

УДК: 615 + 616.89 – 008.454 – 092.9

Луценко Р.В., Бобирьов В.М., Весніна Л.Е., Сидоренко А.Г., Дев'яткіна Т.О., Микитюк М.В.

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

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Багатогранність механізмів розвитку депресивних розладів обумовлює необхідність розробки нових ефективних антидепресантів, що здатні корегувати численні ланки патогенезу депресії. Мета роботи: дослідити вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука Э-38) на рівень моноамінів у крові щурів після моделювання хронічного помірнього стресу. На 32 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 180-230 г. В умовах хронічного помірнього стресу вивчали вміст адреналіну, норадреналіну, дофаміну і серотоніну у крові щурів імуноферментним методом. Профілактично-лікувальне введення сполуки Э-38 у дозі 12 мг/кг всередину підвищувало вміст норадреналіну і серотоніну в крові. Такі зміни моноамінів достовірно відображають їх кількість у ЦНС, тому можна стверджувати, що сполука зменшує прояви нейромедіаторного дисбалансу при депресивноподібному стані.

Ключові слова: похідне 2-оксоіндоліну, хронічний помірний стрес, моноаміни.

Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава «Пошук засобів та біологічно-активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

Вступ

На сьогоднішній день проблема психічних захворювань є однією з найбільш актуальних для сучасної медицини [2]. За даними ВООЗ у світі на депресію страждає до 20% жінок і від 7-12 % чоловіків і кількість їх постійно зростає, а смертність від цієї недуги вийде на 1-е місце у світі, випередивши серед інших причин серцево-судинні захворювання і онкологічну патологію [12].

Пусковими факторами розвитку депресії є ендогенні (порушення мозкового кровообігу, ендокринні захворювання, генетична схильність) та екзогенні чинники (соматичні та інфекційні захворювання, отруєння, вживання алкоголю, наркотиків, фармакологічних препаратів та інше) [13].

При депресії відмічається порушення синтезу і екскреції норадреналіну і зміна концентрації у сечі основного його метаболіту – 3-метокси-4-оксифеніл-гліколя у залежності від стадії захворювання. У хворих спостерігається зниження чутливості постсинаптичних адренорецепторів та збільшення кількості пресинаптичних α_2 і β_2 -адренорецепторів. Такий дисбаланс призводить до порушення викиду норадреналіну в синаптичну щілину.

Можливим чинником, що пригнічує дофамінергічну передачу при депресії, є активація ауторецепторів з наступним обмеженням викиду медіатора в синаптичну щілину [1]. При домінуванні у хворих на депресивні розлади апатії і загальмованості відмічено зменшення обміну дофаміну, а при аналізі спинномозкової рідини виявляється зниження рівня основного метаболіту дофаміну в спинномозковій рідині – гомованільної кислоти [10].

Порушення функції серотонінергічної системи

головного мозку також спричиняє депресивні розлади [3]. При депресії спостерігається дефіцит серотоніну в депо та збільшується кількість пресинаптичних 5-НТ₂-рецепторів, саме це призводить до зниження продукції серотоніну. Зокрема, антидепресивний ефект мінсеріну розвивається за рахунок блокади 5-НТ_{2A}-рецепторів.

Існує точка зору, що надлишок функціональної активності серотонінергічної системи та гіперчутливість постсинаптичних 5-НТ-рецепторів спостерігається при деяких формах депресивних станів. Це підтверджується ефективністю трициклічних антидепресантів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, лікувальний ефект, яких пов'язаний зі зниженням рівня серотоніну [7].

Базуючись на цих даних, можна стверджувати про провідну роль в патогенезі депресії розладів моноамінергічних нейромедіаторних систем головного мозку [4].

Перспективною групою нейротропних сполук, що останнім часом активно досліджуються, є похідні 2-оксоіндолін-3-гліюксілової кислоти. У попередніх дослідженнях встановлено, що сполуки цієї групи здатні ефективно корегувати депресивні розлади у поведінкових і фармакологічних моделях депресії [5, 6, 8].

