

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

СИДОРЕНКО АНТОНІНА ГРИГОРІВНА

УДК 615.015:615.214 + 616 – 4:159.929

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

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент
ЛУЦЕНКО Руслан Володимирович
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»,
МОЗ України (м. Полтава)
доцент кафедри експериментальної та клінічної фармакології
з клінічною імунологією та алергологією

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Штриголь Сергій Юрійович,
Національний фармацевтичний університет,
МОЗ України (м. Харків),
завідувач кафедри фармакології

доктор медичних наук, професор
Киричок Людмила Трохимівна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України (м. Харків),
професор кафедри фармакології та медичної рецептури.

Захист відбудеться «11» листопада 2016 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «10» жовтня 2016 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д. фарм. н., професор

Т.С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема психічних захворювань є однією з найактуальніших для сучасної медицини (С. Г. Бурчинский, 2013). Розповсюдженість цієї патології в Європі складає близько 30% від загальної кількості психічних захворювань (Т. М. Olino et al., 2010; Б. В. Михайлов, 2014;). За даними ВООЗ у світі понад 110 мільйонів осіб страждають на депресії і кількість їх постійно зростає (С. С. Кирилук, 2015). На цю патологію у різні періоди життя хворіють до 20-25% жінок і від 7-12 % чоловіків (А. А. Mamun et al., 2009; Н. А. Марута и соавт., 2015). Згідно з аналітичними показниками ВООЗ до 2025-2030 рр. захворюваність на депресію вийде на перше місце в світі, випередивши серцево-судинні захворювання і онкологічну патологію (J. Svetkovic, 2016).

Нині спостерігається чітка тенденція до зростання депресивних станів, особливо серед людей після 60 років, де частота коливається від 9 до 45%. Психічні розлади у літньому віці зазвичай поєднуються з соматичною патологією, що ускладнює їхній перебіг. Депресія супроводжує кардіологічну патологію у 32% пацієнтів, цереброваскулярну – у 16%, респіраторну – у 21% випадків (Н. В. Кутова, 2015; G. Dammann, 2015; В. В. Захаров, 2016). Депресивні розлади часто зустрічаються у хворих на ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, після інфаркту міокарда та у онкохворих (В. Й. Мамчур, О. В. Хом'як, 2011; Н. R. Smith, 2015). Одним з небезпечних ускладнень депресії є суїцидальні наміри та дії (Т. В. Панько та співавт., 2014). Рівень смертності у цієї категорії хворих складає 15%, а ризик самогубства у 20 разів вищий за такий у загальній популяції (Н. О. Марута, Ю. В. Ніканорова, 2014; Н. А. Мазаева, 2016; Н. Є. Решетовська, 2016).

В Україні показник захворюваності на розлади психіки та поведінки в 2012 році становив 227,5 на 100 тис. населення, поширеність – 2553,9, а допомогу лікаря-психіатра потребувало 2,7% населення (П. В. Волошин, Н. О. Марута, 2015; Э. А. Михайлова и соавт., 2015). За даними МОЗ України, поширеність депресії зросла з 65,4 до 73,6 осіб на 100 тис. населення, а захворюваність – з 8,7 до 9 на 100 тис. населення у 2012 р. порівняно з 2008 р. (М. К. Хобзей и соавт., 2013).

Наявні на фармацевтичному ринку України лікарські засоби не вирішують проблеми лікування депресії. Це пов'язано з недоліками фармакотерапії, а саме з повільним розвитком клінічного ефекту, що складає 2-4 тижні від початку лікування, виникненням побічних реакцій, що виявляються на початку терапії, інколи саме з цим пов'язаний нон-комплаєнс і фармакорезистентність (С. М. Дроговоз и соавт., 2014; S. Kasper, 2014; Д. А. Жупанова, 2015; Л. В. Рахман, М. В. Маркова, 2015; Н. О. Марута, Д. О. Жупанова, 2016). При застосуванні трициклічних антидепресантів відмова від лікування у хворих складає до 21%, а препаратів нових поколінь – 15% (Н. А. Цубанова, С. Ю. Штриголь, 2011). Для більшості антидепресивних засобів характерна затримка настання терапевтичної відповіді, а також сексуальна дисфункція, порушення сну, коливання маси тіла, що погіршує симптоми депресії та збільшує ризик суїциду (С. Г. Бурчинский, 2012; Л. В. Рахман, 2016). Все це, свідчить про актуальність даної проблеми та необхідність розробки нових ефективних антидепресантів.

Зараз активно вивчаються похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (С. Ю. Штриголь та співавт., 2008; О. В. Шатілов та співавт., 2010; О. В. Шатілов та співавт., 2012). У сполук встановлені виражені антигіпоксичні, антиоксидантні, анксиолітичні, стреспротекторні, церебропротекторні та ноотропні властивості (Н. А. Цубанова та співавт., 2011; Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, 2012; Р. В. Луценко та співавт., 2013; О. В. Шатілов, 2014). Усе вищезазначене теоретично обґрунтовує доцільність подальшого фармакологічного дослідження похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як потенційних антидепресантів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879). Авторка була безпосереднім співвиконавцем НДР.

Мета і задачі дослідження. Мета роботи – експериментальне обґрунтування доцільності пошуку в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти сполук з антидепресивною активністю та з'ясування їх можливих механізмів дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

1. Провести в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти скринінг сполук, що виявляють антидепресивну дію в нейроетологічних тестах («відкрите поле», тест Порсолта, «підвішування за хвіст»), та визначити середньоєфективну дозу (ED₅₀) сполуки-лідера.

2. Визначити гостру токсичність сполуки-лідера та її терапевтичний індекс.

3. Вивчити вплив сполуки-лідера на емоційно-поведінкові реакції щурів на тлі дії речовин, що мають гальмівний вплив на ЦНС (каталепсія, що викликана галоперидолом, резерпін-індукована депресія, ефекти клонідину).

4. Дослідити ефекти сполуки-лідера на тлі дії речовин, що мають збуджувальний вплив на ЦНС (апоморфіну, L-3,4-діоксифеніланіну, 5-окситриптофану).

5. З'ясувати роль холінергічної та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем в механізмах антидепресивної дії сполуки-лідера.

6. Дослідити антидепресивну дію сполуки-лідера при курсовому профілактично-лікувальному внутрішньошлунковому введенні за умов депресивно-подібного стану, викликаного хронічним помірним стресом.

7. Вивчити вплив тривалого застосування сполуки-лідера на вміст адреналіну, норадреналіну, дофаміну, серотоніну в крові та активність моноаміноксидази А у крові, головному мозку та печінці.

Об'єкт дослідження – депресивні стани.

Предмет дослідження – антидепресивна дія та її механізми у похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Методи дослідження. Фармакологічні методи: поведінкові (тест «відкрите поле», тест Порсолта, тест «підвішування за хвіст», хронічний помірний стрес (ХПС)); моделі депресивних розладів (вплив на депресивні ефекти галоперидолу, резерпіну, клонідину); вплив на ефекти апоморфіну, L-3,4-діоксифеніланіну

(L-ДОФА), 5-окситриптофану; вплив на ареколіновий та нікотинний тремор, вплив на ефекти ГАМК-блокаторів; токсикологічні; фізико-хімічні; імуноферментні (визначення рівня моноамінів у крові); біохімічні (визначення активності моноаміноксидази (МАО-А) у сироватці крові, тканинах печінки і головного мозку); статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі комплексного аналізу емоційно-поведінкових реакцій у нейроетологічних тестах проведено пошук речовин з антидепресивною дією серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і виявлено найактивнішу сполуку (етилловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, умовна назва Е-38). Встановлена антидепресивна дія сполуки Е-38 характеризується збільшенням латентного періоду першої іммобільності в 1,4 разу і зменшенням загального часу нерухомості у 2,1 разу у тесті Порсолта. Речовина Е-38 покращує адаптаційні можливості та зменшує відчуття страху, що триває принаймні 24 год у тесті «відкрите поле».

