

УДК: 615:616.89-008.454.001.8

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

Луценко Р.В., Сидоренко А.Г.

Вищий державний навчальний Заклад України

“Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Для лікування депресії ендогенного і екзогенного походження використовують типові антидепресанти (сполуки трициклічної структури і інгібітори моноамінооксидази), а також препарати різної хімічної структури, які у зв'язку з особливостями хімічної будови і механізмом дії називаються атиповими (міансерин, мокротилін, тразодон, піразидол та інші) [3]. Основні принципи скринінгу антидепресантів базуються на основі вивчення властивостей типових антидепресантів, оскільки у підсумку всі вони посилюють функцію катехоламінових або ідолових нейронів і зменшують нейротрансмітерний дефіцит [5, 7].

Нові речовини, які рекомендуються в якості антидепресантів повинні мати специфічну активність, не викликати побічних ефектів і мати переваги над існуючими засобами [збірник росія].

Для пошуку нових препаратів з антидепресивними властивостями застосовують експериментальні моделі на тваринах, а саме: фармакологічні (резерпінові і галоперідолова проба), соціальні (модель сенсорного контакту, хронічний помірний стрес), сенсорно-деприваційні (ольфактобульбектомія), поведінкові (тест Порсолта, тест “підвіщування за хвіст”) і біохімічні дослідження [4, 9, 10, 11, 13]. На практиці експериментальні моделі депресії повинні легко відтворюватись, бути надійними, специфічними до дії антидепресантів і чутливими при введенні досліджуваних субстанцій. На початковому етапі скринінгу застосовуються поведінкові моделі, серед яких найбільш інформативним і легкими у проведенні є тест Порсолта (тест вимушеного плавання).

Серед активно досліджуваних речовин з виявленими нейротропними властивостями заслуговують на увагу похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, які потенційно можуть володіти антидепресивними властивостями [8].

Мета роботи – дослідити поведінкові зміни тварин у тесті Порсолта під впливом похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Матеріали та методи досліджень. Експерименти виконані на 110 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150 – 200 г, які утримувались в умовах 12-годинного добового режиму (8-20 г. світлий і 20-8 г. – 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. У кожній групі було по 10 тварин.

Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами 1-Ф, Э-38, К, 2-Т, БСК-13, БСК-39, 18, ГАК. Субстанції *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 на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 24 годину до початку тестування. В якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі 25 мг/кг маси тіла у вигляді комерційного препарату фірми “EGIS Pharmaceuticals PLC” (Угорщина). Контрольною групою слугували тварини, яким вводили в такому ж об’ємі розчинник з емульгатором і піддавали такому ж впливу, як і дослідних тварин.

Депресивні зміни поведінки у щурів оцінювали в тесті Порсолта (тест відчаю), який є експериментальною моделлю депресії і відтворюється шляхом вимушеного плавання (“forced swimming”) піддослідних тварин [11]. Тест продовжувався 6 хв., протягом яких реєстрували латентний період першого “зависання” (імобільність більше 5 сек.) і загальний час імобільності (сек.), що інтерпретується як прояв депресивності. Під імобільністю мається на увазі повна відсутність плавальних рухів при пасивному триманні тварини на воді.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Statistika 6,0 з використання критерію t Стьюдента для незалежних вибірок.

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі поведінкових реакцій у тесті вимушеного плавання через 24 години після введення розчинника і емульгатора (контрольна група) не спостерігалось вірогідних змін початкового часу іммобільності і загального часу іммобільності порівняно з показниками інтактних тварин (рис. 1 і рис. 2).

Застосування референт-препарату іміпраміну, через 24 години після уведення, подовжувало час активного плавання тварин у 1,9 рази ($p < 0,001$) і вірогідно зменшувало загальний час іммобільності щурів порівняно з контролем (див. рис. 1 і рис. 2).

Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, з умовною назвою Э-38 збільшувало час настання першої іммобільності у 2,3 рази ($p < 0,001$), а загальний час іммобільності зменшувало у 4,5 рази порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) (див. рис. 1 і рис. 2).

