1–9.

200. Di Chiara G. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions / G. Di Chiara, M. Morelli, S. Consolo // *Trends Neurosci.* – 1994. – Vol. 17. – P. 228–233.

201. Dolder C. R. The effects of mirtazapine on sleep in patients with major depressive disorder / C. R. Dolder, M. H. Nelson, C. A. Iler // *Annals of Clinical Psychiatry.* – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 215–224.

202. Dussor G. Serotonin, 5-HT₁ agonist, and migraine: new data, but old questions still not answered / G. Dussor // *Current opinion in supportive and palliative care.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 137–142.

203. Dziedzicka-Wasylewska M. The effect of prolonged treatment with imipramine on the biosynthesis and functional characteristics of D₂ dopamine receptors in the rat caudate putamen / M. Dziedzicka-Wasylewska, R. Rogoz // *British Journal of Pharmacology.* – 1998. – № 123. – P. 833–838.

204. Effects of stress and sex on acquisition and consolidation of human fear conditioning / M. Zorawski, N. Q. Blandin, C. M. Kuhn [et al.] // *Learning Memory.* – 2006. – № 13 (4). – P. 441–450.

205. Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression / S. Kasper, F. Caraci, B. Forti [et al.] // *European Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 20. – P. 747–765.

206. Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and 5-HT₇ serotonin receptors: implications for extra pyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors / P. Bonsi, D. Cuomo, J. Ding [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – № 32. – P. 1840–1854.

207. Enhancing effects of acute psychosocial stress on priming of non-declarative memory in healthy young adults / V. Hidalgo, C. Villada, M. Almela [et al.] // *Stress.* – 2012. – Vol. 15 (3). – P. 329–338.

208. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / D. V. Sheehan, H. A. Croft, E. R. Gossen [et al.] // *Psychiatry (Edgmont).* – 2009. – Vol. 6 (5). – P. 20–33.

209. Fagiolini A. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder / A. Fagiolini, A. Comandini, M. Catena Dell'Osso // *CNS Drugs*. – 2012. – Vol. 26 (12). – P. 1033–1049.

210. Feighner John P. Mechanism of action of antidepressant medications / John P. Feighner // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (4). – P. 4–13.

211. Ferraz I. C. Serotonin 5-HT₂-receptor antagonist does not reverse established ethanol-induced sensitization but blocks its development and expression / I. C. Ferraz, R. Boerngen-Lacerda // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 456–464.

212. Fisar Z. Inhibition of monoamine oxidase activity by antidepressants and mood stabilizers / Z. Fisar, J. Hroudova, J. Raboch // *Neuroendocrinology Letters*. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 645–656.

213. Gerald M. C. Acute and chronic effects of d- and l-amphetamine on seizure susceptibility in mice / M. C. Gerald, W. H. Riffée // *Eur. J. Pharmacol.* – 1973. – Vol. 21, № 3. – P. 323–330.

214. Gillman P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated / P. K. Gillman // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 151, № 6. – P. 737–748.

215. Goldsmith L. The psychoactive effects of antidepressants and their association with suicidality / L. Goldsmith, J. Moncrieff // *Current Drug Safety*. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 1–7.

216. Gordon M. Selective serotonin re-uptake inhibitors. A review of the side effects in adolescents / M. Gordon, G. Melvin // *General practice psychiatry*. – 2013. – Vol. 42, № 9. – P. 620–623.

217. Gouirand A. M. The effects of chronic unpredictable stress on male rats in the water maze / A. M. Gouirand, L. Matuszewich // *Physiology & Behavior*. – 2005. – Vol. 86, № 1-2. – P. 21–31

218. Greenshaw A. J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action / A. J. Greenshaw, T. V. Nguyen, D. J. Sanger // *Analysis of Psychiatric Drugs*. – 1988. – Vol. 10. – P. 379–427.

219. Grippo A. J. Stress, depression, and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models / A. J. Grippo, A. K. Johnson // *Stress*. – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 11–21.

220. Gronli J. Chronic mild stress - an animal model of depression. From behavior to molecules / J. Gronli. – Norway, 2006. – 55 p.