Розширено уявлення про токсикологічні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. Встановлено, що сполука Е-38 при внутрішньоочеревинному введенні щурам за значенням LD_{50} відноситься до практично нетоксичних (V клас токсичності), при внутрішньоочеревинному введенні мишам за показником LD_{50} належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності), а за значенням терапевтичного індексу сполука Е-38 в 20,6 разу перевищує іміпрамін.

Отримано нові дані про те, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти посилюють дофамінергічну нейротрансмісію: сполука Е-38 зменшує у середньому в 1,4 разу галоперидолову катаlepsію; суттєво модифікує апоморфінову стереотипію, попереджає виникнення апоморфінової гіпотермії та посилює ефекти L-ДОФА активніше за іміпрамін. Уточнено наукові дані про серотонінергічні механізми антидепресивної дії похідних 2-оксоіндоліну. Сполука Е-38 покращує рухову активність в середньому в 1,8 разу, попереджає розлади вегетативної нервової системи в середньому на 40-60% протягом 24 год при резерпіновій депресії та виразно модифікує ефекти 5-окситриптофану. Встановлена участь норадренергічної системи на основі протидії досліджуваної сполуки депресивноподібним змінам, що викликає клонідин. Висока ефективність у нейрофармакологічних моделях депресії супроводжується здатністю сполуки Е-38 при профілактично-лікувальному курсовому внутрішньошлунковому введенні корегувати ангедонію і поведінку тварин у тесті Порсолта при ХПС, що дозволяє ефективно протидіяти депресивноподібному стану.

Уточнено наукові дані про медіаторні механізми антидепресивної дії похідних 2-оксоіндоліну на прикладі сполуки Е-38, які пов'язані зі збільшенням рівня норадреналіну (НА) в 1,3 разу, дофаміну (ДА) в 1,3 разу і серотоніну (5-НТ) в 2,0 рази у крові та нормалізацією активності МАО-А у головному мозку та сироватці крові.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дисертаційної роботи доцільно використовувати для спрямованого синтезу нових похідних 2-

оксоіндоліну з заданими фармакологічними властивостями і при пошуку та дослідженні серед них потенційних антидепресантів.

Запропоновано новий спосіб для лікування депресивних розладів похідними 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (патент України на винахід № 106105 (2014) і патент України на корисну модель № 79866 (2013)).

Підтверджено практичне значення дисертаційної роботи інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров'я України «Інноваційні перспективи застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в якості антидепресивного засобу», 2015.

Запропоновано науково-методичний підхід пошуку засобів для лікування депресії, який полягає в оптимізації дослідження специфічної активності потенційних антидепресантів методичні рекомендації «Експериментальне вивчення нових антидепресивних засобів» (Київ, 2014).

Результати дисертації впроваджено у науковий процес на кафедрі фармакології, клінічної фармакології та фармакоєкономіки ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол №6 від 17.02.2016 р.) і в план наукових досліджень НДІ ГІОРПФ ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №4 від 4.04.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначені мета і завдання дослідження, розроблені методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертації. Авторка особисто здійснила інформаційно-патентний пошук, провела аналіз даних літератури за темою дисертації, виконала експериментальну частину роботи, провела аналіз, систематизацію та статистичну обробку одержаних результатів, написала текст дисертації. Дослідження рівня моноамінів у плазмі й сироватці крові при ХПС виконані на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» сумісно з науковим співробітником Микитюк М. В.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології» (м. Полтава, 2010); IV Національному з'їзді фармакологів України (м. Київ, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інтернаціоналізація вищої медичної освіти: науково-методичні засади освіти іноземних громадян у вищих медичних навчальних закладах» та «Жутаєвські читання» (м. Полтава, 2013); конференції «Фармакологическая нейропротекция 2013» (м. Санкт-Петербург, РФ, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2013» (м. Полтава, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові праці: 12 статей, з них 11 статей у фахових виданнях МОН України, 3 з яких включено до міжнародних наукометричних баз цитування, 8 тез у матеріалах науково-практичних заходів, Отримано 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, видано інформаційний лист та методичні рекомендації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається із переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і списку літератури. Загальний обсяг тексту дисертації складає 184 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 28 таблицями та 25 рисунками. Список використаних джерел містить 309 найменувань, з них 152 кирилицею та 157 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Досліджували 6 оригінальних сполук з числа похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями (E-38, K, 2-T, 1407, БСК-13, БСК-39), що синтезовані у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) під керівництвом д.фарм.н., проф. В. В. Болотова та д.фарм.н., проф. С. В. Колісника.

Для експериментів використані 806 білих щурів обох статей лінії Вістар масою 150-250 г і 60 нелінійних білих мишей масою 18-20 г. Дотримання біоетичних норм засвідчено комісією з біоетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №86 від 21.09.2010 року). Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим (50 мг/кг) наркозом. Медико-біологічні та імуноферментні дослідження виконувались на базі лабораторії кафедри експериментальної та клінічної фармакології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», віварію (експериментально-біологічної клініки) ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» та на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

На етапі скринінгу у кожній групі було по 10 тварин, проводили тест «відкрите поле» (Я. Буреш и соавт., 1991), тест Порсолта (R. D. Porsolt et al., 1977) і тест «підвішування за хвіст» (A. J. Greenshaw et al., 1988; Л. О. Громов та співавт., 2015). Сполуки *ex tempore* суспензували у воді для ін'єкцій з емульгатором «Твін-80» (1 крапля на 25 мг речовини) і вводили у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочередово за 1 годину до початку тестування (С. Ю. Штриголь та співавт., 2008). Як препарат-порівняння застосовували іміпрамін («Меліпрамін» розчин для ін'єкцій, 2 мл (25 мг), «Egis Pharmaceuticals PLC», Угорщина) у дозі 25 мг/кг, який вводили аналогічно сполукам, що досліджуються (D. Meltzerl, P. A. Fox, 1971).

Гостру токсичність найактивнішої сполуки вивчали на білих мишах і щурах обох статей при внутрішньоочередовому введенні. Розрахунок LD₅₀ проводили за методом Кербера (В. Б. Прозоровський и соавт., 1978). Оцінку токсичності здійснювали за класифікацією К. К. Сидорова (1973). Розраховували ED₅₀ сполуки E-38 за методом Кербера (Ю. В. Вороніна та співавт., 2012).

Антидепресивну дію сполуки E-38 вивчали на тлі депресогенних ефектів галоперидолу («Галоперидол-ріхтер» розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл на 1 мл, «Gedeon Richter», Угорщина) у дозі 1 мг/кг (О. В. Стефанов та співавт., 2001), субстанції резерпіну «Sigma-Aldrich», США у дозі 15 мг/кг (А. В. Стефанов и соавт., 1998; К. О. Черноштан та співавт., 2010) і клонідину («Клофелін-М» розчин для ін'єкцій

0,01% по 1 мл, ТОВ «ХФП «Здоров'я народу», Україна) у дозі 0,1 мг/кг (A. Delini-Stula et al., 1979; М. Д. Машковский и соавт., 1983). Спектр нейрофармакологічної активності сполуки Е-38 визначали на тлі уведення субстанцій апоморфіну (10 мг/кг, «Sigma-Aldrich», США) (М. Д. Машковский и соавт., 1983); L-ДОФА (100 мг/кг і 500 мг/кг «Sigma-Aldrich», США); 5-окситриптофану (50 мг/кг і 300 мг/кг «Sigma-Aldrich», США); ареколіну (15 мг/кг «Sigma-Aldrich», США); нікотину (10 мг/кг, «Sigma-Aldrich», США), коразолу («Sigma-Aldrich», США) у дозі 80 мг/кг маси тіла та пікротоксину 5 мг/кг («Sigma-Aldrich», США).

