

УДК: 615.21+616.89-008.454

Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти

А.Г. Сидоренко, В.М. Бобирьов

Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36024,  
тел. (0532)56-20-59, E-mail: sidorenko.med@gmail.com

В експериментах на білих статевозрілих щурах-самцях досліджували вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями 1407 і Э-38 у дозі 12 мг/кг при експериментальній депресії, що викликана уведенням резерпіну в дозі 15 мг/кг маси тіла. Встановлено, що субстанція Э-38 виявляє більш активну антидепресивну активність порівняно з 1407 і ефективно корегує появу блефароптозу, пози “горба” і пілоерекції, а також позитивно впливає на пригнічену рухову активність в тесті “відкрите поле”. Сполука Э-38 виявила антидепресивну активність на моделі резерпінової депресії.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, резерпінова депресія.

**Вступ.** Розповсюдженість психічних розладів складає 12% від загальної кількості усіх захворювань (Oline et al., 2010). У світі 120 млн. людей страждає на депресивні розлади. Економічні витрати, пов’язані з депресією, настільки великі, що експерти ВООЗ вважають її однією з найбільш “дорогих” хвороб століття (Mamun et al., 2009).

На сьогодні відсутні засоби які повною мірою корегують депресивні розлади у людей. Наявний арсенал антидепресивних препаратів виявляє паліативну дію, зменшуючи симптоми захворювання (Gunnell et al., 2005). При цьому більше чим у 30% хворих на депресію виявляється резистентність до існуючих антидепресантів (Комиссаров, Кидин, 2005; Подкорытов, Чайка, 2002). Це вказує на необхідність пошуку нових психотропних засобів з різноманітним арсеналом фармакологічних властивостей, зокрема антидепресивних (Montgomery et al., 2004).

Нашу увагу привернули похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в яких виявлена антиоксидантна, антигіпоксична, стресспротекторна активність, здатність модифікувати поведінкові реакції та впливати на емоційну сферу тварин. Тому доцільно з'ясувати наявність у похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти антидепресивної активності в їхньому нейрофармакологічному спектрі.

Мета роботи: вивчити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на розвиток симптомів резерпінової депресії.

**Матеріали і методи досліджень.** Експерименти виконані на 50 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150-200 г. Тварини розділені на 5 груп, по 10 щурів у кожній: I група – інтактні; II група – інтактні + розчинник і емульгатор (контроль I); III група, котра отримувала резерпін 15 мг/кг (контроль II); IV група – 1407 + резерпін; V група – Э-38 + резерпін. Досліди проводили у стандартних умовах з 12.00 до 20.00 години у весняний період. При моделюванні резерпінової депресії щурам, вводили резерпін (“Sigma”, США) у дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно (Черноштан та ін., 2010). Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами 1407, Э-38. Субстанції суспензували *ex tempore* у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), вводили щурам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до введення резерпіну.

Антидепресивну активність сполук вивчали на експериментальній моделі резерпінової депресії. Через 3, 12 та 24 години від початку експерименту враховували наступні показники: блефароптоз (вимірюється в балах: 3 бали – повне закриття ока, 2 бали – щілина до 1 мм, 1 бал – щілина до 2 мм, 0 балів – око відкрите повністю), наявність або відсутність пілоерекції, пози “горба” і рухову активність у тесті “відкрите поле” (оцінювали кількість пересічених квадратів за 5 хвилин) (Машковский и др., 1983; Стефанов и др., 1998; Хабриев и др., 2005).

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента та  $\chi^2$  (Гельман, 2001).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При спостереженні за щурами інтактними та щурами, яким вводили розчинник з емульгатором (контрольна група I), симптомів депресії виявлено не було (рис.1 і рис.2). Моделювання резерпінової депресії викликало симптоми, які є ознаками депресивноподібного стану в щурів і спостерігались вони протягом усіх термінів дослідження. При уведенні резерпіну в дозі 15 мг/кг маси тіла виникав блефароптоз, який найбільш виражений через 3 години дослідження, а поза “горба” і пілоерекція через 12 і 24 години від початку моделювання депресії порівняно з контрольною групою I. Розвиток резерпінової депресії характеризувався вірогідним зменшенням рухової активності щурів у тесті “відкрите поле” в усі терміни спостереження, а саме через 3 години у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), через 12 годин в 3 рази ( $p < 0,001$ ), через 24 години ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем I. При чому найбільше пригнічення рухової активності спостерігалось через 24 години після модельованої резерпінової депресії (рис.1, 2).