221. Gunnell D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults : meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomized controlled trials submitted to the MHRA's safety review / D. Gunnell, J. Saperia, D. Ashby // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330. – P. 385–388.

222. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? / G. Hasler // *World Psychiatry*. – 2010. – Vol. 9 (3). – P. 155–161.

223. Heckmann J. G. Neurological causes of taste disorders / J. G. Heckmann, C. J. Lang // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2006. – № 63. – P. 255–264.

224. Huelel-Soto M. E. Effects of bupropion on the ejaculatory response of male rats / M. E. Huelel-Soto, M. Carro-Juarez, G. Rodriguez-Manzo // *International journal of impotence research*. – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 205–212.

225. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression / C. Schule, T. C. Baghai, D. Eser [et al.] // *Expert Rev Neurother.* – 2009. – Vol. 9 (7). – P. 1005–1019.

226. Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test / R. W. Binfaré, M. Mantovani, J. Budni [et al.] // *Eur. J Pharmacol.* – 2010. – № 638(1–3). – P. 78–83.

227. Khawam E. A. Side effects of antidepressants: an overview / E. A. Khawam, G. Laurencic, D. A. Malone // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 73, № 4. – P. 351–353.

228. Kasper S. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine / S. Kasper, B. S. McEwen // *CNS Drugs*. – 2008. – Vol. 22 (1). – P. 15–26.

229. Kasper S. Treatment-resistant depression: a challenge for future research / S. Kasper // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 131–133.

230. Kato M. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder / M. Kato, A. Serretti // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15 (5). – P. 473–500.

231. Kauffman J. M. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) drugs: more risks than benefits / J. M. Kauffman // *Journal of American Physicians and Surgeons*. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 7–12.

232. Ketamine's mechanism of action: a path to rapid-acting antidepressants / C. G. Abdallah, T. G. Adams, B. Kelmendi [et al.] // *Depression and anxiety*. – 2016. – Vol. 33(8). – P. 689–697.

233. Latent trajectory classes of depressive and anxiety disorders from adolescence to adulthood: descriptions of classes and associations with risk factors / T. M. Olino, D. N. Klein, P. M. Lewinsohn [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 224–235.

234. Leonard B. E. The concept of depression as a dysfunction of immune system / B. E. Leonard // *Curr Immunol Rev*. – 2010. – Vol. 6 (3). – P. 205–212.

235. Leonard B. E. The psychoneuroimmunology of depression / B. E. Leonard, A. Myint // *Human psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 165–175.

236. Liebelt E. L. An update on antidepressant toxicity: an evolution of unique toxicities to master / E. L. Liebelt // *Published by Elsevier Inc*. – 2008. – P. 24–34.

237. Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative / R. C. Kessler, M. Angermeyer, J. C. Anthony [et al.] // *World Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6 (3). – P. 168–176.

238. Lopez-Munoz F. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today / F. Lopez-Munoz, C. Alamo // *Current Pharmaceutical Design*. – 2009. – Vol. 15, № 14. – P. 1563–1586.

239. Lu 28-179 labels a sigma(2)-site in rat and human brain / K. K. Soby, J. D. Mikkelsen, E. Meier [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2002. – Vol. 43, № 1. – P. 95–100.

240. Mandela P. Reserpine-induced reduction in norepinephrine transporter function requires catecholamine storage vesicles / P. Mandela, M. Chandley, Y-Y. Xu // *Neurochemistry International*. – 2010. – Vol. 56, № 6/7. – P. 760–767.

241. Maternal depression and the quality of marital relationship: a 14-year prospective study / A. A. Mamun, A. M. Clavarino, J. M. Najman [et al.] // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2009. – Vol. 18, № 12. – P. 2023–2031.

242. Matsumoto R. R. Correlation between neuroleptic binding to sigma (1) and sigma (2) receptors and acute dystonic reactions / R. R. Matsumoto, B. Pouw // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 401 (2). – P.155–160.

243. Melatonin agonists for treatment of sleep and depressive disorders / V. Srinivasan, D. P. Cardinali, S. R. Pandi-Perumal [et al.] // *Journal of experimental and integrative medicine*. – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 149–158.