Профілактичне застосування щурам речовини ГАК затримувало час настання першої іммобільності у 2,1 рази ($p < 0,001$), а загальний час іммобільності зменшувало у 1,6 рази порівняно з контролем ($p < 0,02$) (див. рис. 1 і рис. 2).

Аналіз показників у групі тварин, яким за 24 години до дослідження, внутрішньоочередово вводили субстанцію 1-Ф показав, що час настання першої іммобільності збільшився у 1,5 рази ($p < 0,002$), а загальний час іммобільності зменшився у 2,4 рази порівняно з групою тварин без уведення субстанції ($p < 0,001$) (див. рис. 1 і рис. 2).

Запобіжне введення речовини 18 збільшувало час настання першого “зависання” у 1,8 рази ($p < 0,001$) і зменшувало загальний час іммобільності щурів у 2,3 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) (див. рис. 1 і рис. 2).

Субстанція з лабораторним шифром К, викликала тенденцію до збільшення часу першої іммобільності, при цьому загальний час іммобільності

вірогідно зменшився у 2,7 рази порівняно з групою тварин без уведення субстанції (див. рис. 1 і рис. 2).

Однак не всі похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляли фармакологічну активність у тесті відчаю. Речовини БСК-13, БСК-39, 2-Т суттєво не змінювали час активного плавання щурів і загальний час іммобільності порівняно з контрольною групою тварин (див. рис. 1 і рис. 2).

Таким чином, похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними умовними шифрами Э-38, ГАК, 18, 1-Ф через 24 години після введення змінювали 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 субстанції 2-Т, БСК-13, БСК-39 не впливали на час настання першого періоду “зависання” і загальний час іммобільності, окрім речовини К, яка лише запобігала проявам дрепресивності, зменшуючи загальний час іммобільності порівняно з контролем.

Отримані результати свідчать, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти зменшують рівень депресивності та тривожності в щурів, тобто виявляють антидепресивну активність, яка за силою і тривалістю дії деяких субстанцій не поступається препарату порівняння іміпраміну і триває принаймні 24 години. У попередніх дослідженнях показано, що антидепресивна активність похідних 2-оксоіндоліну вже проявляється через 1 годину після уведення [2].

По здатності віддаляти час настання депресії в тесті Порсолта досліджувані субстанції можна розмістити в наступній послідовності: Э-38>ГАК>18>1-Ф. Як бачимо, найбільшу активність виявляє речовина Э-38.

Отримані результати при проведенні тесту Порсолта підтверджують раніше отриманими даними стосовно здатності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти модифікувати емоційну сферу тварин у нейрофізіологічних тестах [1]. Виявлена антидепресивна активність може бути

однією з складових здатності досліджуваних субстанцій попереджати стан тривоги і страху за умов помірної стресової ситуації, викликаній новизною [6], оскільки стресорні фактори є пре дикторами розвитку депресії [12].

Висновки:

1. Профілактичне введення щурам похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (субстанції Э-38, ГАК, 18, 1-Ф) у дозі 12 мг на кг маси тіла збільшує час настання першого періоду іммобільності і зменшує загальний час іммобільності в тесті Порсолта.

2. Субстанції Э-38, ГАК, 18, 1-Ф у тесті “вимушеного” плавання виявляють антидепресивну активність, яка найбільш виражена у речовини Э-38, співставлена з референт-препаратом іміпраміном і триває, що найменше, протягом доби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції у щурів / Р. В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, С.В. Колісник [та ін.] // Вісник фармації.-2008. - Т.53, №1 - С. 76-78.

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.] // Клінічна фармація. - 2008. - Т. 13, №1 - С. 47-49.

3. Дробижев М.Ю. Антидепрессанты первых поколений в современной терапии депрессии / М. Ю. Дробижев // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова - 2008. - Т.108, №12. - С. 32-38.

4. Калуев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза / А. В. Калуев // Нейронауки. - 2006. - №1. - С. 34-56.

5. Кудрявцева Н.Н. Экспериментальный подход к скринингу психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим / Н. Н. Кудрявцева, Д. Ф. Августинович, Н.П. Бодарь [и др.] // Нейронаука. - 2007. - №1. - С.5-18.