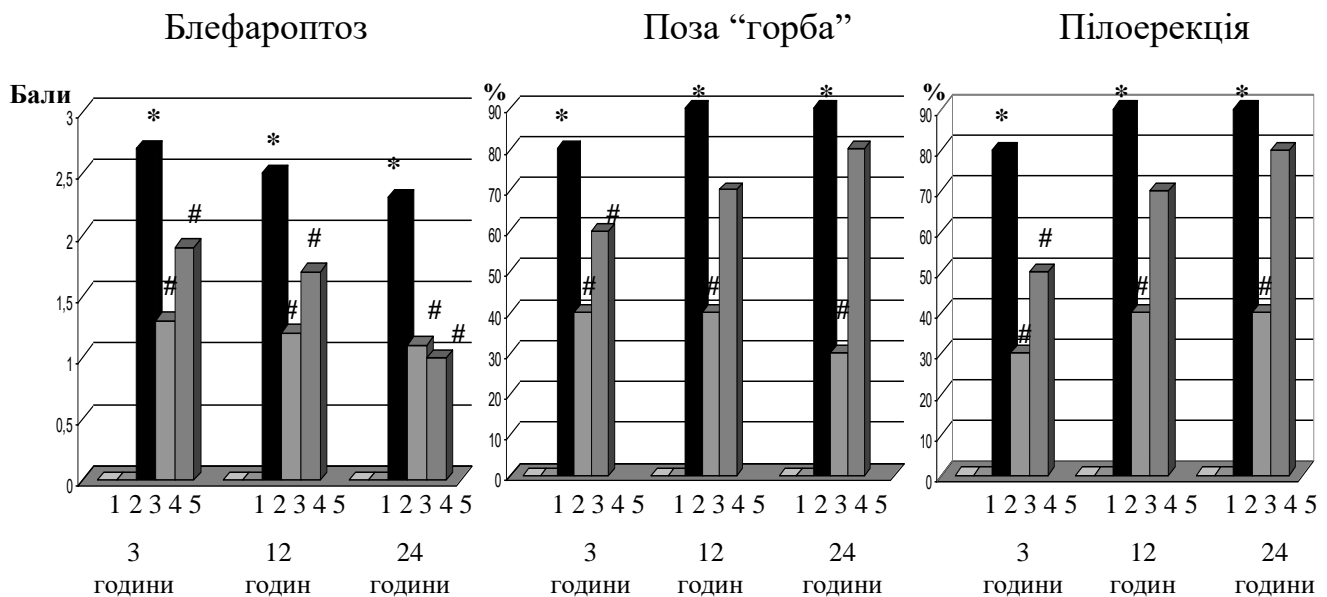


Рис. 1. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліюксілової кислоти на резерпін-індуковану депресію.

- 1 – Інтактні;
- 2 – Інтактні + розчинник і емульгатор (контроль I);
- 3 – Резерпін 15 мг/кг (контроль II);
- 4 – Сполука Э-38 + Резерпін 15 мг/кг;
- 5 – Сполука 1407 + Резерпін 15 мг/кг;
- 6 – \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем I;

7 – # -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем II.

Введення субстанції 1407 зменшувало блефароптоз через 3 години у 1,4 рази ( $p < 0,002$ ), через 12 години в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), через 24 години в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою тварин, яким не вводили субстанцію. Застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти зменшувало наявність пози “горба” на 20% через 3 години ( $p < 0,05$   $x^2$ ), при цьому у подальші терміни вірогідних змін не спостерігалось. Уведення субстанції 1407 зменшувало розвиток пілоерекції на 30% через 3 години спостереження, при цьому на 12 і 24 години дослідження вірогідних змін не спостерігалось порівняно з контрольною групою II (див. рис.1). Застосування субстанції 1407 на фоні резерпінової депресії в усі терміни експерименту вірогідно не змінювало кількість перетнутих квадратів у тесті “відкрите поле” порівняно з контролем II (рис.2).