Мета роботи

Дослідити вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука Э-38) на рівень моноамінів у крові щурів після моделювання хронічного помірнього стресу.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконані на 32 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 180-230 г. Тварин утримували на звичайному харчовому, пит-

ному і при 12-годинному світловому режимі. Усі досліди проводили у відповідності до законодавства України [Закон України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – с. 230], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою. Для моделювання депресивноподібних порушень у щурів використовували хронічний помірний стрес протягом 8 тижнів. Стресорний вплив проводили щоденно, з використанням типових стресорів, що чергуються: зміна циклу день ніч (вдень темно, вночі горить світло); депривація (позбавлення води або їжі на 24 год); нахил клітки на 45⁰ градусів на добу; світло в темний період доби (світло цілодобово); звуки хижаків протягом 8 год.; порожня клітка з водою 0,3-0,5 см 24 год [11, 15]. Після закінчення відтворення патології евтаназію щурів проводили під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочередово) шляхом забору крові з серця до його зупинки. Для дослідження використовували плазму крові, у якій визначали рівень норадреналіну, адреналіну і дофаміну і сироватці крові для визначення рівня серотоніну імуноферментним методом за допомогою наборів фірм (“TriCat TM ELISA” IBL International GmbH, Germany) і (“Serotonin EIA” Demeditec Diagnostics GmbH, Germany).

Похідне 2-оксоіндоліну вводили внутрішньошлунково перший раз за 1 годину до початку моделювання патології, потім один раз на 3 до-

би протягом 8 тижнів. Для отримання однорідної стабільної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетовану форму іміпраміну “EGIS Pharmaceuticals PLC” (Угорщина) у дозі 25 мг/кг і сполуку суспендували, використовуючи Твін-80 (LAUROPAN, Italy).

Визначення рівня моноамінів проводили на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія” м. Полтава.

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США) з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Рівень моноамінів – один з показників, що змінюється при депресії та свідчить про розвиток депресивноподібного стану. Здатність досліджуваної сполуки відновлювати рівень моноамінів вказує на наявність антидепресивної дії і характеризує її механізми.

Після моделювання хронічного помірного стресу на протязі 8 тижнів відмічалось зменшення у плазмі крові рівня адреналіну в 1,5 рази ($p < 0,001$) і норадреналіну в 1,3 рази порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$) (таблиця). Слід відзначити, що на фоні депресивноподібного стану спостерігається зниження рівня й інших моноамінів, зокрема серотоніну в 1,8 рази ($p < 0,002$) і дофаміну в 1,3 рази порівняно з показниками контрольної групи тварин ($p < 0,002$).

Таблиця
Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на рівень моноамінів у крові через 8 тижнів після моделювання хронічного помірного стресу у щурів ($M \pm m$)

Групи тварин	Адреналін, пг/мл	Норадреналін, пг/мл	Дофамін, пг/мл	Серотонін, нг/мл
Інтактні (контрольна група)	54,8±2,0	83,5±1,91	42,4±1,95	812±85,4
Хронічний помірний стрес (контрольна патологія)	35,8±2,52*	62,8±3,0*	32,1±1,99*	456±34,7*
Іміпрамін + хронічний помірний стрес	48,3±1,58**	76,3±4,40**	37,4±2,32	1077±112**
Сполука Э-38 + хронічний помірний стрес	40,1±1,69	79,4±4,37**	43,7±0,99**	922±72**

Примітки: 1. У кожній групі 8 тварин.

2. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами (контрольна група).

3. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з хронічним помірним стресом (контрольна патологія).

Профілактично-лікувальне застосування класичного антидепресанту іміпраміну підвищувало у плазмі крові рівень адреналіну і норадреналіну, в середньому, в 1,3 рази порівняно з хронічним помірним стресом ($p < 0,01$). Введення тимолептика збільшувало у сироватці крові вміст серотоніну у 2,4 рази ($p < 0,001$) і вірогідно не впливало на рівень дофаміну порівняно з депресивноподібним станом без фармакокорекції (див. табл.).

Застосування похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти ефективно попереджало зниження рівня нейромедіаторів при хронічному помірному стресі. Сполука Э-38 збільшувала в плазмі крові вміст норадреналіну в 1,3 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$) (див.

табл.). На цьому фоні рівень дофаміну збільшувався в 1,4 рази ($p < 0,001$), а серотоніну у 2,0 рази порівняно з депресивноподібним станом без корекції ($p < 0,001$). Слід зазначити, що похідне 2-оксоіндоліну вірогідно не впливало на рівень адреналіну в плазмі крові експериментальних тварин.

