

Луценко Р.В., Девяткина Т.А., Сидоренко А.Г.

**АНТИДЕПРЕСИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ  
2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В  
БЛІЦ ТЕСТІ – “ПІДВІШУВАННЯ ЗА ХВІСТ”**

ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

У статті наведені результати дослідження антидепресивної активності простих ефірів і амідів похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти у порівнянні з еталонним антидепресантом іміпраміном у тесті “підвішування за хвіст”.

**Ключові слова:** похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, тест “підвішування за хвіст”, антидепресивна активність.

**Вступ.** Частота виникнення депресії на протязі життя сягає до 20%. При цьому жінки страждають на депресію значно частіше ніж чоловіки [8]. У людей похилого віку досить часто соматичні захворювання поєднуються з депресивними розладами та взаємно обтяжують стан хворих [6]. Більшість антидепресантів дозволених на фармацевтичному ринку при курсовій терапії (6-8 тижнів) в терапевтичних дозах призводить до позитивного ефекту лише у 65-75% хворих. При цьому препарати мають цілий ряд недоліків: тривалий латентний період початку дії, недостатню широту та вираженість терапевтичного ефекту, високу ймовірність розвитку побічних явищ, ризик токсичних реакцій при передозуванні [9]. Лікування депресивних станів може супроводжуватись змінами традиційної симптоматики, або характеризуватись поліморфізмом проявів і ускладненнями, а також поєднуватись з іншою патологією та взаємно обтяжуватись. Це вимагає нових підходів до лікування та визначає необхідність фармакотерапії з застосуванням новітніх засобів, що поєднують виражені антидепресивні властивості з мінімумом ймовірності розвитку негативних реакцій [4].

Потреба в нових ефективних і безпечних лікарських засобах підтримує підвищений інтерес до пошуку нових лігандів відомих рецепторів і

ефективних регуляторів внутрішньоклітинних лігандів [3], з іншого - пошуку ефективних шляхів впливу на активність внутрішньоклітинних мішеней спільно з більш традиційними засобами впливу на шляху міжклітинної комунікації, здійснювані нейротрансмиттерами, гормонами і тканинними факторами, що забезпечують тривалі форми нейрональної пластичності [5].

Для констатації наявності антидепресивних властивостей, необхідно провести скринінг біологічно активних речовин з використанням поведінкових тестів, серед яких тест “підвішування за хвіст” є “сухим” аналогом теста Porsolt [7].

Мета роботи – встановити наявність антидепресивних властивостей у простих ефірів і амідів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у тесті “підвішування за хвіст”.

**Матеріали і методи.** Експерименти виконані на 240 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150 – 200 г, які утримувались в умовах 12-годинного добового режиму (8<sup>00</sup> – 20<sup>00</sup> годин світлий і 20<sup>00</sup> – 8<sup>00</sup> годин – чемний час) у клітках по 4-5 тварин, отримували раціон у вигляді кормової суміші і мали вільний доступ до води. Експерименти проводились згідно вимог комісії з біоетики ВДНЗУ “Української медичної стоматологічної академії”. Досліди проводили навесні в першій половині дня. Для дослідження використовували 21 сполуки з числа похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями (Э-38, ГАК, 18, БСК-13, БСК-39, 2-Т, К, 1-Ф, 1407, М, 18-5, 18-4, Г, ИК, 1425, 38, 942, 3.85, 15, 2, 1-В), що синтезовані в Національному фармацевтичному університеті, м. Харків, д.фарм.н., проф. Болотовим В.В. та д.фарм.н., проф. Колісником С.В. Сполуки *ex tempore* суспендували у воді для ін’єкцій, використовуючи емульгатор ”Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), і вводили тваринам у дозі 1/100 LD<sub>50</sub> мг на кг маси тіла внутрішньоочеревенно за 1 годину до початку тестування. Контрольній групі вводили в такому ж об’ємі розчинник з емульгатором. У якості референс-препарату використовували іміпрамін у дозі 25 мг/кг, в кожній групі було по

