

УДК: 615.214

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПСИХОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНОГО 2-ОКСИІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Сидоренко А.Г., Луценко Р.В.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Загально медична значимість проблеми пошуку нових речовин з психотропними властивостями обумовлена великою кількістю побічних ефектів (не вибірковість дії, викликають залежність, порушують сон, координацію рухів та ін.) у наявних лікарських речовин [3]. Також значна розповсюдженість психічної і неврозоподібної патології серед населення з тенденцією до її хронічного перебігу, здатність провокувати та загострювати соматичні захворювання вимагає розширення арсеналу наявних лікарських засобів [2].

Для ефективного скринінгу потенційних психотропних засобів бажано використовувати декілька різнопланових поведінкових моделей, оскільки експериментальна тривожність має гетерогенний характер і завжди є супутником емоційного стресу [7]. В той же час досліджувані субстанції можуть виявляти різну чутливість у модельних умовах експерименту [6]. Використовувані тести повинні відповідати наступним критеріям: відтворювати етіологію, нейрофізіологічне підґрунтя і симптоматичні прояви, які подібні до клінічного перебігу патології у людей, а також мати специфічність і чутливість для досліджуваних речовин [14].

Для вивчення нейропсихотропної активності сполук були використані стандартні психофармакологічні тести, аналіз яких базується на дослідженні спонтанної поведінки при поміщенні тварин у незнайоме для них середовище, тобто створення емоційної стресової ситуації [13].

Мета роботи – вивчити психотропні властивості нового похідного 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти в нейроетологічних модельних тестах.

**Матеріали і методи досліджень.** Експерименти виконані на 90 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150 – 200 г. Усі тварини були розподілені на 3 групи, по 10 щурів у групі для кожного з тестів. Досліди

проводили в стандартних умовах у вечірні години з 18.00 до 20.00 години. Для дослідження використали похідне 2-оксоіндоліну з умовним позначенням Э-38. Речовину суспендували *ex tempore* у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80", вводили тваринам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до початку першого тестування. Тваринам контрольної групи вводили розчинник (вода для ін'єкцій 1 мл з емульгатором) і піддавали такому ж впливу, як і дослідних тварин.

Через 1 годину після уведення субстанцій поведінково-емоційні реакції досліджували в припіднятому хрестоподібному лабіринті, тестування тривало 5 хвилин. При дослідженні враховували наступні показники: латентний період знаходження в центрі лабіринту, кількість виходів у відкриті рукава (дослідницька активність), кількість заглядань у відкриті рукава і до низу з кінців закритих і відкритих рукавів (оцінка ризику), кількість переходів через центральну платформу лабіринту, кількість вставань (вертикальна дослідницька активність), кількість, час і відсоток тварин, які продемонстрували акти грумінгу, а також інтенсивність актів дефекації за кількістю болюсних кульок [8].

Психотропну активність похідних 2-оксиіндолін-3-гліюксілової кислоти дослідували в тесті чорно-біла камера, який тривав 10 хв. (5 хв. адаптація до темного відсіку камери і 5 хв., власне тестування) [10]. Реєстрували латентний період першого виглядання (рефлекс нори), кількість виглядань і виходів у світлий відсік камери, а також загальний час виглядання, час перебування тварин у світлому відсіку камери та кількість болюсних кульок у обох відділах камери.

У дослідах використовували тест Порсолта, який є експериментальною моделлю депресії та відтворюється шляхом вимушеного плавання ("forced swimming") піддослідних тварин [12]. При тестуванні щурів опускали в білий пластиковий циліндр висотою 60 см, діаметром 50 см, який на дві третини був заповнений водою ( $t = 24\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Тест продовжувався 6 хв., протягом яких реєстрували латентний період першого "зависання" (імобільність більше 5 сек.) і загальний час імобільності (сек.), що інтерпретується як прояв відчаю

(депресивна дія). Під іммобільністю мається на увазі повна відсутність плавальних рухів при пасивному триманні тварини на воді.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за програмою Microsoft Statistika 6.0 з використанням дисперсійного аналізу ANOVA і  $\chi^2$  [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Введення розчинника і емульгатора (Твін-80) контрольній групі щурів вірогідно не впливало на психофізіологічні показники в тестах хрестоподібний припіднятий лабіринт, чорно-біла камера і тесті вимушеного плавання Порсолта порівняно з інтактними тваринами (таблиця 1 і таблиця 2).