244. Meltzerl D. Increases in spontaneous activity following intermittent imipramine administration / D. Meltzerl, P. A. Fox // *Psychopharmacology*. – 1971. – Vol. 21, № 3. – P. 187–191.

245. Montejo A.L. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs / A. L. Montejo, L. Montejo, F. Navarro-Cremades // *Current opinion in psychiatry*. – 2015. – Vol. 28 (6). – P. 418–423.

246. Modelling cognitive affective biases in major depressive disorder using rodents / C. A. Hales, S. A. Stuart, M. H. Anderson [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – № 171. – P. 4524–4538.

247. Morpurgo C. Influence of phenothiazine derivatives on the accumulation of brain amines induced by monoamine oxidase inhibitors / C. Morpurgo // *Biochem. Pharmacol.* – 1962. – Vol. 11, № 10. – P. 967–972.

248. Nemeroff C. B. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery / C. B. Nemeroff // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2005. – Vol. 66 (1). – P. 5–13.

249. Nestler E. J. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression / E. J. Nestler, W. A. Jr. Carlezon // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59. – P. 1151–1159.

250. Nichols D. E. Serotonin receptors / D. E. Nichols, C. D. Nichols // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108. – P. 1614–1641.

251. Norepinephrine-mediated emotional arousal facilitates subsequent pattern separation / S. K. Segal, S. M. Stark, D. Kattan [et al.] // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2012. – № 97 (4). – P. 465–469.

252. Odor perception in patients with mood disorders / S. Lombion-Pouthier, P. Vandell, S. Nezelof [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2006. – Vol. 90 (2/3). – P. 187–191.

253. Overstreet D. H. Modeling depression in animal models / D. H. Overstreet // *Methods Mol Biol.* – 2012. – Vol. 829. – P. 125–144.

254. Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression / J. Verduijn, Y. Milaneschi, R. A. Schoevers [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2015. – № 5. – P. 649 (<http://www.nature.com/tp/journal/v5/n9/full/tp2015137a.html>)

255. Perry P. J. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: A contrast of causes, diagnoses, and management / P. J. Perry, C. A. Wilborn // *Annals of clinical psychiatry*. – 2012 – Vol. 24, № 2. – P. 155–162.

256. Pharmacological profile of binedaline, a new antidepressant drug / Z. R. Morin; S. Urien, J.P. Tillemen // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1989. – № 249 (1). – P. 288–296.

257. Pizzagalli D. A. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model / D. A. Pizzagalli // *Annu Rev Clin Psychol.* – 2014. – Vol. 28, № 10. – P. 393–423.

258. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le. Pinchon, M. Jalfre // *Nature*. – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.

259. Porsolt R. D. Psychotropic screening procedures / R. D. Porsolt, R. A. McArthur, A. Lenegre // *Methods in Behavioral Pharmacology* / ed. F. van Haaren. – New York : Elsevier. – 1993. – P. 23–51.

260. Postsynaptic alpha-2 adrenergic receptors are critical for the antidepressant-like effects of desipramine on behavior / H. T. Zhang, L. R. Whisler, Y. Huang [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Vol. 34. – P. 1067–1077.

261. Presynaptic serotonergic modulation of 5-HT and acetylcholine release in the hippocampus and the cortex of 5-HT_{1B}-receptor knockout mice / S. Rutz, C. Riegert, A.K. Rothmaier [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2006. – № 70. – P. 81–93.

262. Price J. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study / J. Price, V. Cole, G. M. Goodwin // *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. – 2009. – Vol. 195, № 3. – P. 211–217.

263. Proetzel G. Mouse models for drug discovery: methods and protocols / G. Proetzel, Wiles M. V. – New York. – 2010. – 421 p.

264. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression / V. Klimek, C. Stockmeier, J. Overholser [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 1997. – Vol. 17 (21), № 1. – P. 8451–8458.

265. Pehrson A. L. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction / A. L. Pehrson, C Sanchez // *CNS spectrums*. – 2014. – Vol. 19 (2) – P. 121–133.