10 щурів. Для скринінгу використовувалась модель “підвішування за хвіст”, що є одним бліц-тестом для з'ясування наявності у сполук антидепресивних властивостей. Тест заснований на спостереженні за гризунами, які при їх підвішуванні за хвіст демонструватимуть певний період іммобільності. Реєстрували час до моменту коли тварина мордочкою достане основи хвоста. Відомо, що антидепресивні препарати призводять до змін тривалості латентного періоду нерухомості тварин, при цьому даний тест є простим і технічно зручним [10]. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за програмою Microsoft Statistika 6.0 з використанням дисперсійного аналізу ANOVA [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі отриманих даних встановлено, що введення тваринам розчинника та емульгатора (контроль на ін'єкцію) вірогідно не впливало на тривалість періода іммобільності в тесті “підвішування за хвіст” у порівнянні з показниками інтактних тварин (рисунок). Уведення препарату порівняння іміпраміну сприяло зменшенню часу латентного періоду нерухомості щурів у 1,6 рази порівняно з групою плацебо ( $p < 0,01$ ).

Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти показало, що 6 сполук вірогідно зменшували латентний період підняття кінчика морди до основи хвоста порівняно з контрольною групою тварин (див. рис.). При цьому сполука Э-38 зменшувала період іммобільності у 1,7 рази ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з контролем на ін'єкцію. Профілактичне введення похідних 2-оксоіндоліну з лабораторними шифрами ГАК, 1407, 1425, БСК-13 і БСК-39 зменшувало досліджуваний показник, в середньому в 1,4 рази порівняно з уведенням розчинника та емульгатора ( $p < 0,05$ ). Речовини з лабораторними шифрами 18, 3.85 та 18-4 викликали лише тенденцію до зменшення латентного періоду підняття кінчика морди до основи хвоста порівняно з контрольною групою. Слід відзначити, що одна сполука вірогідно подовжувала період іммобільності у щурів, тобто проявляла продепресивну дію у даному тесті (див. рис.).

Виявили антидепресивну активність у тесті “підвішування за хвіст” у похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти підтверджується попередніми дослідженнями емоційно-поведінкових реакцій у інших поведінкових тестах, зокрема в тесті Porsolt [2].

Нейротропна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти являється закономірною для більшості цих сполук і пов’язана з особливостями ядерної структури. У той же час характер і вираженість такої активності залежить від наявності амідного чи ефірного зв’язку та заміщеного радикала. Оскільки п’ять сполук з групи ефірів і лише один амід з числа досліджуваних похідних 2-оксоіндоліну виявляли антидепресивну активність. Отримані результати являються основою для подальшого аналізу найбільш активних сполук і поглибленого вивчення характеру та механізмів їхнього антидепресивного впливу на центральну нервову систему з метою створення нових нейропсихотропних лікарських препаратів.

Висновки:

1. При профілактичному введенні похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти шість сполук зменшують час латентного періоду іммобільності щурів у тесті “підвішування за хвіст”.

2. Сполука Э-38 виявляє найбільшу антидепресивну дію яка за виразністю співставима з референс-препаратом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В. Я. – СПб: 2001. – 480 с.
2. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко, Т.О. Дев’яткіна, А.Г. Сидоренко [та ін.] // Вісн. Фармації. - 2008. - Т.56, №2. - С. 4-8.
3. Изучение антисеротониновых свойств производных трициклических бензимидазольных систем / А.А. Спасов, М.В. Черников, Д.С. Яковлев [и соавт.] // Хим.-фарм. журнал. - 2006. - Т.40, №11. - С. 26-29.

4. Особенности биотрансформации антидепрессантов: клиническое значение для персонализированного выбора / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Г.Н. Алеева, [и соавт.] // Врач. - 2007. - №11. - С. 6-8.
5. Шишкина Т.Н. Нейробиологические основы депрессивных расстройств и действия антидепрессантов / Т.Н. Шишкина, Н.Н. Дыгало // Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. - 2010. - Т.60, №2, С. 138-152.
6. Blazer D.G. Principles and Practice of Geriatric Medicine / D.G. Blazer, S.E. Natalie// Fourth Edition. - 2006. - Vol. 2. - P. 1173-1183.
7. Greenshaw A.J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action / A.J. Greenshaw, T.V. Nguyen, D.J. Sanger // Neuromethods. - Clifton: Humana press,1988. - P. 379-427.
8. Freeman C. A Guide for Research and Practice / C. Freeman, M. Power // Depression Handbook of Evidence-based Psychotherapies. - 2008. - P. 315 - 335.
9. Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance / E. Richelson // J. Clin. Psychiatry.- 2003. - Vol. 64. - Suppl. 13.- P. 5- 12.
10. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry [et al.] // Psychopharmacology. - 1985. - V.85. - P. 367-370.