Профілактичне застосування похідного 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти, з умовним позначенням Э-38, суттєво змінювало емоційно-поведінкові реакції тварин у тесті хрестоподібний припіднятий лабіринт. При дослідженні вертикальної рухової активності спостерігалось збільшення кількості виходів до відкритих рукавів у 1,6 рази ( $p < 0,002$ ) і переходів через центр лабіринту в 2,9 рази порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). При цьому не змінився латентний період першого переміщення і кількість заглядань у відкриті рукава лабіринту (див. табл. 1).

Уведення речовини Э-38 збільшувало вертикальну активність в 1,7 рази ( $p < 0,002$ ) і вірогідно збільшувало показник “оцінка ризику”, тобто кількість зазирань до низу з відкритих та закритих рукавів лабіринту порівняно з щурами без уведення субстанції (див. табл. 1).

При аналізі вегетативних показників було встановлено, що кількість болюсних кульок зменшилась в 2,7 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою щурів. Акти грумінгу були зареєстровані у 100% дослідних тварин, на фоні вірогідного збільшення їх кількості і часу порівняно з контролем (див. табл. 1).

Як бачимо, запобіжне введення субстанції Э-38 інтактним тваринам збільшувало кількість виходів у відкритий рукав і переходів через центральну площадку лабіринту, при цьому не спостерігалось вірогідно значимого впливу на кількість виглядань у відкриті рукава. Отримані результати свідчить про підвищення дослідницької і рухової активності щурів, яку можна розцінювати як реалізовану. Тобто похідне 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляє

активууючу дію на ЦНС, при цьому зменшує відчуття страху і підвищує швидкість адаптації до нових умов. Також субстанція Э-38 збільшувала кількість заглядань до низу і зменшувала кількість актів дефекації і грумінгу, що свідчило про підвищення стійкості емоційної сфери тварин за умов моделювання ситуаційної тривоги (помірно аверсивного стресорного впливу), як це описано при скринінговому дослідженні інших потенційних психотропних сполук [4].

Однією з найбільш чутливих моделей для дослідження нейротропних властивостей речовин є чорно-біла камера [10]. В результаті спостереження за тваринами було встановлено, що субстанція Э-38 збільшувала час латентного періоду першого виглядання в 1,5 рази порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) (таблиця 2). Також вірогідно зменшилась кількість виглядань і виходів у освітлений відсік камери порівняно з тваринами без уведення похідного 2-оксиіндоліну. При цьому лише 20% щурів виглядали або виходили в освітлену частину камери, порівняно з контрольною групою, у якій зазначені показники реєструвалися у 100% тварин (див. табл. 2). Запобіжне введення речовини Э-38 вірогідно зменшувало час виглядання та зменшувало кількість виходів у освітлений відсік камери в 4,7 рази порівняно з тваринами, яким не вводили субстанцію ( $p < 0,001$ ). Також вірогідно зменшився загальний час перебування щурів у освітленому відділі камери порівняно з контрольними тваринами. Серед досліджених вегетативних показників слід відзначити зменшення кількості актів дефекації у 3,2 рази порівняно з групою тварин яким вводили розчинник і емульгатор (див. табл. 2).