При вивченні впливу сполуки Е-38 на ефекти блокаторів ГАМК-рецепторів референс-препаратом виступав діазепам («Реланіум» розчин для ін'єкцій по 2 мл (10 мг) «Polfa» Tarchomin Pharmaceutical Works S.A., Польща) у дозі 2 мг/кг, що вводили за 1 год до ГАМК-ергічних лігандів (О. В. Стефанов та співавт., 2001).

Моделювали ХПС протягом 8 тижнів, стресорний вплив проводили щоденно з використанням типових стресорів, що чергуються (J. Gronli et al., 2004). У кожній групі було по 8 тварин. У динаміці (на 4, 6 і 8 тижні) вивчали вплив сполуки Е-38 на ступінь забруднення шерстяного покриву в щурів, проводили тест споживання 10% розчину сахарози і тест Порсолта (R. D. Porsolt et al., 1993; D. Dhingra, A. Bhankeher, 2014). Визначали вплив речовини Е-38 на вміст моноамінів (адреналіну, НА, ДА і 5-НТ при ХПС і у інтактних тварин за допомогою наборів фірм («TriCat TM ELISA» IBL International GmbH, Germany) і («Serotonin EIA» Demeditec Diagnostics GmbH, Germany), а також активність MAO-A у сироватці крові, тканинах печінки та головного мозку (О. Н. Волошина, Т. А. Москвитина, 1985).

Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США), визначали нормальність розподілу з використанням критерія W-Шапіро-Уілса. При нормальному розподілу застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, дані виражали як $M \pm m$. За відсутності нормального розподілу використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, результати представляли як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (25-75 процентилі) (В. Я. Гельман, 2001). При обліку результатів в альтернативній формі застосовували критерій χ^2 .

Результати та їх обговорення. Проведено скринінг 6 похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та виявлено найактивнішу сполуку Е-38 з антидепресивною активністю (табл.1). Встановлено, що вона в тесті «відкрите поле» вірогідно зменшує латентний період першого переміщення в 2,0 рази ($p < 0,01$) і збільшує кількість вставань у 1,6 разу порівняно з контрольною групою ($p < 0,002$). Речовина Е-38 збільшує кількість виходів до центру в 2,7 разу ($p < 0,001$) і зменшує кількість болюсів у 1,7 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,002$). Таким чином, сполука Е-38 у тесті «відкрите поле» покращує пізнавальну діяльність, стабілізує емоційну сферу і не впливає на кількість локомоцій, що свідчить про наявність у речовини антидепресивної дії.

У тесті Порсолта сполука Е-38 через 1 год після уведення пролонгує латентний період першої іммобільності в 1,4 разу ($p < 0,001$) і зменшує загальний час періоду нерухомості в 2,1 разу ($p < 0,001$), через 24 год вона збільшує час настання першої іммобільності у 2,3 разу ($p < 0,001$), а загальний час іммобільності зменшує у 4,5 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$). У тесті «підвішування за хвіст» вірогідно

і суттєво зменшує тривалість підняття мордочки до кінчика хвоста. Інші сполуки у поведінкових тестах пригнічують рухові, пізнавальні та вегетативні реакції або не виявляють достатньо збалансованого впливу. На основі комплексного аналізу проведених тестів встановлено, що сполука Е-38 має виражену антидепресивну дію, яка виявляється швидше ніж у іміпраміну і триває принаймні 24 год.

Таблиця 1

Аналіз результатів скринінгового вивчення психотропних властивостей похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у поведінкових тестах, n=10

Методи та показники	Відкрите поле						Тест Порсолта				Підвищення за хвіст	
	латентний період	вставання	виходи в центр	пересічені квадрати	кількість		імобільність				тривалість періоду іммобільності	
					акти грумінгу	болюси	латентний період		загальний час			
							1 год	24 год	1 год	24 год		
Інтактні	75	103	117	90	92	82	97	98	78	102	97	89
Інтактні + фіз. розчин (контрольна група)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Іміпрамін	100*	95	109	96	80	79	180*	191*	24*	18*	61*	68*
Сполука Е-38	50*	157*	277*	112	82	61	140*	235*	48*	22*	58*	53*
Сполука К	1692*	13*	0*	12*	50*	32*	118	129	21*	37*	70	115
Сполука 2-Т	208*	25*	70*	36*	50*	66*	61	86	39*	70	73	112
Сполука 1407	125*	27*	21*	26*	48*	45*	97	110	41*	87	71*	86
Сполука БСК-13	150*	11*	70	30*	120	95	188*	122	32*	83	132	83
Сполука БСК-39	67*	98	242*	107	84	55*	128	100	25*	93	122	90

Примітки:

1. Значення представлені як зміни у відсотках до контролю;
2. * – $p < 0,05$ відносно контролю;
3. n – кількість тварин у групі.

При внутрішньоочеревинному введенні мишам LD_{50} сполуки Е-38 складає 3375 ± 155 мг/кг. Довірчі межі величини LD_{50} становлять 3375 ($3069,7 \div 3680,3$) мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні щурам LD_{50} речовини дорівнює 3000 ± 149 мг/кг. Довірчі межі LD_{50} становлять 3000 ($2663,26 \div 3336,74$) мг/кг. Це дозволяє віднести сполуку до VI класу токсичності для мишей, тобто відносно нешкідливих речовин, а для щурів похідне 2-оксоіндоліну є речовиною V класу токсичності, тобто практично нетоксичною. Терапевтичний індекс сполуки Е-38 становить 252,1.

При внутрішньоочеревинному введенні ED_{50} сполуки Е-38 у щурів дорівнює $11,9 \pm 2,1$ мг/кг.

На тлі фармакологічних моделей депресії профілактичне введення сполуки Е-38 вірогідно зменшує тривалість і виразність галоперидолової катаlepsії протягом усього періоду спостереження. За здатністю попереджати м'язову ригідність сполука не поступається, а у терміни 60 хв і 240 хв в середньому 1,4 разу перевищує іміпрамін ($p < 0,02$). Це свідчить про участь дофамінергічної системи в реалізації антидепресивної дії речовини (М. Д. Машковский и соавт., 1983).

Сполука Е-38 попереджає розвиток резерпінової депресії, що виявляється через 3, 12 і 24 год у тесті «відкрите поле» збільшенням рухової активності в середньому в 2,0 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). Сполука через 3, 12 і 24 год вірогідно зменшує прояви блефароптозу порівняно з контролем та в усі терміни спостереження запобігає розвитку пози «горба» і пілоерекції в середньому на 40-60% порівняно з ефектом резерпіну без корекції.

На тлі дії клонідину через 1 год після уведення сполуки Е-38 у тесті «відкрите поле» зменшується час латентного періоду першого переміщення у 5,6 разу ($p < 0,001$) порівняно з контролем і у 4,8 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$) (табл. 2). При цьому збільшується кількість виходів до центру в 1,9 разу ($p < 0,01$) і кількість перетнутих квадратів у 2,5 разу порівняно з уведенням лише клонідину ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Вплив сполуки Е-38 на емоційно-поведінкові реакції щурів після розвитку клонідин-індукованої депресії у тесті «відкрите поле», $n=10$

Група тварин	Термін спостереження	Латентний період, сек	Кількість				
			вставання	виходи в центр	пересічені квадрати	болюси	акти грумінгу
Інтактні (контрольна група)	1 год	1,12±0,18	13,5±1,48	3,7±0,42	119,3±8,36	2,5±0,24	3,8±0,33
	24 год	1,12±0,16	12,4±1,32	3,3±0,42	104±10,4	2,6±0,27	4,32±0,37
Клонідин (контрольна патологія)	1 год	17,3±1,63*	3,34±0,48*	1,35±0,33*	30,2±4,46*	4,26±0,13*	1,25±0,13*
	24 год	15,1±1,64*	4,72±0,41*	1,83±0,22*	38,3±4,13*	4,03±0,37*	1,41±0,13*
Іміпрамін + клонідин	1 год	14,25±1,35**	4,50±0,5**	1,60±0,22**	52,9±4,64**	2,2±0,29**	3,3±0,39**
	24 год	4,3±0,84**	10,3±0,86**	2,7±0,26**	73,1±6,4**	1,2±0,13**	1,9±0,18**
Сполука Е-38 + клонідин	1 год	2,96±0,27**/#	5,84±0,46**	2,45±0,16**/#	76,7±7,95**/#	1,25±0,13**	3,24±0,13**
	24 год	2,13±0,23**/#	16,5±2,91**	2,54±0,16**	107±11,5**/#	1,35±0,15**	2,57±0,16**

Примітки:

- * – достовірність у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$);
- ** – достовірність у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,05$);
- # – достовірність у порівнянні з ефектами іміпраміну ($p < 0,05$);
- n – кількість тварин у групі.