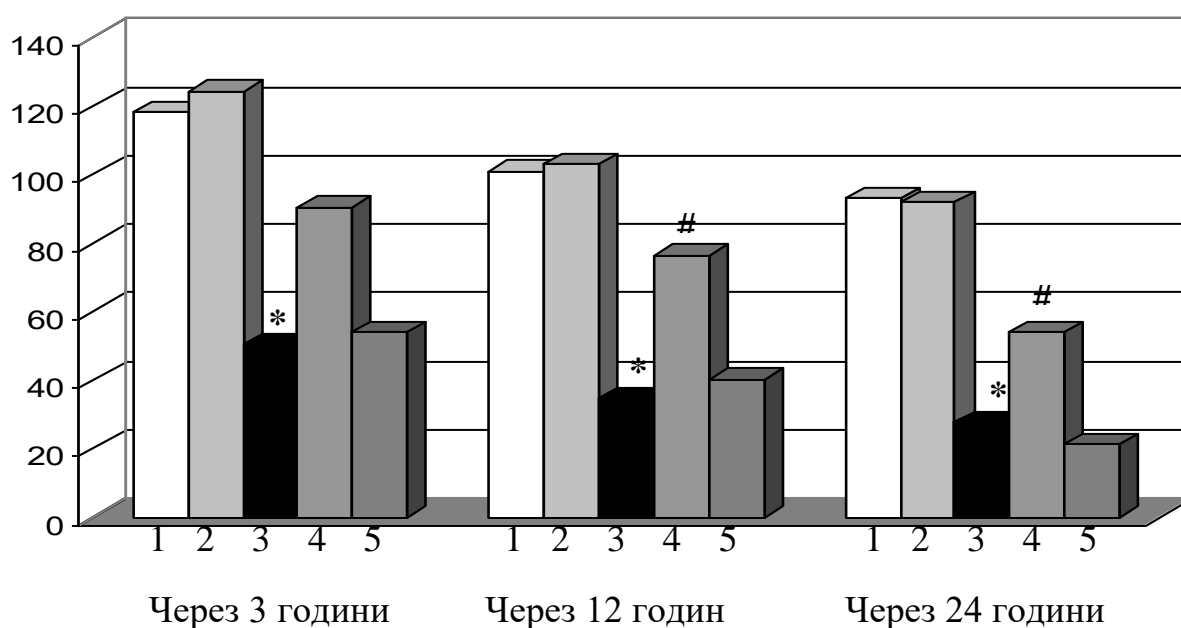


Рис. 2. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на кількість перетнутих квадратів у тесті “відкрите поле” при резерпін-індукованій депресії.

1 – Інтактні;

2 – Інтактні + розчинник і емульгатор (контроль I);

3 – Резерпін, 15 мг/кг (контроль II);

4 – Сполука Э-38 + Резерпін, 15 мг/кг;

5 – Сполука 1407 + Резерпін, 15 мг/кг;

6 – \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем I;

7 – # -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем II.

Таким чином похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням 1407 вірогідно зменшувало блефароптоз, а позу “горба” і пілоерекцію корегувало лише через 3 години від початку дослідження і не впливало на порушену рухову активність.

На фоні попереднього введення резерпіну застосування субстанції Э-38 через 3 години від початку експерименту зменшувало блефароптоз у 2 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою II. У наступні терміни спостереження також вірогідно обмежувало появу блефароптозу. При цьому похідне 2-оксоіндоліну вірогідно корегувало розвиток пози “горба” в усі терміни спостереження. Уведення речовини Э-38 з лікувальною метою при фармакологічній депресії, що викликана резерпіном вірогідно зменшувало виникнення пілоерекції в усі терміни спостереження (рис.1).

При аналізі рухової активності щурів під впливом сполуки Э-38 через 3 години від початку експерименту було встановлено збільшення кількості перетнутих квадратів у 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. Через 12 і 24 годин спостерігалось збільшення кількості перетнутих квадратів у середньому у 2,2 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з резерпіновою депресією (рис.2).

Аналіз отриманих результатів показав, що похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням Э-38 зменшувало прояви експериментальної резерпінової депресії, а саме: розвиток блефароптозу, пози “горба”, пілоерекцію та збільшення рухової активності. При цьому субстанція Э-38 виявилась більш активною щодо корегування резерпінової депресії порівняно зі сполукою 1407.

Однією із ланок патогенезу депресії є функціональний дефіцит серотонінергічної системи, а саме: зменшення серотоніну, продуктів його розпаду та збільшення кількості пресинаптичних 5-НТ<sub>2</sub> рецепторів (Заморський, Резніков, 2004). Резерпін є антагоністом серотонінергічної системи, стимулює пресинаптичні 5-НТ<sub>2</sub> рецептори, тобто моделює депресивноподібні розлади. При цьому субстанція Э-38 виявляє антидепресивну активність на моделі фармакологічної депресії, викликаній

уведенням резерпіну. Ці дані підтверджують наявність у досліджуваної речовини антидепресивних властивостей, які раніше подані у тесті Porsolt (Луценко та ін., 2008). Можемо допустити можливий механізм антидепресивної дії похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, який полягає у блокаді пресинаптичних 5-HT<sub>2</sub> або стимуляції 5-HT<sub>1</sub> рецепторів у структурах головного мозку.