266. Resolution of Brugada-pattern ECG after withdrawal of the serotonin reuptake inhibitor paroxetine / V. Sawhney, G. Thomas, P. Webster [et al.] // *Heart*. – 2010. – Vol. 96, № 14. – P. 1165–1166.

267. Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine / V. Srinivasan, D. De Berardis, S. D Shillcutt [et al.] // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2012. – Vol. 21, № 10. – P. 1503–1522.

268. Saini T. Central nervous system activities of indole derivatives: an overview / T. Saini, S. Kumar, B. Narasimhan // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 19–28.

269. Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications / M. Pytliak, V. Vargová, V. Mechírová [et al.] // *Physiol. Res.* – 2011. – Vol.60. – P. 15–25.

270. Serotonin out flow in the hypothalamus of conscious rats: Origin and possible involvement in cardiovascular control / N. Singewald, L. J. Guo, C. Schneider [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 294, № 2/3. – P. 787–793.

271. Serum serotonin abnormality in depression / D. Saldanha, N. Kumar, Vssr Ryali [et al.] // *Medical Journal Armed Forces India.* – 2009. – Vol. 65 (2). – P. 108–112.

272. Sharpley C. F. Malfunction in GABA and glutamate as pathways to depression: a review of the evidence / C. F. Sharpley // *Clinical Medicine: Therapeutics.* – 2009. – № 1. – P. 1511–1519.

273. Shimizu S. Improving the treatment of parkinson's disease: approach by modulating 5-HT1a receptors / S. Shimizu, Y. Ohno // *Aging and Disease.* – 2013. Vol. 4, № 1. – P. 1–13.

274. Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: Are ISBD recommendations useful in clinical practice? / A. Tundo, J. R. Calabrese, L. Proietti [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* – 2015. – Vol. 171. – P. 155–160.

275. Simone F. Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation / F. Simone, J. Serratos // *Rev. Sci. Tech. Oie.* – 2005. – Vol.24, №1. – P. 89–99.

276. Skuza G. The synergistic effect of selective sigma receptor agonists and uncompetitive NMDA receptor antagonists in the forced swim test in rats / G. Skuza, Z. Rogoz // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2006. – Vol. 57, № 2. – P. 217–229.

277. Smith H. R. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review) / H. R. Smith // *Oncol Lett.* – 2015. – № 9 (4). – P. 1509–1514.

278. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism / J. Y. Kim, D. V. Tillu, T. L. Quinn [et al.] // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for neuroscience.* –

2015. – Vol. 35 (16). – P. 6307–6317.

279. Stahl S. M. Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology / S. M. Stahl. – New York : Cambridge University Press. – 2008. – 296 p.

280. Stahl S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug / S. M. Stahl // *CNS Spectr.* – 2009. – Vol. 14, № 10. – P. 536–546.

281. Stahl S. M. Mood disorders and antidepressants: Stahl's essential psychopharmacology / S. M. Stahl. – New York : Cambridge University Press. – 2013. – 148 p.

282. Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications / S. M. Stahl. – New York ; Cambridge University Press. – 2013. – 626 p.

283. Steininger L. T. Serotonergic dorsal raphe nucleus projections to the cholinergic and non-cholinergic neurons of the pedunculopontine segmental region: a light and electron microscopic anterograde tracing and immunohistochemical study / L. T. Steininger, H. B. Wainer, D. Randy // *The Journal of comparative neurology* – 1997. – Vol. 382, № 3. – P. 302–322.

284. Stein D. J. Sexual dysfunction associated with the drug treatment of psychiatric disorders / D. J. Stein, E. Hollander // *CNS Drugs.* – 1994. – Vol. 2, № 1. – P. 78–86.

285. Stein Dan J. Serotonergic neurocircuitry in mood and anxiety disorders [Electronic resource] / Dan J. Stein. – Martin Dunitz Ltd, 2003. – 88 p. – Access mode : http://ebookey.org/Serotonergic-Neurocircuitry-in-Mood-and-Anxiety-Disorders_2820238.html

286. Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression and anxiety in mice / Y.-H. Jung, S. Hong, S.-X. Ma [et al.] // *Biomol. Ther. (Seoul).* – 2014. – № 22 (5). – P. 453–459.

287. Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress / S. Pothion, J. C. Bizot, F. Trovero [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2004. – № 155 (1). – P. 135–146.

288. Study of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on stages of sexual function in Iranian patients with major depressive disorder / M. Safa, S. Sadr, F. Talischi [et al.] // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 3 (6). – P. 306–313.

289. Substance P: structure, function, and therapeutics / P. Datar, S. Srivastava, E. Coutinho [et al.] // *Current topics in medicinal chemistry* – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 75–103.

290. Suri D. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity / D. Suri, V. A. Vaidya // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 239. – P. 196–213.

291. Synthesis and hSERT activity of homotryptamine analogs. Part 6: 3+2 dipolar cycloaddition of 3-vinylindoles / L. R. Marcin, R. J. Mattson, Q. Gao [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 1027–1030.

292. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants / R.S. Duman, G. K. Aghajanian, G. Sanacora_ [et al.] // *Nature Medicine.* – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 238–249.

293. Thase M. E. The role of monoamine oxidase in depression treatment guidelines / M. E. Thase // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (1). – P. 10–16.

294. The GABA_B receptor as a target of antidepressant drug action / S. Ghose, M. K. Winter, K. E. McCarson [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* – 2011. – Vol. 162 (1). – P. 11–17.

295. The identification of metabolic disturbances in the prefrontal cortex of the chronic restraint stress rat model of depression / L. Liu , X. Zhou , Y. Zhang [et al.] // *Behavioural brain research.* – 2016. – Vol. 305. – P. 148–156.

296. The melatonergic agonist and clinically active antidepressant, agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT (2C) / M. J. Millan, P. Marin, M. Kamal [et al.] // *The international journal of neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 768–783.

297. The selective 5-HT_{1A} receptor antagonist NAD-299 increases acetylcholine release but not extracellular glutamate levels in the frontal cortex and hippocampus of awake rat / J. Kehr, X. J. Hu, T. Yoshitake [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* –

2010. – № 20. – P. 487–500.

298. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.

299. Treadway M. T. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience / M. T. Treadway, D. H. Zald // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2011. – Vol. 35 (3). – P. 537–555.

300. Tricyclic antidepressants exhibit variable pharmacological profiles at the α_{2A} adrenergic receptor / C. Cottinham, S. Percival, T. Birky [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2014. – Vol. 451, № 3. – P. 461–466.

301. Versaevel C. Nosologie: La dépendance affective et la psychiatrie: une mesentente / C. Versaevel // *In L'Encephale*. – 2011. – Vol. 37 (1). – P. 25–32.

302. Veris-van Dieren J. Coma with ECG abnormalities: consider tricyclic antidepressant intoxication / J. Veris-van Dieren, L. Valk, I. van Geijlswijk // *The Netherlands journal of medicine*. – 2007. – Vol. 65, № 4. – P. 142–146.

303. Vinit R. Review on CNS activity of isatin derivatives / R. Vinit // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 1–9.

304. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS / P. Willner // *Neuropsychobiology*. – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 90–110.

305. Wood K. M. Voltammeter and mathematical evidence for dual transport mediation of serotonin clearance in vivo / K. M. Wood, A. Zeqia, H. F. Nijhout // *Journal of Neurochemistry*. – 2014. – Vol. 130, № 3. – P. 351–359.

306. Yarnell E. Herbal adjuncts to antidepressants / E. Yarnell // *Alternative and Complementary Therapies*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 131–137.

307. Yildiz A. Mechanism of actions of antidepressants: beyond the receptors / A. Yildiz, A. S. Gonul, L. Tamam // *Bull. Clin. Psychopharmacol*. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 194–200.

308. Zlotos D. P. Recent advances in melatonin receptor ligands / D. P. Zlotos // *Archiv der Pharmazie*. – 2005. – Vol. 338, № 5/6. – P. 229–247.

309. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL / M. Fava, A. J. Rush, M. E. Thase [et al.] // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 7 (3). – P. 106–113.

ДОДАТКИ