Під дією похідного 2-оксоіндоліну вірогідно збільшується кількість вставань і активів грумінгу та зменшується кількість болюсів у 3,0 рази порівняно з контролем без корекції ($p < 0,001$) і у 1,8 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,01$). На тлі дії клонідину через 24 год E-38 вірогідно зменшує час латентного періоду першого переміщення порівняно з контрольною патологією порівняно з іміпраміном. При цьому речовина збільшує кількість вставань у 3,5 разу ($p < 0,001$), збільшує кількість виходів до центру відкритого поля у 1,4 разу ($p < 0,002$) і вірогідно збільшує кількість перетнутих квадратів порівняно з клонідиною депресією. Також сполука вірогідно попереджає зменшення кількості активів грумінгу та зменшує кількість болюсних кульок у 3,0 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$) (табл. 2). Виявлені ефекти свідчать про наявність у сполуки антидепресивної дії α_2 -адреноміметичного механізму.

Похідне 2-оксоіндоліну при комбінованому введенні з апоморфіном скорочує латентний період початку стереотипії в 1,3 разу ($p < 0,01$) і подовжує загальний час стереотипних реакцій у 1,2 разу порівняно з введенням лише дофаміноміметика ($p < 0,001$) (рис. 1). Сполука E-38 через 60 хв інтенсифікує стереотипію в 1,3 разу ($p < 0,05$) і вірогідно запобігає розвитку гіпотермії. Через 90 хв речовина посилює стереотипну поведінку в 1,9 разу ($p < 0,01$). Також аналогічні зміни параметру відмічаються в останній термін спостереження (рис. 1). Отримані результати підтверджують участь дофамінергічного компонента в антидепресивній дії похідного 2-оксоіндоліну.

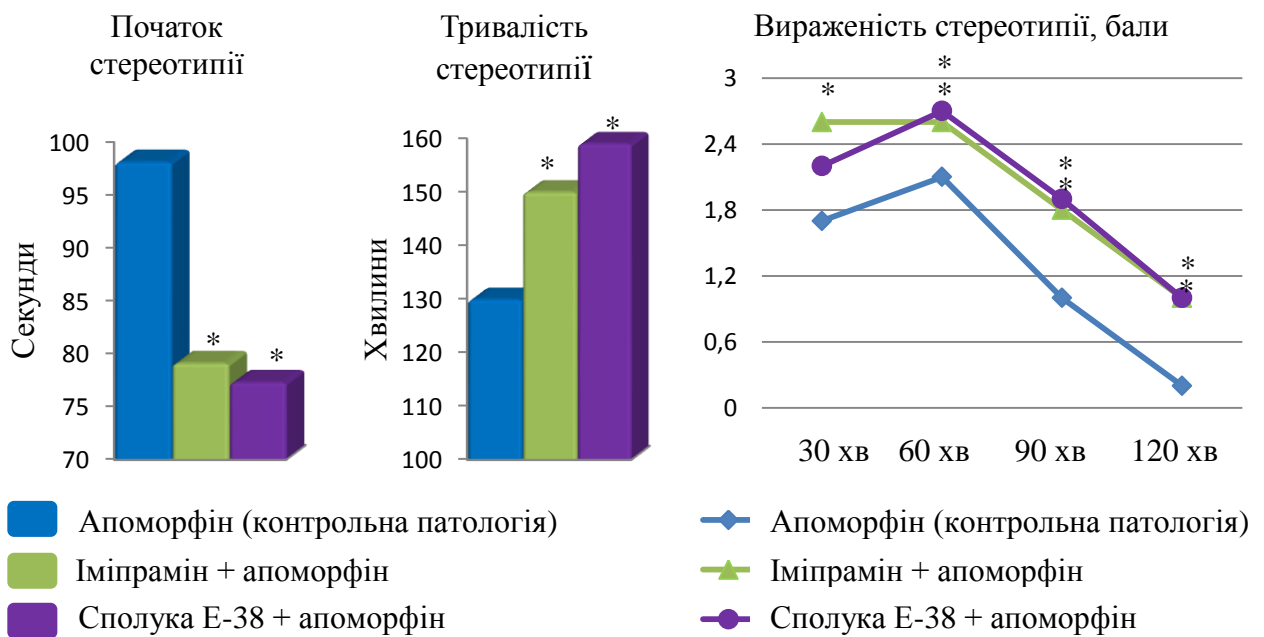


Рис. 1. Вплив сполуки E-38 на ефекти апоморфіну

Примітка. * – достовірність у порівнянні з введенням апоморфіну ($p < 0,05$).

Сполука E-38 потенціює ефекти малих доз L-ДОФА (100 мг/кг), що через 30 хв проявляється вірогідним посиленням екзофтальму та гіперсалівації порівняно з контрольною патологією I ($p < 0,001$) (рис. 2). При цьому пілоерекція виникає у 70% щурів ($p < 0,02$) і вірогідно підвищується температура тіла порівняно з введенням попередника ДА.

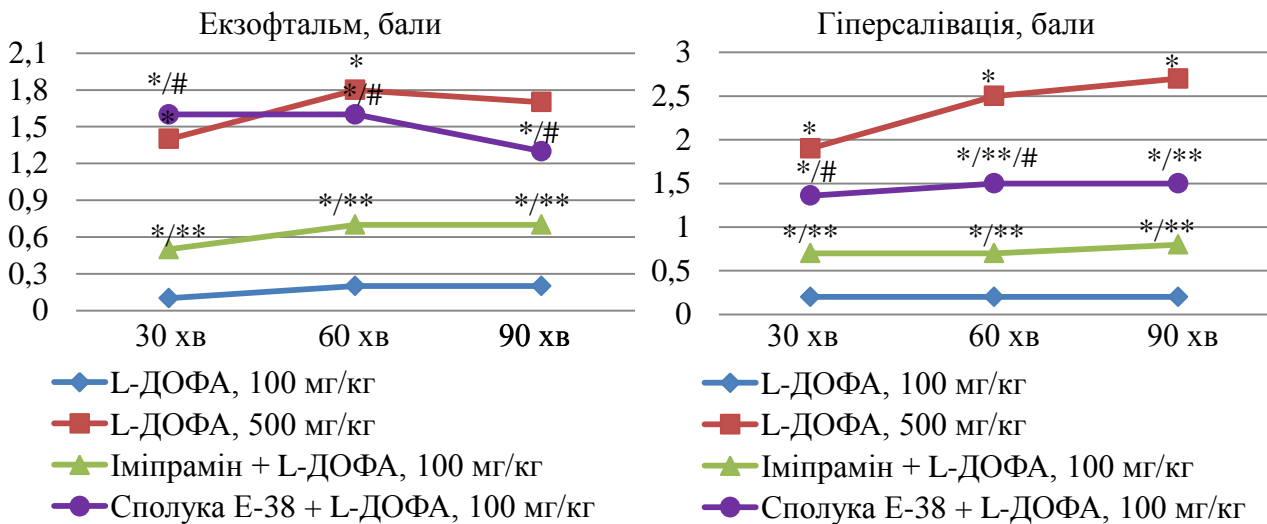


Рис. 2. Вплив сполуки Е-38 на ефекти малих доз L-3,4-ДОФА (100 мг/кг)

Примітки:

1. * – достовірність у порівнянні з ефектом L-ДОФА, 100 мг/кг (контрольна патологія I) ($p < 0,05$);
2. ** – достовірність у порівнянні з ефектом L-ДОФА, 500 мг/кг (контрольна патологія II) ($p < 0,05$);
3. # – достовірність у порівнянні з ефектом іміпраміну ($p < 0,05$).