Таким чином, у тесті чорно-біла камера субстанція Э-38 збільшувала латентний період першого виглядання, зменшувала кількість і час виглядань, час перебування та виходів у освітлений відсік камери, хоча зменшувала кількість болюсних кульок у темному і освітленому відсіках камери. Дивіантні зміни поведінки щурів свідчать, що в структурі нейротропної активності похідного 2-оксиіндолін-3-гліюксілової кислоти не виключена присутність певного анксиолітичного компоненту.

Для уточнення психотропних властивостей похідного 2-оксиіндолін-3-гліюксілової кислоти в нейроетологічних модельних дослідах, було проведено тест вимушеного плавання Порсолта.

Поведінковий тест відчаю показав, що при застосуванні субстанції Э-38 час першого “зависання” дорівнював  $175,3 \pm 5,06$  сек., тобто збільшився в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. При цьому загальний час іммобільності ( $25,1 \pm 2,54$  сек.) зменшився в 2,1 рази порівняно з показниками тварин, яким вводили розчинник і емульгатор ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, речовина Э-38 пролонгувала настання першого періоду іммобільності і збільшувала загальний час іммобільності, тобто змінювала поведінку щурів у тесті вимушеного плавання. Таким чином досліджувана субстанція зменшувала рівень тривожності та депресивності у щурів, тобто виявляла виражену антидепресивну активність.

На основі комплексного аналізу проведених нейроетологічних тестів можна дійти висновку, що похідне 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти змінює емоційно-поведінкові реакції, збільшує швидкість адаптації до нових умов, попереджає розвиток відчуття тривоги, страху і запобігає пригніченню психоемоційної сфери щурів за умов модельної патології, тобто виявляє анксиоактивуючу і антидепресивну активність.

Аналізуючи потенційні механізми активуючої і антидепресивної дії субстанцій Э-38, слід відзначити, що вони можуть бути пов’язані з вибірковою інгібуванням активності мітохондріальної моноаміноксидази (МАО-А) у тканинах головного мозку дослідних щурів, як це описано для інших похідних оксиіндолів [5]. Підтвердженням нашого припущення є дані, що відомі інгібітори моноаміноксидази належать до антидепресантів і тимолептична дія яких може поєднуватись з психостимулюючою, або анксиолітичною активністю, тобто має регулюючий вплив на ЦНС [7, 11].

Висновок:

Профілактичне введення щурам субстанцій Э-38 (похідне 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти) у дозі 12 мг на кг маси тіла в нейроетологічних тестах виявляє анксиоактивуючу і антидепресивну дію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. - СПб: Питер, 2001. 480 с.
2. Джекобсон Дж. Л., Джекобсон Алан М. Секреты психиатрии: пер с англ. / Под общ. Ред. Акад РАМН П.И. Сидорова. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 576 с.
3. Джордж Арана, Джеральд Розенбаум. Фармакотерапия психических расстройств: пер. с англ. Ю. Бородиной, Е. Гальцева, М. Якубы / Под ред. С. Кабанова. - М.: БИНОМ, 2004. - 416 с.
4. Епишина В.В, Меркушенкова О.В. Сравнительное экспериментальное изучение психотропных свойств новых производных глутаминовой кислоты – соединений РГПУ0135 и РГПУ-202 // Бюл. Волг. науч. Центра РАМН.-2007.- №2. - С. 11-13.
5. Крумероль М., Торнейр М-К., Кейн А., Медведев А.Е. Влияние окисленных индолов на активность моноаминоксидаз митохондрий мозга крысы // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т.48, Вып.2. – С. 123-129.
6. Лапин И.Г. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т.63, №3. – С. 58-62.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства - М.: Новая волна, 2006.-1206 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. Ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
9. Aguiler R., Guil L., Flint J., et al. Learned fear, emotional reactivity and fear of heights: a factor analytic map from a large F2 intercross of Roman rat strains // Brain Res. Bull. – 2002. – Vol. 57. – N. 1. – P. 17-26.
10. Calatayud F., Belzung C. Emotional reactivity in mice, a case of non-genetic heredity // *physiol. Behav.* – 2001. – Vol. 74. – P. 355-362.
11. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler, J. Joel Jeffries *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* – Toronto, Canada, 1999. – P. 85-89.
12. Porsolt R.D., McArthur R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures: In: *Methods in Behavioral Pharmacology*, Ed. F. van Haaren, N.Y., Elsevier:1993. - P. 23-51.
13. Salum C., Morato S., Roque-da-Silva. Anxiety-like behavior in rats: a computational model // *Neural Networks.* - 2000. - Vol. 13, P. 21-29.
14. Stanford S.C. Stress. A major variable in the psychopharmacologic response // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1996. – Vol. 54, N.1. – P. 211-217.