6. Луценко Р.В. Оцінка нейротропної активності похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті “відкрите поле” / Р.В. Луценко // Вісник Вінницького Національного медичного університету. - 2008. - Т.12, №2. - С. 345-348.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. Члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. И доп. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”, 2005. – 832 с.

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

9. Kelly J.P., Wrynn A.S., Leonard B.E. The olfactory bulb lesioned rat as a model of depression: an update // Pharmacol. Ther. - 1997. - Vol. 74. - P. 299-316.

10. Liu X., Gershenfeld H.K. An exploratory factor analysis of the tail suspension test in 12 inbred strains of mice and an F2 intercross // Brain Res. Bull. - 2003. - Vol. 60. - P. 223-231.

11. 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.

12. Stanford S.C. Stress. A major variable in the psychopharmacologic response / S.C. Stanford // Pharmacol. Biochem. Behav. - 1996. - Vol. 54, №1. - P. 211-217.

13. Willner P. Animal models of stress: An overview: In: Methods in Neurosciences. Paradigms for the Study of Behavior / Willner P. - Ed. P.M.Conn, San Diego. - NY.: Academic Press, 1993. - P. 145-162.

Резюме

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

Р.В. Луценко, А.Г. Сидоренко

Вивчали вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на емоційну сферу щурів у тесті вимушеного плавання Порсолта. Показано, що субстанції Э-38, ГАК, 1-Ф, 18, через 24 години після введення, збільшують час настання першого періоду іммобільності та зменшують загальний час іммобільності. Це свідчить про наявність у досліджуваних речовин антидепресивної активності, яка найбільш виражена у субстанції Э-38.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, тест Порсолта, антидепресивна активність.

Резюме

ПОИСК АНТИДЕПРЕСАНТОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСИИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Р.В. Луценко, Т.О. Сидоренко

Изучали влияние производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты на эмоциональную сферу крыс в тесте принудительного плавания Порсолта. Показано, что субстанции Э-38, ГАК, 1-Ф, 18, через 24 часа после введения, увеличивают время наступления первого периода иммобильности и уменьшают общее время иммобильности. Это свидетельствует про наличие у исследуемых веществ антидепрессивной активности, которая наиболее выражена у субстанции Э-38.