Через 60 і 90 хв від початку експерименту сполука Е-38 збільшує розвиток екзофтальму у 8,0 разів і 6,5 разу відповідно ($p < 0,001$). У ці терміни посилюється гіперсалівація у 7,5 разу порівняно з уведенням L-ДОФА ($p < 0,001$). Під дією речовини посилюється пілоерекція та підвищується ректальна температура порівняно з контрольною патологією I. Сполука Е-38 потенціює ефекти малих доз L-ДОФА активніше, ніж іміпрамін і їх вираженість зіставляється з контрольною патологією II (рис. 2). Виявленні ефекти обумовлені інгібуванням MAO і накопиченням ДА в ЦНС, що призводить до збудження симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Речовина Е-38 на тлі 5-окситриптофану (50 мг/кг) посилює гіперкінез у вигляді вірогідного збільшення кількості хитань головою протягом 70 хв спостереження порівняно з контрольною патологією I ($p < 0,01 - 0,001$) (рис. 3). При уведенні сполуки і 5-окситриптофану (300 мг/кг) вірогідно зменшується кількість кивків головою протягом дослідження порівняно з контрольною патологією II. Це свідчить, що похідне 2-оксоіндоліну модифікує серотонінергічну систему, блокуючи 5-НТ-рецептори та/або зворотне захоплення 5-НТ. Профілактичне введення сполуки Е-38 за 1 год перед ареколіном (15 мг/кг) збільшує тривалість латентного періоду тремору в 2,7 разу у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,01$), вірогідно зменшує загальну тривалість тремору і попереджає зниження температури. На тлі нікотину (10 мг/кг) сполука збільшує латентний період тремору в 1,2 разу ($p < 0,05$) і зменшує тривалість тремору в 1,4 разу у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,05$). Це свідчить, що етиловий ефір 2-оксоіндоліну виявляє прямі або опосередковані холіноблокувальні властивості, що позитивно доповнює спектр антидепресивної дії сполуки. Речовина Е-38 не впливає на розвиток, інтенсивність, тривалість судом та летальність тварин при уведенні блокаторів ГАМК-іонофор-рецепторного комплексу.

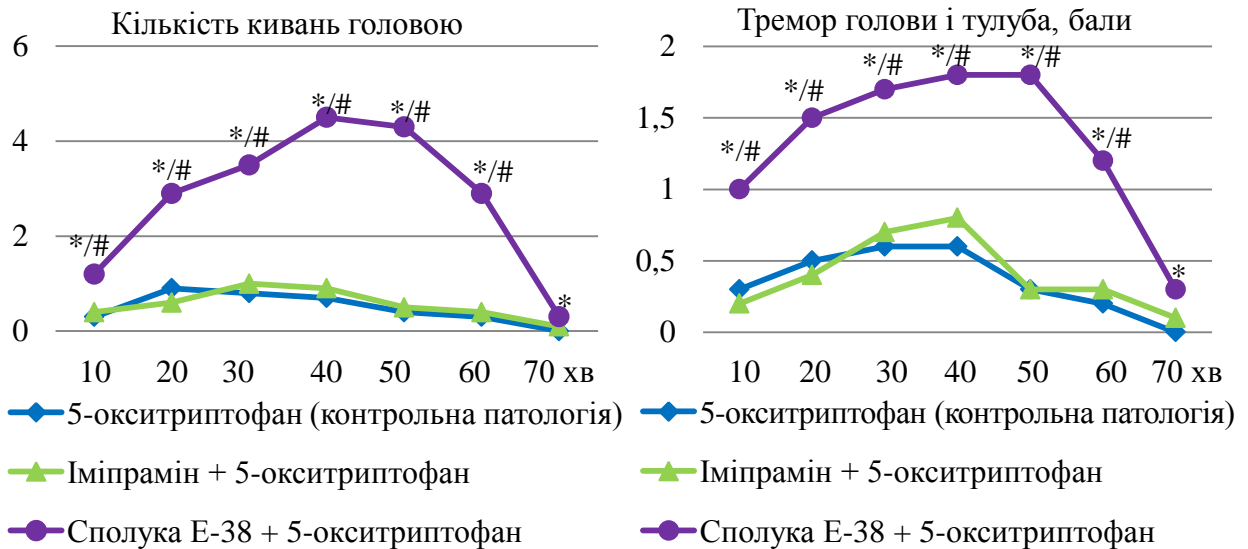


Рис. 3. Вплив сполуки Е-38 на вираженість кивального синдрому в щурів на тлі уведення малих доз 5-окситриптофану (50 мг/кг)

Примітки:

1. * – достовірність у порівнянні з ефектом 5-окситриптофану (контрольною патологією I) ($p < 0,05$);
2. # – достовірність у порівнянні з ефектом іміпраміну ($p < 0,05$).

Через 4 тижні від початку моделювання ХПС сполука Е-38 зменшує ступінь забруднення шерсті щурів у 1,9 разу ($p < 0,001$), у тесті споживання сахарози збільшує кількість підходів до поїлки у 1,6 разу ($p < 0,001$) і кількість випитого розчину сахарози в 1,3 разу ($p < 0,05$). У тесті Порсолта вірогідно пролонгує час початку першого періоду іммобільності та вірогідно зменшує загальний час іммобільності порівняно з контрольною патологією без корекції.

Через 6 тижнів похідне 2-оксоіндоліну зменшує ступінь забруднення шерсті в 1,7 разу ($p < 0,001$), збільшує кількість підходів до поїлки з сахарозою в 1,6 разу ($p < 0,001$) та вірогідно збільшує кількість випитого розчину сахарози порівняно з ХПС. Також сполука Е-38 ефективно коригує поведінку тварин у тесті Порсолта.

Через 8 тижнів речовина Е-38 вірогідно попереджає негативні зміни зовнішнього стану щурів, збільшує кількість підходів до поїлки у 2,4 разу у порівнянні з контрольною патологією без корекції ($p < 0,001$) і у 1,7 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$). Кількість випитого розчину сахарози збільшує у 1,9 разу за аналогічний показник при ХПС ($p < 0,01$) і в 1,5 разу порівняно з ефектом референс-препарату ($p < 0,05$). Також відмічається вірогідна перевага у вживанні сахарози. У тесті Порсолта речовина збільшує латентний період першої іммобільності в 1,5 разу порівняно з відповідним терміном при ХПС ($p < 0,002$).

Профілактично-лікувальне уведення сполуки Е-38 при 8-тижневому ХПС характеризується вірогідним підвищенням рівня НА і ДА в плазмі крові та збільшенням кількості 5-НТ у сироватці крові у 2,0 рази ($p < 0,001$) (табл. 3). Речовина Е-38 зменшує активність MAO-A у сироватці крові в 1,3 разу ($p < 0,002$) і в тканинах головного мозку в 1,2 разу порівняно з ХПС без корекції ($p < 0,01$). Тривале внутрішнє застосування речовини Е-38 інтактним тваринам вірогідно не впливає на вміст моноамінів у крові.

Вплив сполуки Е-38 на рівень моноамінів у плазмі та сироватці крові через 8 тижнів після початку моделювання хронічного помірнього стресу у щурів, n=8

Групи тварин	Адреналін, плазма крові, пг/мл	Норадреналін, плазма крові, пг/мл	Дофамін, плазма крові, пг/мл	Серотонін, сироватка крові, 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 Е-38 + хронічний помірний стрес	40,1±1,69#	79,4±4,37**	43,7±0,99**/#	922±72,9**

Примітки:

1. * – достовірність у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$);
2. ** – достовірність у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,05$);
3. # – достовірність у порівнянні з іміпраміном ($p < 0,05$);
4. n – кількість тварин у групі.

