УДК: 615 + 616 – 092. 9

Сидоренко А.Г., Луценко Р.В..

АНТИДЕПРЕСИВНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ КЛОФЕЛІНОВОЇ ДЕПРЕСІЇ

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава, Україна

Мета роботи: вивчити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при моделюванні клофелінової депресії у щурів. Матеріали і методи досліджень. В експериментах на білих статевозрілих щурах-самцях досліджували вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями 18 і Э-38 у дозі 12 мг/кг при експериментальній депресії, що викликана уведенням клофеліну в дозі 0,1 мг/кг маси тіла. Через 1, 24 години після відтворення клофелінової депресії оцінювали зміни емоційно-поведінкових реакцій у тесті "відкрите поле", який тривав 5 хв. Реєстрували: латентний період першого переміщення (сек.), кількість виходів до центру, кількість перетнутих квадратів, кількість вертикальних вставань, показники вегетативного балансу: кількість актів грумінгу та дефекації. Результати досліджень. Встановлено, що профілактичне введення похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами 18 і Э-38 у дозі 12 мг на кг маси тіла зменшувало прояви клофелінової депресії, тобто збільшували рухову та дослідницьку активність тварин і відновлювали емоційність. Більш активнішою виявилась речовина Е-38.

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

Дана робота є фрагментом наукової теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" "Пошук засобів та біологічно-активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології" (№ державної реєстрації 0111U004879).

Під впливом сучасних соціально-економічних та інших факторів у структурі психічних захворювань відмічається неухильне зростання депресивних розладів. Депресивні розлади в усьому світі широко розповсюджені незалежно від віку, статі та місця проживання [14]. За останні десятиліття констатується зниження захворюваності та смертності від тяжких соматичних захворювань, однак успіхи в лікуванні психічних і поведінкових розладів, особливо депресії незначні. Некореговані депресивні стани, обтяжують перебіг соматичної патології, особливо у людей похилого віку [10]. За даними ВООЗ до 2020 року депресія стане однією із головних причин непрацездатності [12]. В Україні 1,2 млн. людей страждають від психічних розладів різного ступеня складності. З офіційною статистикою, на депресію хворіє 50 тисяч людей [7]. Але можна вважати, що пацієнтів з цією хворобою в декілька разів більше.

На фармацевтичному ринку присутня недостатня кількість антидепресантів, які не вирішують проблему депресії, що підтверджується постійними рецидивами захворювання та розвитком фармакорезистентності.

До перспективних психотропних речовин можна віднести новий клас сполук – похідних 2-оксоіндоліну, що у попередніх дослідженнях виявили антидепресивні властивості у класичному тесті Porsolt [3] та при експериментальній резерпіновій депресії [4].

Мета роботи – вивчити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при моделюванні клофелінової депресії у щурів.

Матеріали і методи досліджень

Експерименти виконані на 50 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 150-200 г. Досліди проводили у вечірні години з $17^{\underline{00}}$ – $20^{\underline{00}}$. Тварини були розділені на 4 груп, по 10 щурів у кожній: I група – інтактні + розчинник і емульгатор (контроль на ін'єкцію); II група − отримувала клофелін (контрольна патологія); III група – похідне 2-оксоіндоліну 18 + клофелін; IV група – похідне 2-оксоіндоліну Э-38 + клофелін. При моделюванні клофелінової депресії щурам, уводили клофелін (Харківське фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу", м. Харків, Україна) у дозі 0,1 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно [6,8]. Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами 18 і Э-38. Сполуки суспензували ex tempore у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80" (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), і вводили щурам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до введення клофеліну. Через 1, 24 години після відтворення клофелінової депресії оцінювали зміни емоційно-поведінкових реакцій у тесті "відкрите поле". Тест тривав 5 хв., протягом яких спостерігають за тваринами та реєстрували наступні показники: латентний період першого переміщення (сек.), кількість виходів до центру, кількість перетнутих квадратів, кількість вертикальних вставань, показники вегетативного балансу: кількість актів грумінгу та дефекації [1, 5].