Отримані результати свідчать, що іміпрамін підвищував вміст адреналіну, норадреналіну і серотоніну у крові. Оскільки їх рівень у крові достовірно відображає їх кількість у ЦНС, тому можна стверджувати, що препарат не вибірково інгібує нейрональне захоплення моноамінів і підвищує їх кількість у головному мозку [9]. Щодо похідного 2-оксоіндоліну слід відзначити, що сполука не має структурної спорідненості з іміп-

раміном, проте виявляє схожу дію на обмін церебральних моноамінів. Це, вочевидь, свідчить про різні механізми впливу референс-препарату і сполуки Э-38 на процеси нормалізації вмісту моноамінів.

Можливим механізмом підвищення рівня норадреналіну, дофаміну і серотоніну на фоні етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти може бути не вибіркова блокада моноаміноксидази і попередження виснаження функції моноамінергічних структур у організмі тварин при хронічному помірному стресі. Наші припущення підтверджуються відомостями, що інші біологічно активні похідні індолів є ендogenousними інгібіторами моноаміноксидази, а також здатністю похідного 2-оксоіндоліну протидіяти депресогенному впливу на ЦНС на фоні уведення фармакологічних засобів [5, 8, 14].

Висновки

Профілактично-лікувальне уведення етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти у дозі 12 мг/кг всередину зменшувало прояви нейромедіаторного дисбалансу при 8 тижневому хронічному помірному стресі.

Література

1. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии / Ю.В. Быков. – Ставрополь, 2009. – 77 с.
2. Бурчинский С.Г. Мелатонин и его возможности в неврологической практике / С.Г. Бурчинский // Украинский вестник психоневрологии. – 2013. – Т. 21, вып. 1 (74). – С. 112-117.
3. 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 имени С.С. Корсакова – 2004. – Т. 104, № 9. – С. 62-70.
4. Комиссаров И.В. Роль моноаминергического компонента в антидепрессивном эффекте неконкурентных антагонистов N-метил-D-аспартата / И.В. Комиссаров, Ю.В. Кидин // Журн. АМН Украины. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 583-591.
5. Луценко Р.В. Похідні 2-оксоіндолін-3-глюксиллової кислоти при резерпінній моделі депресії / Р.В. Луценко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2011. – № 1. – С. 123-125.
6. Луценко Р.В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксиллової 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.
7. Mashkovskij M.D. Лекарственные средства / М.Д. Mashkovskij. – М.: Новая волна, 2006. – 1206 с.
8. Сидоренко А.Г. Антидепрессивная активность похідних 2-оксоіндолін-3-глюксиллової 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.
9. 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.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-[2-ГИДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-АЦЕТАМИНО]-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ МОНОАМИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ УМЕРЕННОМ СТРЕССЕ

Луценко Р.В., Бобырев В.Н., Веснина Л.Е., Сидоренко А.Г., Девяткина Т.А., Микитюк М.В.

Ключевые слова: производное 2-оксоиндолина, хронический умеренный стресс, моноамины.

Многогранность механизмов развития депрессивных расстройств обуславливает необходимость разработки новых эффективных антидепрессантов, которые способны корректировать многочисленные звенья патогенеза депрессии. Цель работы: исследовать влияние этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаміно]-масляной кислоты (соединение Э-38) на уровень моноаминов в крови крыс после моделирования хронического умеренного стресса. На 32 белых половозрелых крысах линии Wistar массой 180-230 г. В условиях хронического умеренного стресса изу-

10. Best J.A. Models of dopaminergic and serotonergic signaling / J.A. Best, M.C. Reed, H.F. Nijhout // Pharmacopsychiatry – 2010. – Vol. 43, (suppl.1). – P. 561-566.
11. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats / J. Grønli, R. Murison, B. Bjorvatn [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2004. – Vol. 150, № 1-2. – P. 139-147.
12. 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.
13. Versaevel C. Affective dependency and psychiatry: A discord. / C. Versaevel // Encephale – 2011. – Vol. 37 (1). – P. 25-32.
14. Vinit R. Review on cns activity of isatin derivatives / R. Vinit // International Journal of Current Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 1-9.
15. 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.