#### Резюме

Р.В. Луценко, Т.А. Девяткина, А.Г. Сидоренко. Антидепрессивные свойства производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты в блиц тесте – “подвешивание за хвост”.

В экспериментах на белых половозрелых крысах обоих полов линии Wistar исследовано влияние простых амидов (17 соединений) и эфиров (4 соединения) производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты на эмоциональную сферу крыс в тесте "подвешивание за хвост". Показано, что введение веществ Э.-38, ГАК, БСК-39, БСК-13, 1407 и 1425 в дозе 1/100 LD50 мг/кг за один час до исследования уменьшало время

продолжительности периода иммобильности у животных. Из шести соединений, которые активировали этологические реакции животных в тесте "подвешивания за хвост", пять имели эфирные связи. Это свидетельствует о наличии в простых эфирах 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты антидепрессивной активности, которая наиболее выражена в соединениях ГАК и по своей силе сопоставима с референс-препаратом имипрамином (25 мг / кг).

**Ключевые слова:** производные 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты, тест Порсолта, антидепрессивная активность.

#### Резюме

Луценко Р.В., Девяткина Т.А., Сидоренко А.Г. Антидепрессивні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в бліщ тесті – “підвішування за хвіст”.

В експериментах на білих статевозрілих щурах обох статей лінії Wistar досліджено вплив простих амідів (17 сполук) і ефірів (4 сполуки) похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на емоційну сферу щурів у тесті “підвішування за хвіст”. Показано, що введення речовин Э-38, ГАК, БСК-39, БСК-13, 1407 та 1425 у дозі 1/100 LD<sub>50</sub> мг/кг за одну годину до дослідження зменшувало час тривалості періоду іммобільності в тварин. З шести сполук, що активували етологічні реакції тварин у тесті “підвішування за хвіст”, п’ять мали ефірний зв’язок. Це свідчить про наявність у простих ефірів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти антидепрессивної активності, яка найбільш виражена у сполуки ГАК і за своєю силою співставима з референс-препаратом іміпраміном (25 мг/кг).

**Ключові слова:** похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, тест “підвішування за хвіст”, анксиолітична активність.

#### Abstract

R.V. Lutsenko, T.A. Devyatkina, A.G. Sidorenko. Antidepressant properties of 2-oksoindolin-3-hlioksylovoyi acid’s derivatives in quiz – Tail Suspension Test.

It was investigated the influence of simple amides (17 compounds) and ethers (4 compounds) of 2-oksoindolin-3-hliksilovoy acid's derivatives on emotional sphere of the rats in Tail Suspension Test. The substances Э-38, ГAK, БСК-39, БСК-13 and 1425 at a dose of 1/100 LD<sub>50</sub> mg / kg were identified to reduce the duration of immobility period. Six substances, that showed an etiological reactions in the test "suspension over the tail", five of them had an ether connection.

This indicates the presence of antidepressant activity in the substances under research, which is most marked in the ГAK compound and its intensity can be compared to reference-drug imipramine (25 mg / kg).