Обробку отриманих результатів проводили за программами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Однією з патогенетичних ланок депресії є порушення синтезу та екскреції нороадреналіну і зменшення чутливості постсинаптичних адренорецепторів та збільшення кількості пресинаптичних α_2- і β_2-адренорецепторів. Клофелін стимулює пресинаптичні α_2- адренорецептори, змен-

шує потік симпатичних імпульсів з центральної нервової системи та знижує вивільнення норадреналіну з нервових закінчень, що супроводжується розвитком депресивноподібного стану.

Після введення клофеліну в щурів розвинулися симптоми депресивноподібного стану, які спостерігалися протягом усіх термінів спостереження. У тварин через 1 годину після розвитку контрольної патології збільшувався час латентного періоду першого переміщення у 15 разів (p<0,001), через 24 години спостереження аналогічна тривалість цього показника порівняно з контролем на ін'єкцію (табл. 1 і табл. 2). Експериментальна патологія викликала зменшення кількості виходів до центру "відкритого поля" через 1 та 24 години дослідження у 2,7 рази (p<0,001) та 1,8 рази (p<0,01) відповідно. У перший термін дослідження зменшувалась кількість перетнутих квадратів у 3,9 рази (p<0,001), а через 24 години – у 2,7 рази (p<0,001) порівняно з щурами, яким вводили розчинник та емульгатор. У тварин з контрольною патологією через 1 годину спостерігалось зменшення горизонтальної активності у 4,0 рази (p<0,001) та через 24 годину –у 2,6 рази (p<0,001) порівняно з контролем на ін'єкцію (див. табл. 1 і табл. 2). Особливості поведінки щурів, що характерні для розвитку депресивного стану, супроводжувались змінами емоційності у вигляді зменшення актів грумінгу через 1 і 24 години, в середньому, у 3,0 рази (p<0,001). При цьому в обидва терміни спостереження вірогідно збільшувалась кількість болюсних кульок порівняно з контролем на ін'єкцію.

Таблиця 1

Зміна емоційно-поведінкових реакцій щурів через 1 годину після розвитку клофелінової депресії в тесті "відкрите поле" (M±m)

Група тварин	Латентний період першого переміщення, сек	Вертикальні вставання, кількість	Виходи до центру, кількість	Болюси, кількість	Грумінг, кількість	Пересічені квадрати, кількість
1. Контроль на ін'єкцію	1,12±0,18	13,5±1,48	3,7±0,42	2,5±0,24	3,8±0,33	119,3±8,36
2. Контрольна патологія	17,3±1,63*	3,34±0,48*	1,35±0,33*	4,26±0,13*	1,25±0,13*	30,2±4,46*
3. Сполука 18 + клофелін	12,9±1,36**	8,25±0,89**	3,45±0,22**	1,33±0,15**	1,34±0,15	65,2±2,49**
4. Сполука Э-38 + клофелін	2,96±0,27**	5,84±0,46**	2,45±0,16**	1,25±0,13**	3,24±0,13**	76,7±7,95**

Примітки в табл. 1 і 2:

*1 - * - p<0,001 у порівнянні з контролем на ін'єкцію;*

*2 - ** p< у порівнянні з контрольною патологією.*

3 - У кожній групі по 10 тварин.

Таблиця 2

Зміна емоційно-поведінкових реакцій щурів через 24 години після розвитку клофелінової депресії в тесті "відкрите поле" (M±m)

Група тварин	Латентний період першого переміщення, сек	Вертикальні вставання, кількість	Виходи до центру, кількість	Болюси, кількість	Грумінг, кількість	Пересічені квадрати, кількість
1. Контроль на ін'єкцію	1,12±0,16	12,4±1,32	3,3±0,42	2,6±0,27	4,32±0,37	104±10,4
2. Контрольна патологія	15,1±1,64*	4,72±0,41*	1,83±0,22*	4,03±0,37*	1,41±0,13*	38,3±4,13*
3. Сполука 18 + клофелін	1,73±0,34**	9,72±1,57**	3,14±0,43**	2,25±0,36**	1,83±0,39	73,3±9,07**
4. Сполука Э-38 + клофелін	2,13±0,23**	16,5±2,91**	2,54 ±0,16**	1,35±0,15**	2,57±0,16**	107±11,5**

Розвиток клофелінової депресії супроводжувався порушенням емоційно-поведінкових реакцій у тесті "відкрите поле" у вигляді суттєвого пригнічення горизонтальної та вертикальної активності, посиленою тривожністю та пригнічення емоційності у щурів, які тривали, що найменше 24 години.