Отже, сполука Е-38 при внутрішньому профілактично-лікувальному застосуванні при ХПС підвищує рівень моноамінів (НА, ДА і 5-НТ), а також знижує активність MAO-A у сироватці крові та тканинах головного мозку експериментальних тварин.

Висока ефективність похідного-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при депресії зумовлена комплексним впливом переважно на моноамінергічні нейромедіаторні системи головного мозку і залежить від вихідного стану організму. Така дія сполуки обумовлює швидший розвиток ефектів, порівняно низьку токсичність, кращу ефективність і переносимість у порівнянні з іміпраміном.

Виразний позитивний вплив сполуки Е-38 на основні ланки патогенезу експериментальних депресивноподібних станів дозволяє розглядати цю речовину як основу для створення ефективного і безпечного засобу для профілактики та лікування депресивних розладів.

ВИСНОВКИ

На депресивні розлади протягом життя страждає 7-25% людей, з віком частота суттєво зростає і за оцінками ВООЗ до 2025-2030 рр. смертність від депресії вийде на 1-е місце в світі. Наявні лікарські засоби не вирішують проблему лікування цієї патології, тому необхідно вести вивчення і впровадження кардинально нових груп лікарських засобів, до яких належать похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що виявляють виражені антигіпоксичні, антиоксидантні, стреспротекторні, анксиолітичні, церебропротекторні та ноотропні властивості. Виявлений широкий

потенціал нейропсихотропної активності є передумовою пошуку серед них ефективного антидепресанта.

У дисертації наведене нове вирішення актуального наукового завдання нейрофармакології, що полягає у теоретичному й експериментальному обґрунтуванні доцільності пошуку в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліюксілової кислоти сполук з антидепресивною активністю та визначення їх можливих механізмів дії.

1. Серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліюксілової кислоти у нейроетологічних тестах виявлена сполука етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (шифр Е-38), що зменшує прояви депресії при одноразовому уведенні, тривалістю щонайменше 24 год. Це підтверджується у тесті Порсолта збільшенням латентного періоду першої іммобільності через 1 і 24 год ($p < 0,001$), зменшенням загального часу іммобільності ($p < 0,001$) і у тесті «підвішування за хвіст» – зменшенням латентного періоду підняття кінчика морди у ($p < 0,01$). У тесті «відкрите поле» сполука Е-38 виявляє вірогідний стимулювальний вплив. Середньоєфективна доза сполуки при внутрішньоочеревинному введенні у щурів становить $11,9 \pm 2,1$ мг/кг, що в 2,1 разу нижче за таку іміпраміну.

2. За класифікацією токсичності К.К. Сидорова (1973) сполука Е-38 при внутрішньоочеревинному введенні мишам належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності), а при введенні щурам – до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності). Значення терапевтичного індексу сполуки Е-38 перевищує препарат порівняння іміпрамін у 20,6 разу.

3. Сполука Е-38 у дозі 12 мг/кг на тлі нейрофармакологічних моделей депресії, викликаних препаратами, що пригнічують ЦНС, виявляє антидепресивну дію: на 30-240 хв зменшує тривалість у 1,4-1,6 разу ($p < 0,02 - 0,001$) і 60-240 хв вираженість на у 1,3-1,7 разу ($p < 0,05 - 0,01$) галоперидолової каталепсії, на 240 хв за активністю перевищує препарат порівняння іміпрамін у 1,6 разу ($p < 0,01$); зменшує прояви експериментальної резерпінової депресії, що виявляється через 3, 12 і 24 год збільшенням рухової активності у 1,8-2,2 разу ($p < 0,01 - 0,001$) від початку експерименту та профілактикою розвитку блефароптозу, пози «горба» і пілоерекції. При цьому сполука через 1 і 24 год попереджає викликані клонідином розлади поведінки у тесті «відкрите поле», що підтверджується зменшенням часу латентного періоду першого переміщення у 5,6 і 7,2 разу ($p < 0,001$) порівняно з контрольною патологією і у 4,8 і 2,0 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$), вірогідним збільшенням кількості вертикальних вставань, виходів до центру та перетнутих квадратів, а також підтриманням емоційної сфери тварин протягом 24 год.

4. Сполука Е-38 посилює дофамінергічні процеси. Про це свідчить зменшення часу початку стереотипії у 1,3 разу ($p < 0,01$), збільшення тривалості стереотипних реакцій у 1,2 разу ($p < 0,001$) і збільшення вираженості стереотипії на 60-120 хв дослідження в 1,3-5,0 разу ($p < 0,05 - 0,001$) у порівнянні з апоморфіном, а також вірогідне попередження апоморфінової гіпотермії. На тлі дії L-ДОФА (100 мг/кг) сполука Е-38 через 30, 60 і 90 хв вірогідно посилює екзофтальм, пілоерекцію і гіперсалівацію у 6,8-7,5 разу ($p < 0,001$) та попереджає гіпотермію більш активніше за препарат порівняння іміпрамін. Також речовина посилює «кивковий» синдром

викликаний 5-окситриптофаном (50 мг/кг) на відміну від референс-препарату, що свідчить про участь серотонінергічних процесів у механізмі дії.

5. 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляна кислота (12 мг/кг) пригнічує холінергічні ефекти ареколіну та нікотину. Сполука на тлі М-холіноміметика ареколіну (15 мг/кг) та Н-холіноміметика нікотину (10 мг/кг) збільшує латентний період настання тремору у 2,7 разу ($p < 0,01$) і 1,2 разу ($p < 0,05$), зменшує тривалість тремору у 3,0 рази ($p < 0,001$) і 1,4 разу ($p < 0,05$) відповідно. Речовина Е-38 не впливає на розвиток, інтенсивність, тривалість судом та летальність тварин при уведенні коразолу і пікротоксину. Це свідчить про відсутність впливу сполуки на ГАМК-ергічні процеси.

6. Сполука Е-38 при профілактично-лікувальному курсовому внутрішньошлунковому введенні через 4, 6 і 8 тижнів хронічного помірнього стресу редукує прояви депресивного стану: зменшує ступінь забруднення шерстяного покриву щурів, збільшує кількість підходів до поїлки з сахарозою в 1,6-2,4 разу ($p < 0,001$) і кількість випитої сахарози в 1,3-1,9 разу ($p < 0,05 - 0,01$), у тесті Порсолта збільшує латентний період іммобільності в 1,3-1,5 разу ($p < 0,05 - 0,002$) і зменшує загальний час іммобільності в 1,3 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною патологією.

7. Виразна антидепресивна дія сполуки Е-38 при хронічному помірному стресі пов'язана з підвищенням рівня норадреналіну, дофаміну у плазмі крові в 1,4 разу ($p < 0,01$) і збільшенням рівня серотоніну у сироватці крові у 2,0 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною патологією, що пов'язане зі зниженням активності MAO-A у сироватці крові та головному мозку експериментальних тварин. Сполука Е-38 зменшує вміст адреналіну та підвищує вміст дофаміну у плазмі крові в 1,2 разу ($p < 0,05$) порівняно з іміпраміном на тлі хронічного помірнього стресу.

8. Отримані результати виступають експериментальним обґрунтуванням подальшого пошуку антидепресивних засобів серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та доводять перспективність і доцільність подальшого поглибленого вивчення сполуки Е-38 з метою розробки на її основі нового антидепресанту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р. В. Луценко, Т. О Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко, С. В. Колісник, В. В. Болотов // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 47–49. (Внесок дисертанта – участь у проведенні експерименту, оформлення статті до друку).
2. Луценко Р. В. Пошук антидепресантів серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, вип. 1 (29). – С. 52–54. (Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, участь у систематизації результатів, підготовка статті до друку).
3. Сидоренко А. Г. Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Вісник Вінницького

Національного медичного університету. – 2011. – Т. 15 (1). – С. 41–44. (*Внесок дисертанта – участь у проведенні експериментів, оформлення статті до друку*).

