

УДК 615.214.32:57.084.1:547.831.8

І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь, В. Ф. Осташко, Н. В. Бездітко

*Національний фармацевтичний університет*

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНУ – ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕСАНТА З НООТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

*У статті обговорюються результати дослідження антигіпоксичних властивостей перспективного антидепресанта – 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону (З-АМQ). З метою вивчення активності були використані моделі гострої нормобаричної гіперкапічної, гострої гіпобаричної та гострої гемічної гіпоксії. Встановлено, що профілактичне застосування досліджуваної сполуки в дозі 100 мг/кг вірогідно подовжувало тривалість життя піддослідних тварин на 13,6 % на моделі нормобаричної гіпоксії з гіперкапією. На двох інших гіпоксичних моделях З-АМQ мав показники, що вірогідно не відрізнялись від показників інтактного контролю.*

*Ключові слова:* 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, антидепресанти, антигіпоксична активність, експериментальна гіпоксія.

### ВСТУП

Останніми роками поширеність депресій та коморбідних психоневротичних розладів зростає до безпрецедентних масштабів внаслідок посилення інформаційного пресингу та високої напруженості психологічного компоненту соціальних умов життя, що значною мірою підвищує стресогенність середовища, яке оточує сучасну людину [2]. Для фармакологічної корекції депресивних станів та викликаних ними психосоматичних розладів в медичній практиці широко застосовують лікарські засоби з групи антидепресантів [7], але їх використання значною мірою обмежується внаслідок неможливості швидко урвати депресивний епізод, високої вірогідності розвитку побічних ефектів та широкого спектру протипоказань [9]. Все це актуалізує пошук та дослідження біологічно активних сполук антидепресивної дії, які б дозволили на сучасному етапі підвищити ефективність та безпечність лікування депресивних розладів.

Об'єктом даного дослідження є 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону (З-АМQ), який був синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету [4] та вивчається як біологічно активна речовина антидепресивної дії з вираженим антиамнестичним компонентом. Раніше було показано, що зазначена сполука при застосуванні у дозі 100 мг/кг

вже після трикратного введення значно зменшує час пасивного зависання мишей у тесті «поведінкового відчаю» та має високий захисний потенціал від амнезувальної дії скополаміну за тестом УРПУ [12]. На моделі депресії, яка викликана введенням резерпіну, З-АМQ в тій самій дозі вірогідно зменшував вираженість гіпотермії та блефароптозу у щурів [8]. Дослідження впливу на обмін церебральних моноамінів у головному мозку мишей виявило суттєвий вплив зазначеного похідного як на абсолютні концентрації церебральних моноамінів, особливо серотоніну та дофаміну, так і на їх співвідношення [3].

Багатьом антидепресантам притаманні нейропротекторні властивості [6]. Оскільки гіпоксія є типовим механізмом пошкодження ЦНС, доцільно вже на доклінічному етапі вивчити вплив потенційного антидепресанта на чутливість головного мозку до нестачі кисню.

Логічним продовженням наших досліджень і метою даної роботи є вивчення антигіпоксичних властивостей 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону, оскільки хронічні гіпоксичні ураження тканини головного мозку досить часто супроводжують психоневрологічні, в тому числі і депресивні розлади. У патогенезі ішемічних уражень ЦНС важливе значення відводять надчутливості нервової тканини до дефіциту кисню та глюкози, який виникає після ішемії. Корекція зазначених станів в комплексній терапії по-

© Колектив авторів, 2013

требує обов'язкового застосування препаратів антигіпоксичної дії [1]. Отже, здатність сполуки, що застосовується як антидепресант, підвищувати стійкість структур ЦНС до нестачі кисню могла б покращувати клінічну картину перебігу депресивних розладів за рахунок стабілізації метаболічних процесів у нервовій тканині.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою дослідження антигіпоксичної активності 3-AMQ нами були обрані наступні методи: гостра нормобарична гіпоксія з гіперкапнією, гостра гіпобарична та гостра гемічна гіпоксія. Досліди проведено на рандомбредних мишах-самцях відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001).

Дизайн усіх трьох експериментів передбачав застосування режиму профілактичного введення 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80. Препарати порівняння вводили внутрішньошлунково у тому ж режимі, що і досліджувану сполуку, при цьому пірацетам (200 мг/кг) – у вигляді водного розчину, а мелатонін («Віта-мелатонін», ВАТ Київський вітамінний завод, 5 мг/кг) – у вигляді водної суспензії, стабілізованої Твіном-80. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм дистильованої води.

Лабораторних тварин розподіляли на 4 групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Інтактний контроль.
2. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 100 мг/кг.
3. Пірацетам, 200 мг/кг.
4. Мелатонін, 5 мг/кг.