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

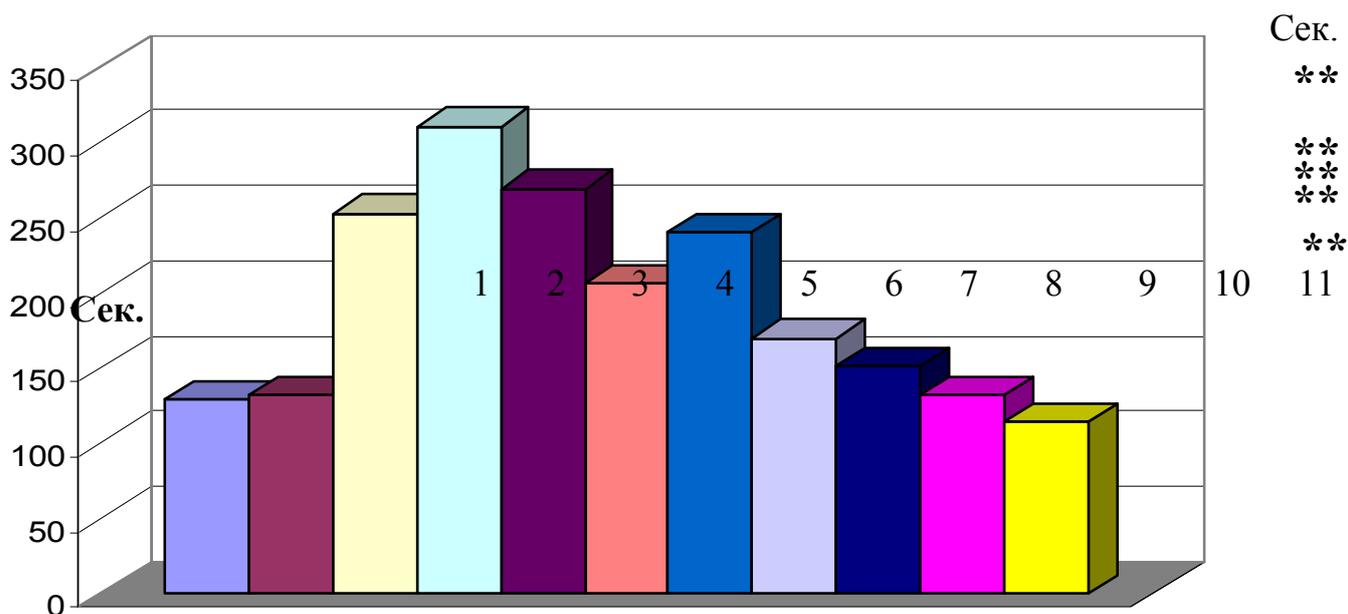


Рис. 1. Вплив похідних 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти на тривалість латентного періоду першого “зависання” у тесті Порсолта через 24 години після уведення:

1 – Інтактні.

2 – Інтактні + розчинник і емульгатор (контрольна група);

3 – Іміпрамін 25 мг/кг;

4 – Э-38;

5 – ГАК;

6 – 1-Ф;

7 – 18;

8 – К;

9 – БСК-13;

10 – БСК-39;

11 – 2-Т

12 – * - $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;

13 – ** - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем. Ø

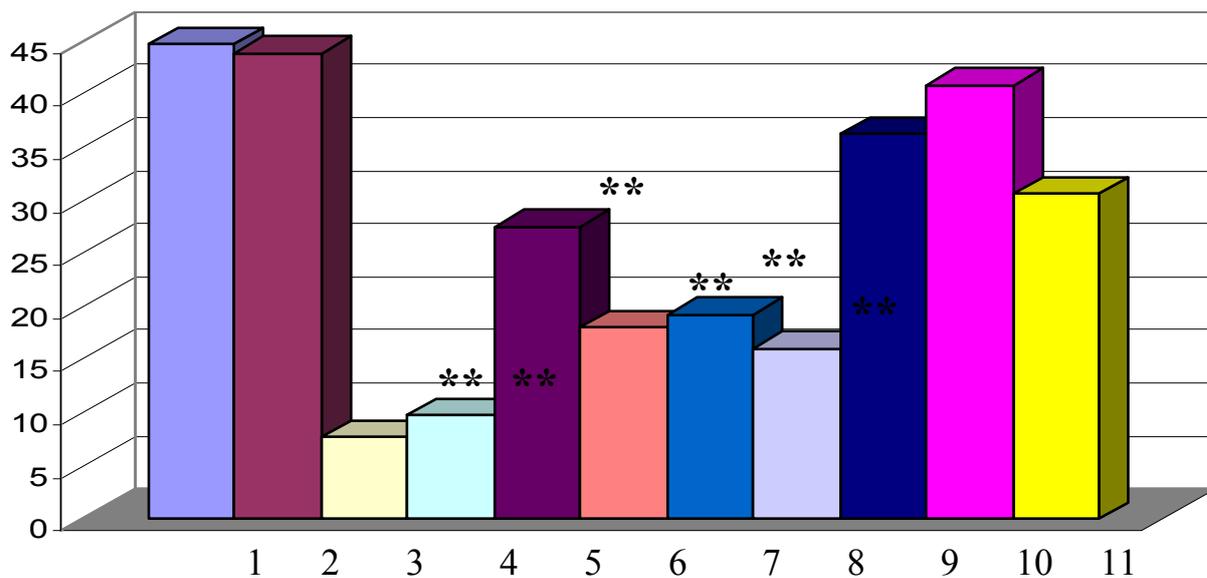


Рис. 2. Вплив похідних 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти на загальний час іммобільності у тесті Порсолта через 24 години після уведення:

1 – Інтактні.

2 – Інтактні + розчинник і емульгатор (контрольна група);

3 – Іміпрамін 25 мг/кг;

4 – Э-38;

5 – ГАК;

6 – 1-Ф;

7 – 18;

8 – К;

9 – БСК-13;

10 – БСК-39;

11 – 2-Т

12 – * - $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;

13 – ** - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.