4. Луценко Р. В. Антидепресивні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в бліц тесті – “підвіщування за хвіст” / Р. В. Луценко, Т. А. Девяткіна, А. Г. Сидоренко // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Вип. 4, т. 2 (97). – С. 99–101. (*Внесок дисертанта – участь у виконанні експериментів, систематизація матеріалу, оформлення статті до друку*).

5. Сидоренко А. Г. Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової 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. (*Внесок дисертанта – проведення експериментів, збір та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку*).

6. Луценко Р. В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на ефекти малих доз L-3,4-диоксифеніланіну / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17– № 1/2. – С. 70–73. (*Внесок дисертанта – аналітичний огляд літератури, проведення досліджень, підготовка статті до друку*).

7. Луценко Р. В. Дослідження ролі серотонінергічної системи в реалізації антидепресивної дії похідних 2-оксоіндолу / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (38). – С. 54–56. (*Внесок дисертанта – проведення експериментальних досліджень, оформлення статті до друку*).

8. Сидоренко А. Г. Ефекти етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти при галоперидоловій каталепсії / А. Г. Сидоренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 4 (44). – С. 174–177.

9. Вивчення ролі холінергічного компоненту в антидепресивній дії похідного 2-оксоіндоліну / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3 (45). – С. 125–128. (*Внесок дисертанта – виконання експериментів, систематизація матеріалу, підготовка статті до друку*).

10. Lutsenko R. V. Experimental study of antispasmodic activity of oksoindolin-3-glyoxylic acid derivatives / R. V. Lutsenko, A. H. Sydorenko // Journal of Materials Science and Engineering B. – 2014. –Vol. 4, № 6. – С. 171–177. (*Внесок дисертанта – проведення експериментальних досліджень, участь у систематизація результатів, оформлення статті до друку*).

11. Сидоренко А. Г. Визначення гострої токсичності етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти / А. Г. Сидоренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14, вип. 4 (48). – С. 219–222.

12. 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 / Р. В. Луценко, В. М. Бобирьов, Л. Е. Весніна, А. Г. Сидоренко, Т. О. Дев'яткіна, М. В. Микитюк // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 1 (49). – С. 177–180.

(Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).

13. Пат. 79866 U Україна, МПК А61К 31/195, А61Р 25/24. Застосування амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів з антидепресивною дією / Болотов В. В., Колісник С. В., Луценко Р. В., Дев'яткіна Т. О., Сидоренко А. Г. (UA); власник Національний фармацевтичний університет (UA). – № u201209136 ; заявл. 25.07.12 ; опубл. 13.05.13, Бюл. № 9. – 5 с.

14. Пат. 106105 С2, Україна, МПК А61К 31/33, А61К 31/404, А61Р 25/24. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів з антидепресивною дією / Болотов В. В., Колісник С. В., Луценко Р. В., Дев'яткіна Т. О., Сидоренко А. Г. (UA); власник Національний фармацевтичний університет (UA). – № a201209135 ; заявл. 25.07.12 ; опубл. 25.07.14, Бюл. № 14. – 4 с.

15. Сидоренко А. Г. Зміна емоційно-поведінкових реакцій щурів під впливом похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / А. Г. Сидоренко, Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2011 р.). У 2 т. : тези доп. – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 2 – 122 с. *(Внесок дисертанта – огляд літератури, проведення експериментальних досліджень, подання матеріалів до друку).*

16. Луценко Р. В. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на нейротропні ефекти резерпіну / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко // IV Національний з'їзд фармакологів України, 10-12 жовт. 2011 р., Київ : тези доп. – Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24) – С. 197–198. *(Внесок дисертанта – виконання експериментів, участь у систематизації результатів, оформлення матеріалів до друку).*

17. Сидоренко А. Г. Вплив похідного 2-оксоіндоліну на рівень емоційного реагування щурів у тесті відкрите поле / А. Г. Сидоренко // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 155-річчю з дня народження В. В. Підвисоцького, 19-20 квіт. 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2012. – С. 72.

18. Lutsenko R. Antidepressive activity of derivatives 2-oksoindolin / R. Lutsenko, A. Sydorenko // Targeting cellular regulatory systems : International Conference Pharmacology : 20-21 april 2012, Riga, Latvia. – Riga, 2012. – Р. 49. *(Внесок дисертанта – участь у проведенні експерименту та систематизації даних, подання до друку).*

19. Сидоренко А. Г. Вплив етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксолоїл)-γ-аміномасляної кислоти на поведінку щурів у нейроетологічних тестах / А. Г. Сидоренко, Р. В. Луценко, В. М. Бобирьов // Клінічна фармація: 20 років в Україні : Національний конгрес, 21-22 березня 2013 р., Харків. – Х. : 2013. – С. 30–31. *(Внесок дисертанта – проведення експериментів, статистична обробка результатів, підготовка матеріалів до друку).*

20. Сидоренко А. Г. «Suspension over the tail» test for studying antidepressive properties of the derivatives oksoindolin-3-glyoxylic acid / А. Г. Сидоренко, Р. В. Луценко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Том 8, № 1 (д). – С. 127. *(Внесок дисертанта – аналітичний огляд літератури, проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).*

21. Сидоренко А. Г. Изучение участия серотонинергической системы в нейротропном действии производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты / А. Г. Сидоренко, О. А. Луценко // Актуальные вопросы медицинской науки : сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора Е. Н. Дормидонтова, 24-26 апреля 2013 г. – Ярославль, 2013. – С. 55. (*Внесок дисертанта – аналітичний огляд літератури, проведення експерименту, обробка отриманих даних, оформлення тез*).
22. Lutsenko R. V. Effects of derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid against small doses of L-3,4-dihydroxyphenylalanine / R. V. Lutsenko, A. H. Sydorenko, V. M. Vobuyriov // Обзоры по фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – С. 159-160. – (Спецвыпуск : Материалы конференции «Фармакологическая нейропротекция 2013»). (*Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, оформлення матеріалів*).
23. Експериментальне вивчення нових антидепресивних засобів : методичні рекомендації / В. М. Бобирьов, В. Й. Мамчур, Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко, О. В. Хомяк. – Київ, 2014. – 39 с.
24. Інноваційні перспективи застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в якості антидепресивного засобу / Р. В. Луценко, В. М. Бобирьов, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко. – МОЗУ : Укрмедпатентінформ. – Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – Київ, 2015. – № 50. – 4 с.

АНОТАЦІЯ

Сидоренко А. Г. Пошук антидепресантів серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2016.

Дисертація присвячена доцільності застосування для корекції депресивних розладів нового похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти – етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука Е-38) у дозі 12 мг/кг.

Показано, що сполука Е-38 при одноразовому уведенні серед інших похідних 2-оксоіндоліну у тесті «відкрите поле», Порсолта і «підвішування за хвіст» зменшує прояви депресії, відчуття страху і її вплив триває щонайменше 24 год.