Профілактичне введення сполуки 18 попереджало розвиток депресивних явищ протягом усіх термінів спостереження (див. табл. 1 і табл. 2). Час латентного періоду першого переміщення через 1 години і через 24 години вірогідно зменшувався порівняно з контрольною патологією. У ці терміни також збільшувалось кількість виходів до центру "відкритого поля" у 2,5 рази (p<0,001) та 1,7 рази (p<0,02) відповідно, порівняно з групою тварин, яким вводили тільки клофелін. Через 1 години відмічалось збільшення кількості перетнутих квадратів у 2,1 рази (p<0,001), а через 24 години – 1,9 рази порівняно з контролем II (p<0,002). Сполука з лабораторним шифром 18 у перший термін дослідження збільшувала кількість вставань у 2,4 рази (p<0,001), яка і через 24 години залишалось вірогідно вищою за контрольну патологію. Похідне 2-оксоіндоліну через 1 годину спостереження зменшувало кількості болюсних кульок у 3,2 рази (p<0,001) та через 24 години у 1,8 рази порівняно з контрольною патологією (p<0,002) (таблиця 1 і таблиця 2).

Введення речовини з лабораторним шифром Э-38 через 1 годину зменшувало час латентного періоду першого переміщення у 5,6 рази (p<0,001), через 24 години – у 7,2 рази (p<0,001) порівняно з контрольною патологією. При цьому через 1 та 24 години дослідження збільшувалась кількість виходів до центру відкритого поля у 1,85 (p<0,01) та 1,4 рази (p<0,002) відповідно, порівняно з контролем II. Також сполука вірогідно збільшувала кількість перетнутих квадратів через 1 і 24 години у 2,5 рази від початку розвитку експериментального депресивного стану (p<0,001). У щурів через 1 годину вірогідно збільшувалась кількості вставань у 1,4 рази (p<0,002), а через 24 години у 3,5 рази (p<0,001) порівняно з контрольною патологією (див. табл. 1 і табл. 2). Профілактичне введення сполуки Э-38 позитивно впливало на показники емоційності та тривожності тварин. Профілактичне введення

похідного 2-оксоіндоліну вірогідно збільшувалась кількості актів грумінгу порівняно з клофеліновою патологією. При цьому кількість болюсів зменшувалась у середньому у 3 рази ($p<0,001$) в усі терміни дослідження порівняно з контролем II (див. табл. 1 і табл. 2).

Аналіз отриманих даних показав, що профілактичне введення похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначення 18 і Э-38 зменшувало прояви клофелінової депресії, тобто відмічалось збільшення рухової та дослідницької активності і відновлювалась емоційність тварин. Обидві досліджуванні сполуки виявляли антидепресивну активність на моделі клофелінової депресії. Однак більш активнішою виявилась речовина Э-38.

Тимоаналептична активність у досліджуваних сполук пов'язана з антогонізмом до клофеліну та блокадою пресинаптичних α_2- адренорецепторів і підсиленням адренергічної передачі в головному мозку (гіпоталамус, структурах лімбічної системи, а саме центральному ядрі мигдалеподібного тіла і зубчастій звилині, locus coeruleus) [11,13]. Також встановлена у попередніх дослідженнях антидепресивна дія похідних 2-оксоіндоліну частково пов'язана з антагонізмом до резерпіну у вигляді блокади пресинаптичних 5-HT_1- або стимуляції 5-HT_2-рецепторів [9]. Отримані результати свідчать, що у похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти присутні декілька компонентів які обумовлюють антидепресивну дію сполук.

Висновки:

1. Профілактичне введення похідних 2-оксоіндоліну-3-гліоксилової кислоти у дозі 12 мг/кг виявляє антидепресивну дію на моделі клофелінової депресії у щурів.

2. Більш активною виявилась сполука з лабораторним шифром Э-38.