## Резюме

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПСИХОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Сидоренко А.Г., Луценко Р.В.

Досліджено психотропні властивості нового похідного 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти (Э-38) в нейроетологічних модельних тестах у дозі 12 мг/кг маси тіла, яку вводили внутрішньоочеревинно. Через 1 годину вивчали поведінково-емоційні реакції в тестах хрестоподібний припіднятий лабіринт, чорно-біла камера і тесті Порсолта. Встановлено, що субстанція Э-38 виявляє анксиоактивуючу і антидепресивну активність

**Ключові слова:** похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, анксиоактивуюча і антидепресивна дія.

## Резюме

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНОГО 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Сидоренко А.Г., Луценко Р.В.

Исследовано психотропные свойства нового производного 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты (Э-38) в нейроэтологических модельных тестах в дозе 12 мг/кг массы тела, которую вводили внутрибрюшинно. Через 1 час изучали поведенческо-эмоциональные реакции в тестах крестообразный приподнятый лабиринт, черно-белая камера и тесте Порсолта. Установлено, что субстанция Э-38 имеет анксиоактивирующую и антидепресивную активность.

**Ключевые слова:** производные 2- оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты, анксиоактивирующее и антидепресивное действие.

Таблиця 1

Вплив похідного 2-оксиіндол-3-гліоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції інтактних щурів у тесті хрестоподібний припіднятий лабіринт

Групи тварин	Латентний період знаходження в центрі, сек.	Кількість виходів у відкритий рукав	Кількість переходів через центр	Кількість заглядань у відкриті рукава	Кількість заглядань до низу	Кількість всавань	Грумінг, % тварин.	Кількість болюсів
1. Інтактні	1,1±0,1	3,74±0,50	3,1±0,49	4,0±0,44	7,1±0,44	2,3±0,21	20	5,4±0,24
2. Контроль	1,1±0,1	3,88±0,51	3,3±0,51	3,9±0,31	7,4±0,45	2,2±0,20	20	5,3±0,21
2. Після введення субстанції Э-38, через 1 год	1,1±0,1	6,4±0,52***	9,5±0,88***	4,0±0,67	9,8±0,91***	3,7±0,33***	100***( $\chi^2$ )	2,0±0,26***

Примітки:

1 - \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами;

2 - \*\*  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.



Таблиця 2

Вплив похідного 2-оксиіндол-3-гліоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції інтактних щурів у тесті чорно-біла камера

Групи тварин	Латентний період першого виглядання, сек	Кількість виглядань	Тварин, які виглядали, %	Час виглядань, сек.	Кількість виходів	Тварини, які виходили, %	Кількість болюсів
1. Інтактні	12,7±1,39	3,0±0,34	100	17,6±1,81	1,6±0,17	100	4,8±0,42
2. Контроль	14,7±1,83	2,7±0,39	100	23,2±2,98	1,4±0,16	100	4,5±0,31
3. Після введення субстанції Э-38, через 1 год	22,2±4,8 ***	0,3±0,21 ***	20 *** ( $\chi^2$ )	1,0±0,73 ***	0,3±0,21 ***	20***( $\chi^2$ )	1,4±0,16***

Примітки:

1 - \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами;

2 - \*\*  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