**Keywords:** derivatives of 2-oksoindolin-3-hliksylovoyi acid, Tail Suspension Test, antidepressive activity.

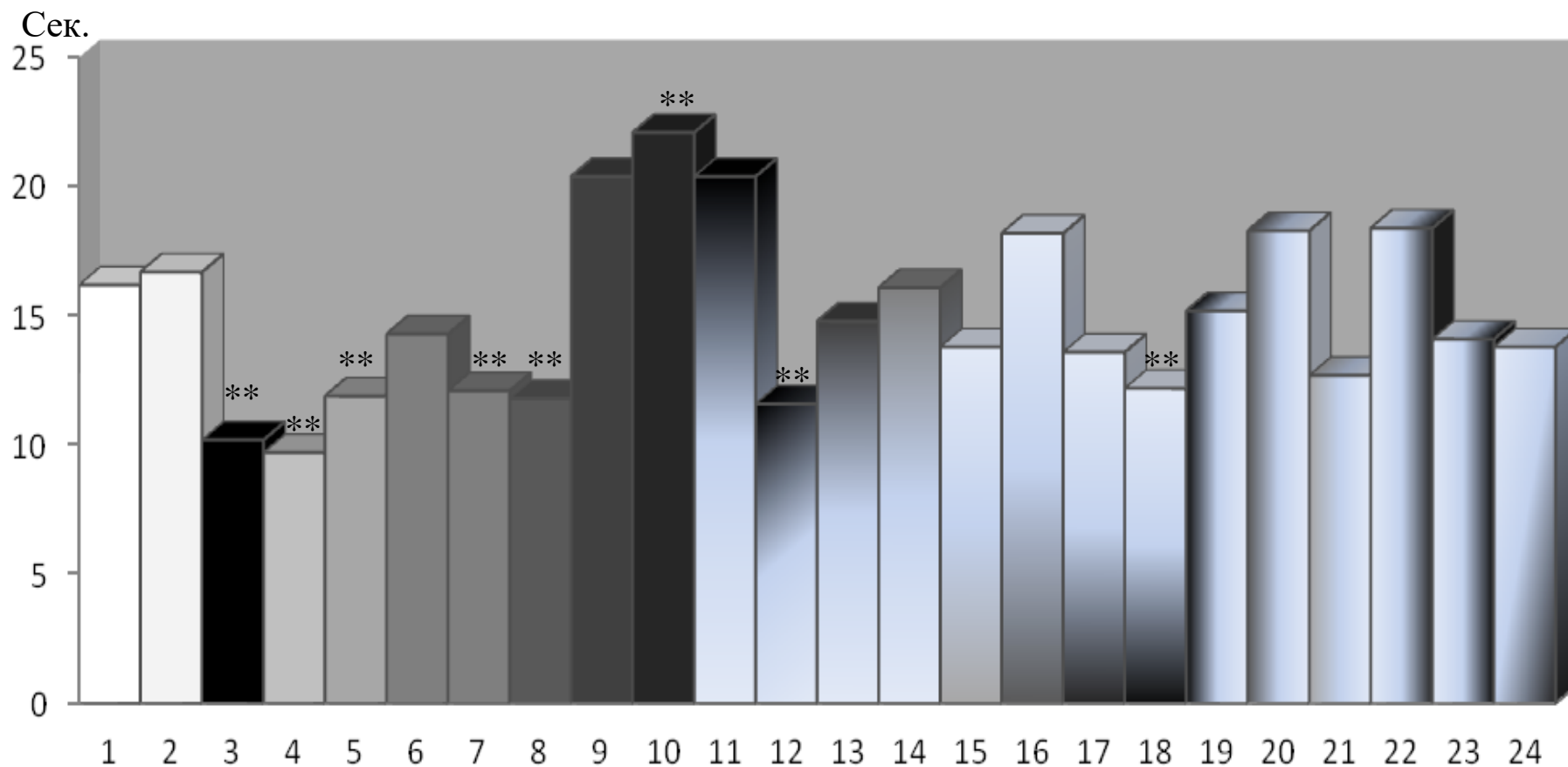


Рисунок. Антидепресивні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в бліщ тесті – “підвішування за хвіст”. Примітки: 1. Інткатні; 2. Інткатні + фіз. розчин; 3. Іміпрамін; 4. Э-38; 5. ГАК; 6. 18; 7. БСК-13; 8. БСК-39; 9. 2-Т; 10. К; 11. 1-Ф; 12. 1407; 13. М; 14.18-5; 15. 18-4; 16. Г; 17. ИК; 18. 1425; 19. 38; 20. 942; 21. 3.85; 22. 15; 23. 2; 24. 1-В; 25. \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами; 26. \*\* -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.