Дослідження антигіпоксичної активності 3-AMQ на моделі нормобаричної гіперкапнічної гіпоксії проводили на 49 мишах-самцях масою 26-28 г. Для моделювання гострої гіперкапнічної гіпоксії [10] через 30 хвилин після останнього введення речовин тварин вміщували у прозорі контейнери об'ємом 200 мл, які герметично закривали. За допомогою секундоміру визначали тривалість життя тварин з моменту закриття контейнеру до агонального вдиху.

Дослідження активності 3-AMQ на моделі гіпобаричної гіпоксії проводили на 45 мишах-самцях масою 22-30 г. Гостру гіпобаричну гіпоксію [10] викликали через 30 хвилин після останнього введення речовин «підніманням» тварин зі швидкістю 50 м/с на висоту 11000 м в спеціальному приладі (апарат Комовського). Для поглинання CO<sub>2</sub> кожна з двох прозорих камер приладу

містила натронне вапно. Оціночним критерієм активності слугувала середня тривалість життя піддослідних тварин від початку «підйому», яку визначали за допомогою секундоміру.

Вивчення антигіпоксичної активності 3-AMQ на моделі гострої гемічної гіпоксії проводили на 49 білих мишах-самцях масою 24-28 г. Гостру гемічну гіпоксію [11] моделювали через 30 хвилин після останнього введення тваринам речовин інтраперитонеальною ін'єкцією водного розчину нітриту натрію в дозі 200 мг/кг. Тривалість життя тварин визначали за секундоміром від моменту введення отрути.

Всі отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [11].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення антигіпоксичної активності 3-AMQ на моделі гострої гіперкапнічної гіпоксії свідчать, що профілактичне введення 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону подовжувало час життя тварин на рівні препарату порівняння мелатоніну – на 13,6 %, але з вищим ступенем вірогідності відносно інтактного контролю (табл.). Пірацетам збільшував тривалість життя піддослідних тварин порівняно з контрольною групою в середньому на 15,2 %, але за рахунок великої дисперсії ця різниця не сягала вірогідного рівня.

Таблиця

#### АНТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНУ (100 МГ/КГ) НА МОДЕЛЯХ ГОСТРИХ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПЕРКАПНІЧНОЇ, ГІПОБАРИЧНОЇ ТА ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЙ

Група тварин	Гіпоксична модель		
	Нормобарична гіперкапнічна, n=49	Гіпобарична, n=45	Гемічна, n=49
	хвилини	секунди	хвилини
Контроль	18,43±0,47 (n=22)	276,92±3,93 (n=13)	27,50±2,06 (n=14)
3-AMQ, 100 мг/кг	20,94±0,74 <sup>#</sup> (n=9)	275,43±4,81 (n=14)	29,37±2,43 (n=15)
Пірацетам, 200 мг/кг	21,23±1,36 (n=9)	280,33±6,40 (n=9)	28,77±2,06 (n=10)
Мелатонін, 5 мг/кг	20,94±1,02 <sup>#</sup> (n=9)	300,67±3,23 <sup>*/**</sup> (n=9)	26,28±1,56 (n=10)

Примітка. # – p<0,05 та ## ~ p<0,01 за t-критерієм Стьюдента відносно групи контролю; \* – p<0,001 відносно груп контролю та 3-AMQ; \*\* – p<0,05 відносно групи пірацетаму.

На моделі гострої гіпобаричної гіпоксії 3-AMQ не впливав на тривалість життя піддо-

слідних тварин, пірацетам проявив легку тенденцію до збільшення цього показника, але різниця відносно інтактного контролю не сягала вірогідного рівня. Єдиною субстанцією, що спрацювала на зазначеній моделі, виявився мелатонін, який вірогідно подовжував життя тварин в середньому на 8,6 %.

Результати дослідження на моделі гемічної гіпоксії виявили тенденцію до збільшення оціночного критерію при застосуванні 3-AMQ відносно паралельного інтактного контролю. Загалом, абсолютні показники всіх експериментальних груп не відрізнялись від показників контрольної групи.

Таким чином, можна констатувати, що профілактичне застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону у дозі 100 мг/кг забезпечує захисний ефект в умовах нормобаричної гіпоксії з гіперкапнічним компонентом, що, ймовірно, пов'язане з опосередкованим моноамінергічним впливом речовини на розвиток незворотних процесів у ЦНС при гіпоксії. Відсутність ефекту 3-AMQ при гіпобаричних станах свідчить, що сполука ніяким чином не впливає на розвиток гіпоксичних змін у тканинах головного мозку за відсутності кисню (при падінні парціального тиску у повітрі, що вдихається), тобто не впливає на тканинний компонент гіпоксії. Цю тезу підтверджують і результати експерименту на моделі гемічної гіпоксії, тобто при значному зниженні кисневої ємності крові.