Речовина на тлі фармакологічних моделей депресії зменшує тривалість і вираженість галоперидолової каталепсії, збільшує рухову активність, попереджає розвиток блефароптозу, пози «горба» і пілоерекції при резерпінової депресії, а також попереджає клонідинові емоційно-поведінкові розлади у тесті «відкрите поле» і за активністю перевищує іміпрамін. Сполука Е-38 модифікує апоморфіну стереотипію, посилює екзофтальм, пілоерекцію, гіперсалівацію та попереджає гіпотермію на тлі L-ДОФА (100 мг/кг). Також посилює специфічні ефекти 5-окси-

триптофану (50 мг/кг) на відміну від іміпраміну і зменшує ареколіновий і нікотинний тремор. При хронічному помірному стресу сполука зменшує забруднення шерстяного покриву, збільшує кількість підходів до поїлки з сахарозою і позитивно впливає на поведінку щурів у тесті Порсолта. Антидепресивна дія сполуки при експериментальній патології пов'язана з корекцією рівня норадреналіну, дофаміну, серотоніну і активності моноаміноксидази-А у крові та тканинах головного мозку щурів.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, сполука E-38, поведінкові тести, фармакологічні моделі депресії, моноамінергічна система, хронічний помірний стрес, антидепресивна дія.

АННОТАЦІЯ

Сидоренко А. Г. Поиск антидепрессантов среди производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МОЗ Украины, Харьков, 2016.

Диссертация посвящена целесообразности применения для коррекции депрессивных расстройств нового производного 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты - этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамино]-масляной кислоты (соединение Э-38) в дозе 12 мг/кг.

В экспериментах на 806 белых крысах линии Вистар и 60 белых мышах изучили нейротропную активность 6 новых производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой (Э-38, К, 2-Т, 1407, БСК-13, БСК-39). В тестах «открытое поле», «вынужденное плавание» и «подвешивание за хвост» выявлено наиболее активное соединение Э-38 с антидепрессивным действием.

В экспериментах на мышах установлена острая токсичность соединения Э-38. При внутрибрюшинного введения мышам среднелетальная доза (LD_{50}) вещества равна 3375 ± 155 мг/кг (VI класс токсичности), при внутрибрюшинном введении крысам LD_{50} составляет 3000 ± 149 мг/кг (V класс токсичности). Эффективная доза соединения Э-38 составляет $11,9 \pm 2,1$ мг/кг. Установлено, что по показателю терапевтического индекса вещество в 20,6 раза превышает имипрамин.

На моделях галоперидоловой, резерпиновой и клонидиновой депрессии изучили антидепрессивное действие вещества Э-38. О спектре нейрофармакологической активности судили по взаимодействию с апоморфином, L-3,4-диоксифенилаланином, 5-окситриптофаном, ареколином, никотином, коразолом и пикротоксином. Эффективность и механизмы антидепрессивного действия наиболее активного производного 2-оксоиндолина устанавливали на фоне хронического умеренного стресса путём определения степени загрязнения шерстяного покрова, теста потребления 10% сахарозы и теста «вынужденного плавания». Также изучали содержание моноаминов (адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина) в

крови и активность моноаминоксидазы-А в тканях печени, головного мозга и в сыворотке крови при хроническом умеренном стрессе и у интактных животных.

Показано, что вещество Э-38 среди других производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты в тесте «открытое поле», «вынужденного плавания» и «подвешивание за хвост» проявляет психотропную активность, улучшает адаптационные возможности и уменьшает проявления депрессии и чувство страха при однократном введении и её влияние продолжительностью не менее 24 ч.

Соединение Э-38 на фоне нейрофармакологических моделей депрессии, вызванных препаратами угнетающими ЦНС, уменьшает продолжительность и выраженность галоперидоловой каталепсии, увеличивает двигательную активность и предупреждает развитие блефароптоза, позы «горба» и пилоэрекции при экспериментальной резерпиновой депрессии, а также предупреждает вызванные клонидином эмоционально-поведенческие расстройства в тесте «открытое поле» на протяжении 24 часов и по активности превышает препарат сравнения имипрамин.

При исследовании спектра нейрофармакологической активности соединения Э-38 установлено, что оно модифицирует апоморфиновую стереотипию, усиливает экзофтальм, пилоэрекцию, гиперсаливацию и предупреждает гипотермию на фоне L-3,4-диоксифенилаланина (100 мг/кг) более активнее чем референс-препарат. По выраженности экзофтальм, пилоэрекция, гиперсаливация и повышение ректальной температуры сопоставимы со значением показателей в группе с введением L-3,4-диоксифенилаланина (500 мг/кг). Вещество усиливает «кивательный» синдром, вызванный введением 5-окситриптофана (50 мг/кг) в отличие от имипрамина и уменьшает количество киваний головой на фоне большой дозы предшественника 5-окситриптофана (300 мг/кг). Под влиянием соединения Э-38 уменьшается проявления ареколинового и никотинового тремора, однако отсутствует влияние на судорожный синдром на фоне действия ГАМК-блокаторов коразола и пикротоксина.

При лечебно-профилактическом курсовом внутрижелудочном введении производного 2-оксоиндолина на фоне хронического умеренного стресса уменьшается проявления депрессивноподобного состояния, что характеризуется уменьшением степени загрязнения шерстного покрова крыс, увеличением количества подходов к поилке с сахарозой и положительным влиянием на поведенческие реакции в тесте Порсолта через 4, 6 и 8 недель от начала эксперимента. Установленное антидепрессивное действие соединения Э-38 при хроническом умеренном стрессе связано с коррекцией уровня норадреналина, дофамина и серотонина в крови и со снижением активности моноаминоксидазы А в сыворотке крови и тканях головного мозга экспериментальных животных.

Ключевые слова: производные 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты, соединение Э-38, поведенческие тесты, фармакологические модели депрессии, моноаминергическая система, хронический умеренный стресс, антидепрессивное действие.

SUMMARY

Sydorenko A. H. Antidepressants' search among 2-oksoindolin-3-glyoxylic acid derivatives. – The manuscript.

Thesis for a candidate degree of medical sciences on specialty 14.03.05 – Pharmacology. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The thesis deals with practicability of use new derivative of 2-oksoindolin-3-glyoxylic acid–ethyl ether 4 [2-hydroksy-2-(2-okso-1,2-dihidro–indol-3-iliden)-atsetamino]-oil acid of E-38 substance in the dosage of 12 mg/kg for correction depressive disorders.

It was determined E-38 substance among other 2-oksoindolin derivatives in such tests as «open field», Porsolt test, «tail suspension test» decreases depression, fear and its influence lasts only 24 hour.

The substance decreases duration and intensity of haloperidol catalepsy, increases locomotion, prevents blepharoptosis development, «hump» pose piloerection during reserpinized depression, and also prevents clonidine emotional and behavioral disorders in test «open field» and exceeds imipramine.

E-38 substance modifies apomorphin stereotypy, intensifies exophthalmos, piloerection, hypersalivation, and prevents hypothermia based on dihydroxyphenylalanine (100 mg/kg). It also intensifies specific effects of 5-oxytryptophan (50 mg/kg) as opposed to imipramine and decreases arecoline and nicotinic tremor. During chronic moderate stress the substance decreases the pollution of woolen covering, increases the number of ways to the drinking-bowl with saccharose and positively affects rats' behavior in Porsolt test. Antidepressive action of this substance is associated with the level correction of noradrenaline, dopamine, serotonin and activity of monoamineoxidase-A in blood and tissues of rats' brain.

Key words: 2-oksoindolin-3-glyoxylic acid derivatives, E-38 substance, behavior tests, pharmacological models of depression, monoaminergic system, chronic moderate stress, antidepressive activity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГАМК	–	гамма-аміномасляна кислота;
ДА	–	дофамін;
МАО	–	моноаміноксидаза;
НА	–	норадреналін;
5-НТ	–	серотонін;
ХПС	–	хронічний помірний стрес;
L-ДОФА	–	L-3,4-діоксифенілаланін;
ED ₅₀	–	середньоефективна доза;
LD ₅₀	–	середньолетальна доза.

Віддруковано в ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»
36039, м. Полтава, вул. Пушкіна, 103, к. 102
тел. +38 (0532) 610-478, факс +38 (0532) 508-061
e-mail: upts@i.ua

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
Суб'єкта видавничої справи ПЛ №9 від 20.06.2001

Підписано до друку 07.10.2016 р.
Формат 60x90/16. Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим.
Зам. № 273