### **Висновки:**

1. Уведення резерпіну в дозі 15 мг/кг моделювало розвиток симптомів депресії: блефароптоз, наявність пілоерекції і пози “горба” та зменшення рухової активності.

2. Субстанція Э-38 (похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти) у дозі 12 мг/кг виявляє антидепресивний ефект на моделі резерпінової депресії у щурів.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В. Я. – СПб: 2001. – 480 с.

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

3. 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.

4. Луценко Р.В. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р. В. Луценко, Т. О. Дев’яткіна, А. Г. Сидоренко [та ін.] // Вісник Фармації. – 2008. – Т.56, №2. – С.4-8.

5. Машковский М.Д. Фармакология антидепрессантов / М. Д. Машковский, Н. И. Андреева, А. И. Полежаева. – М.: Медицина. – 1983. –240 с.

6. Подкорытов В.С. Депрессия и резистентность / В. С. Подкорытов, Ю. Ю. Чайка // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2002. – № 1. – С.1-11.
7. Биоскрининг. Лекарственные средства. / [Стефанов А. В., Бухтиярова Т. А., Громов Л. А, Соловьев А. И.]. – К.: Авицена. – 1998. – 250 с.
8. 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.: ОАО “Издательство “Медицина”. – 2005. – 832 с.
9. Черноштан К.О. Антидепрессивна 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. 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.–V.330.–P.385-388.
11. Mamun A.A. 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. 2023-31.
12. Montgomery S.A. A randomized study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder / S. A. Montgomery, A. K. Huusom, J. Bothmer // Neuropsychobiology. – 2004. – V.50. – P.57-64.
13. Oline T.M. Latent trajectory classes of depressive and anxiety disorders from adolescence to adulthood: descriptions of classes and associations with risk factors / T. M. Oline, D. N. Klein, P. M. Lewinsohn [et al.] // Compr Psychiatry. – 2010. – Vol.51(3).–P.224-235.

## Резюме

А.Г. Сидоренко, В.Н. Бобырев

Антидепрессивная активность производных

2-оксоиндолин-3- глиоксиловой кислоты

Высшее государственное учебное заведение Украины “Украинская медицинская стоматологическая академия”, ул. Шевченко, 23, г. Полтава, Украина, 36024, тел. (0532)56-20-59, E-mail: sidorenko.med@gmail.com

В экспериментах на белых половозрелых крысах-самцах исследовали влияние производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты с условными обозначениями 1407 и Э-38 в дозе 12 мг/кг при экспериментальной депрессии, которая вызвана введением резерпина в дозе 15 мг/кг массы тела. Установлено, что субстанция Э-38 имеет более активную антидепрессивную активность сравнительно с 1407 и эффективно корректирует появление блефароптозу, позы “горба” и пилоэрекции, а также позитивно влияет на угнетенную двигательную активность в тесте “открытое поле”. Соединение Э-38 выявило антидепрессивная активность на модели резерпиновой депрессии.

Ключевые слова: производные 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты, резерпиновая депрессия.

## Summary

A.G. Sydorenko, V.M. Bobyreov

A screening of the antidepressive activity among derivatives

2-oksoindolin-3-glioxilic acid

Higher Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Shevchenko Str. 23, Poltava, Ukraine, 36024, tel. (0532) 562059, E-mail: sidorenko.med@gmail.com

It was investigated an influence derivatives 2-oksoindolin-3- glioxilic acid on white sex-mature mice with the notation of 1407 and E-38 in the dosage of 12 mg/gr of experimental depression, which was caused by the action of the serpasil in the dosage of 15 mg/gr of the person’s mass. It was indicated, that a substance E-38 shows an activity comparatively with 1407 one and corrects the presence of the



blepharoptosis effectively and has positive impact on the depressed motion activity in the test “open field”. A substance E-38 has shown an antidepressive activity according to the model of serpasil’s depression.

Key words: derivatives of 2-oksoindolin-3-glioxilic acid, serpasil’s depression.