Результати проведеного дослідження разом з даними, що були отримані в попередніх експериментах, дають змогу припустити наявність у 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону церебропротекторних властивостей, але це питання потребує додаткового поглибленого дослідження.

### ВИСНОВКИ

1. На моделях гіперкапнічної, гіпобаричної та гемічної гіпоксії досліджено антигіпоксичні властивості 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону – перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями.

2. За результатами експериментів показано, що профілактичне введення 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону у дозі 100 мг/кг подовжує тривалість життя тварин на 13,6 % на моделі гострої нормобаричної гіперкапнічної гіпоксії та практично не впливає на цей показник в інших моделях.

3. Отримані результати свідчать, що антигіпоксичні властивості досліджуваної речовини можуть бути цінним додатковим фармакологічним ефектом при її застосуванні у клінічній практиці.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Антигіпоксанти в современной клинической практике / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, В. А. Заплутанов, А.Н. Смагина // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 9. – С. 63-68.
2. Бахтеева Т. Д. Невротичні розлади у жінок (етіологія, патогенез, клініка, терапія): дис. ... докт. мед. наук : 14.01.16 / Т.Д. Бахтеева. – К., 2008. – 258 с.
3. Вплив похідних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону на рівень моноамінів у головному мозку мишей / С. Ю. Штриголь, В. О. Зубков, І. М. Подольський, І. С. Гриценко // Вісник фармації. – 2011. – № 1 (65). – С. 62-65.
4. 3-Диметиламінометил-2-метил-1Н-хінолін-4-он – ефективний реагент в синтезі 3-амінометилзамещенных хинолонов / В. А. Зубков, И. С. Гриценко, С. Г. Таран [и др.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2005. – Т. 3, № 2 (10). – С. 23-27.
5. Доклінічне дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
6. Євдокімов Д.В. Нейропротективна дія антидепресантів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / Д.В. Євдокімов. – Х.: 2012. – 20 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – С. 90-109.
8. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он – потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С. Ю. Штриголь, В. А. Зубков, И. Н. Подольский, И.С. Гриценко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7-9.
9. Побочное действие лекарств (Логика безопасности лекарств) : [учебник-справочник] / С.М. Дроговоз [и др.] ; ред. С.М. Дроговоз. – Х. : СИМ, 2010. – 480 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
12. Скринінгові дослідження 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів як потенційних психотропних засобів / С. Ю. Штриголь, В. О. Зубков, І. С. Гриценко та ін. // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 35-38.

**УДК 615.214.32:57.084.1:547.831.8**

**И. Н. Подольский, С. Ю. Штрыголь, В. Ф. Осташко, Н. В. Бездетко**

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

**2-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛАМИНОМЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНА – ПЕРСПЕКТИВНОГО**

**АНТИДЕПРЕССАНТА С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

В статье обсуждаются результаты исследования антигипоксических свойств перспективного антидепрессанта – 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (3-AMQ). С целью изучения активности были использованы модели острой нормобарической гиперкапнической, острой гипобарической и острой гемической гипоксий. Установлено, что профилактическое введение исследуемого вещества в дозе 100 мг/кг достоверно продлевало продолжительность жизни экспериментальных животных на 13,6 % на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией. На двух других гипоксических моделях 3-AMQ имел показатели, которые достоверно не отличались от показателей интактного контроля.

**Ключевые слова:** 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он, антидепрессанты, антигипоксическая активность, экспериментальная гипоксия.

**UDC 615.214.32:57.084.1:547.831.8**

**I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. F. Ostashko, N. V. Bezditko**

**THE RESEARCH OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY**

**2-METHYL-3-PHENYLAMINOMETHYLQUINOLIN-4-ONE OF THE**

**PERSPECTIVE ANTIDEPRESSANT WITH NOOTROPIC PROPERTIES**

In the article is discussed antihypoxic action of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one which has also shown the antidepressant properties. Antihypoxic activity was studied with the models of acute normobaric hypercapnic hypoxia, acute hypobaric hypoxia and acute hemic hypoxia. Preventive introduction of investigated substance in dose 100 mg/kg considerably increases the animal's life span by 13,6 % (according to the normobaric hypercapnic hypoxia model). Less can be said as to these rates on other two models, so long as given compound insignificantly increases animals' life duration in comparison with control group.

**Key words:** 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one, antidepressants, antihypoxic activity, experimental hypoxia.

*Адреса для листування:*

61002 м. Харків, пр. Перемоги, б. 75, кв. 395

Тел. 098-282-97-19

E-mail: [ilya.podolsky@gmail.com](mailto:ilya.podolsky@gmail.com)

Надійшла до редакції:

01.03.2013