Література

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О.Бурешова, Д.П.Хьюстон; Пер с англ. Е.Н. Живописцевой, под ред. Бутаева А.С. – М. : Высш. шк., 1991. – 399 с.
2. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В. Я. – СПб. : 2001. – 480 с.
3. 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.
4. Луценко Р.В. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при резерпіновій моделі депресії / Р.В. Луценко // Вісник Вінницького Національного медичного університету. – 2011. – №1. – С.123−125.
5. Маркель А.Л. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста "открытого поля" / А.Л. Маркель, Р.А. Хусаинов // Журн. высш. нервн. деятельности. –1976. – Т. 26, №6. – С.13−14.
6. Машковский М.Д. Фармакология антидепрессантов / М.Д. Машковский, Н.И. Андреева, А. И. Полежаева. – М. : Медицина. – 1983. – 240 с.
7. Марута Н.О. Особливості потребово-емоційної сфери у хворих похилого віку на тривожно-депресивні розлади з суїцидальним ризиком / Н.О. Марута, І.О. Явдак, О.С. Чередніякова // Український вісник психоневрології – 2011. – Т. 19, Вип. 3, №68. – С. 50−53.
8. Руководство по эксперименталному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [О.Л. Верстакова, Е.В. Арзамасцев, Э.А. Бабаян и др.]; Под ред. Р.У. Хабриева. – [2-е изд.]. – М. : ОАО "Издательство "Медицина". – 2005. – 832 с.
9. Сидоренко А.Г. Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / А.Г. Сидоренко, Бобирьов В.М. // Вісник Вінницького Національного медичного університету. – 2011. – Т.15 (1). – С.41−44.
10. Catipovic-Veselica K. Relation between major and minor depression and heart rate, heart-rate variability, and clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome / K. Catipovic-Veselica, A. Galic, K. Jelic [et al.] // Psychol. Rep. – 2007. – №100. − P.1245–1254.
11. Dishman R.K. Treadmill exercise training augments brain norepinephrine response to familiar and novel stress / R.K. Dishman, K.J. Renner, J.E. White-Welkley [et al.] // Brain Res Bull. – 2000. – V.52(5). – P.337−342.
12. Michaud C.M. Burden of disease-implications for future research / C.M. Michaud, C.J. Murray, B.R. Bloom // JAMA.− 2001. − V.285. − P.535−539.
13. Klimek V. Reduced leves of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression / V.Klimek, C.Stockmeier, J.Overholser [et al.] // The Journal of Neuroscience. −1997. − V.17 (21), №1.− P. 8451 −8458.
14. Schmidt H.D. Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology / H.D. Schmidt, R.C. Shelton and R.S. Duman // Neuropsychopharm. – 2011. – V.36 – P. 2375–2394.

Реферат

АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОИ КИСЛОТЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КЛОФЕЛИНОВОЙ ДЕПРЕССИИ

Сидоренко А.Г., Луценко Р.В.

Ключевые слова: производные 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты, клофелиновая депрессия.

Цель работы: изучить влияние производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловои кислоты при моделировании клофелиновой депрессии у крыс. Материалы и методы исследований**.** В экспериментах на 50 белых половозрелых крысах-самцах исследовали влияние производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловои кислоты с условными обозначениями 18 и Э-38 в дозе 12 мг/кг при экспериментальной депрессии, вызванной введением клофелина в дозе 0,1 мг/кг тела. Через 1, 24 часа после моделировании клофелиновой депрессии оценивали изменения эмоционально-поведенческих реакций в тесте "открытое поле", который длится 5 мин. Регистрировали следующие показатели: латентный период первого перемещения (сек), количество выходов в центр, количество пересеченных квадратов, количество вертикальных стойк, показатели вегетативного баланса: количество актов груминга и дефекации. Результаты исследования: Установлено, что профилактическое введение производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловои кислоты с условными обозначениями 18 и Э-38 в дозе 12 мг/кг массы тела уменьшало сиптомы клофелиновой депрессии, то есть увеличивало двигательную и исследовательскую активность животных и восстанавливали эмоциональность. Более активной выявилось вещество Э-38.

Summary

ANTIDEPRESSANT ACTIVITY PRODUCED BY 2-OXOINDOLIN-3- GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES IN MODELS OF CLONIDINE-INDUCED DEPRESSION

Sydorenko A.G., Lutsenko R.V.