References

1. Bykov Yu.V. Rezistentnye k terapii depressii / Yu.V. Bykov. – Stavropol', 2009. – 77 s.
2. Burchinskij S.G. Melatonin i ego vozmozhnosti v неврологической практике / S.G. Burchinskij // Ukrain'skij visnik psihonevrologii. – 2013. – Т. 21, вип. 1 (74). – С. 112-117.
3. Izzati-Zade K.F. Narusheniya obmena serotonina v patogeneze zabolevanij nervnoj sistemy / K.F. Izzati-Zade, A.V. Basha, N.D. Demchuk // Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova – 2004. – Т. 104, № 9. – С. 62-70.
4. Komissarov I.V. Rol' monoaminergicheskogo komponenta v antidepressivnom `effekte nekonkurentnyh antagonistov N-metil-D-aspartata / I.V. Komissarov, Yu.V. Kidin // Zhurn. AMN Ukraini. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 583-591.
5. Lucenko R.V. Pohidni 2-oksoidolin-3-gliksilovoi kisloti pri rezepinovij modeli depresii / R.V. Lucenko // Visnik Vinnic'kogo derzhavnogo medichnogo universitetu. – 2011. – № 1. – С. 123-125.
6. Lucenko R.V. Vpliv pohidnih 2-oksoidolin-3-gliksilovoi kisloti na efekti malih doz L-DOFA / R.V. Lucenko, A.G. Sidorenko, V.M. Bobir'ov // Problemi ekologii ta medicini. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 70-73.
7. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva / M.D. Mashkovskij. – M.: Novaya volna, 2006. – 1206 s.
8. Sidorenko A.G. Antidepressivna aktivnist' pohidnih 2-oksoidolin-3-gliksilovoi kisloti pri modelyuvanni klofelinovoї depresii / A.G. Sidorenko, R.V. Lucenko // Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik Ukrain's'koї medichnoi stomatologichnoi akademii. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 161-164.
9. 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.
10. Best J.A. Models of dopaminergic and serotonergic signaling / J.A. Best, M.C. Reed, H.F. Nijhout // Pharmacopsychiatry – 2010. – Vol. 43, (suppl.1). – P. 561-566.
11. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats / J. Grønli, R. Murison, B. Bjorvatn [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2004. – Vol. 150, № 1-2. – P. 139-147.
12. 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.
13. Versaevel C. Affective dependency and psychiatry: A discord. / C. Versaevel // Encephale – 2011. – Vol. 37 (1). – P. 25-32.
14. Vinit R. Review on cns activity of isatin derivatives / R. Vinit // International Journal of Current Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 1-9.
15. 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.

чали содержание адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в крови крыс иммуноферментным методом. Профилактически-лечебное введение соединения Э-38 в дозе 12 мг/кг внутрь повышало содержание норадреналина и серотонина в крови. Такие изменения моноаминов достоверно отражают их количество в ЦНС, поэтому можно утверждать, что соединение уменьшает проявления нейромедиаторного дисбаланса при депрессивноподобном состоянии.

Summary

INFLUENCE OF ETHYL ESTER 4-[2-HYDROXY-2-(2-OXO-1,2-DIHYDRO-3-ILIDEN)-ACETAMINO]-BUTIRIC ACID ON THE LEVEL OF SERUM MONOAMINES IN CHRONIC MODERATE STRESS

Lutsenko R.V., Bobyrev V.N., Vesnina L.E., Sydorenko A.G., Devyatkina T.A., Mykytyuk M.V.

Key words: a 2-oxoindolin, chronic moderate stress, monoamines.

Versatility of the mechanisms of depressive disorders determined the necessity of the development of new effective anti-depressants that are able to correct the numerous links in the pathogenesis of depression. Objective: to investigate the effect of ethyl 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-iliden)-acetamino]-butiric acid (compound E-38) on monoamines levels in rat blood after the simulation of chronic moderate stress on 32 white sexually mature Wistar rats weighing 180-230 g. Under the conditions of chronic moderate stress we studied the contents of adrenaline, noradrenaline, dopamine and serotonin in the rats' blood by ELISA. Preventive and therapeutic administration of compound E-38 at a dose of 12 mg / kg increased the content of serotonin and norepinephrine in the blood. Such changes of monoamines faithfully reflect their number in the central nervous system, therefore it can be argued the compound reduces the manifestation of neurotransmitter imbalance in depressions.