Key words: derivatives, 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid, clonidine-induced depression.

This research was aimed to study the influence of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives in models of clonidine-induced depression in mice. Under the observation there were 50 white pubescent male mice. The derivatives conventionally designated as 18 and E-38 were administered in a dose of 12 mg/gr of body weight in modeled clonidine-induced depression. In 1.24 h after the event we registered changes of psychic and behavioral reactions in the "open field" test which lasted 5 min. We focused on the following parameters as the latent period of the first relocation (sec.), the number of entries to the centre, the number of square crossed, the number of vertical positions, the parameter of vegetative balance including the number of grooming behavior acts and dejections. It has been established preventive introduction of 2-oxoindolin-3-glyoxylic under conventional signs as 18 and E-38 in a dose of 12 mg/gr of body weight decreases clonidine-induced depression, i.e. increases locomotor activity and exploratory behavior of the animals. The substance designated as E-38 is found out to be more effective.

УДК 611.21:616-07

Совгиря С. М.

ВИВЧЕННЯ СТАНУ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ В КЛІТИНАХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ КЛИНОПОДІБНОЇ ПАЗУХИ У ЛЮДЕЙ ЗРІЛОГО ВІКУ ЗА ДОПОМОГОЮ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО МАРКЕРА КІ-67

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

В даному імуногістохімічному дослідженні матеріалом вивчення була слизова оболонка клиноподібної пазухи людей зрілого віку. Метою цієї роботи є виявлення явищ проліферації в клітинах псевдобагатошарового війчастого циліндричного епітелію за допомогою імуногістохімічного маркера Кі-67. Встановлено, що медіальна, латеральна і передня стінки, які містять велику кількість високодиференційованих клітин, характеризуються достатньо активними процесами мітозу. В той час, як на задній стінці, в зонах росту, даний маркер спостерігається тільки в клітинах, розташованих на базальній мембрані (короткі і довгі вставні клітини). На нашу думку, це підтверджує дані літератури, що вставні клітини є клітинами-попередниками мікроворсинчастих, а потім і війчастих та келихоподібних клітин. Але останні клітини підтримують свою кількість і за рахунок власного мітозу.

Ключові слова: псевдобагатошаровий війчастий циліндричний епітелій, гомеостаз, проліферація, маркер Кі-67.

Дана робота є фрагментом наукової теми «Морфологія судинно-нервових взаємовідношень органів голови та шиї людини в нормі та під дією зовнішніх чинників у віковому аспекті. Створення та модифікація існуючих хірургічних шовних матеріалів і експериментально-морфологічне обґрунтування їх використання в клініці», № держ.реєстрації 0107U001657.

Вступ

Системні уявлення про гомеостаз все ще викликають вагання у науковому світі. Багато років вони дискутуються, уточнюються. В організації живої природи (в т.ч. і людському організмі) ми маємо справу з пірамідою гомеостатичних біосистем, які постійно взаємодіють між собою. В основі цієї піраміди знаходиться жива клітина. Питання підтримання кількісного балансу клітин в кожній окремій тканині вивченні недостатньо [1,3,6,7]. Це стосується і псевдобагатошарового війчастого циліндричного епітелію. Тому ми провели імуногістохімічне дослідження з використанням маркеру Кі-67 слизової оболонки клиноподібної пазухи людей зрілого віку.

Мета роботи

Вивчення явищ проліферації в клітинах псевдобагатошарового війчастого циліндричного епітелію (коротких і довгих вставних, міковорсинчастих, келихоподібних та війчастих).

Об'єкт і методи дослідження

Об´єктом дослідження даної роботи була слизова оболонка клиноподібної пазухи людини, забір якої проводився на трупному матеріалі людей, померлих від причин не пов´язаних з ЛОР-патологією. Забір слизової оболонки клиноподібної пазухи відбувався в умовах приміщення судово-медичного моргу Бюро судово-медичної експертизи Управління Охорони Здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації та патанатомічному відділенні ПОКЛ.

У своїй роботі ми використовували вікову періодизацію, яка була прийнята Міжнародним симпозіумом по віковій періодизації у Москві в 1965 році. Отримані дані занесені в таблицю.