

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогозов

УДК 615.214

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

Національний фармацевтичний університет

Досліджено вплив похідних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону на рівень серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну в головному мозку мишей. Встановлено, що під впливом 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону, який виявляє антиамнестичні та антидепресивні властивості, відбувається суттєве зниження концентрації серотоніну на тлі підвищення вмісту дофаміну та адреналіну. Для 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону, якому притаманні транквілоноотропні властивості, виявлено, що при значному зниженні вмісту серотоніну він майже не впливає на рівні інших нейромедіаторів. Проведено кореляційний аналіз змін концентрацій церебральних моноамінів під впливом досліджуваних сполук та виявлено певні відмінності та аналогії з референс-препаратами іміпраміном і пірацетамом.

В останні десятиріччя в світі спостерігається стійка тенденція до зростання кількості психічних та психосоматичних захворювань різноманітної природи. За результатами міжнародних епідеміологічних досліджень ця категорія розладів займає третє місце за розповсюдженістю серед причин втрати працездатності у розвинених країнах [5, 9]. Згідно з даними ВООЗ понад 30% населення планети застосовують нейро- та психотропні засоби, а в країнах Європейського Союзу та Північної Америки зазначений показник сягає 45-50% [8]. Це висуває в ряд найбільш актуальних та значущих проблем розробку нових більш ефективних та безпечних засобів фармакокорекції психічних захворювань та психопатологічних станів.

Перспективними сполуками для створення на їх основі нових психотропних засобів зарекомендували себе 3-амінометилзаміщені 2-метилхінолін-4-они. В попередніх скринінгових дослідженнях показано, що зазначеним похідним притаманна значна мнемотропна активність, яка може поєднуватись з вираженими антидепресивними та анксиолітичними властивостями [3]. За допомогою стандартних поведінкових тестів були визна-

чені найбільш перспективні сполуки — 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он (сполука **1**), який поєднує антиамнестичну активність з антидепресивним ефектом, та 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он (сполука **2**), який виявляє транквілоноотропні властивості. Хімічні структури зазначених сполук та їх таутомерних форм, а також серотоніну, з яким вони мають елементи структурної схожості, наведені на рис. 1.

В основі механізму дії багатьох психотропних препаратів лежить втручання в церебральні моноамінергічні процеси [1, 2, 6, 7]. Тому доцільно вивчити вплив найбільш перспективних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на рівень моноамінів — нейромедіаторів головного мозку: серотоніну, дофаміну та норадреналіну, а також адреналіну. Останній не є нейромедіатором, але синтезується з норадреналіну в головному мозку [4, 10].

Матеріали та методи

Дослід виконано на 39 дорослих білих мишах самцях, яким внутрішньошлунково вводили сполуку **1** в дозі 100 мг/кг або сполуку **2** в дозі 10 мг/кг, а також препарати порівняння пірацетам (“Дарниця”, Україна, 200 мг/кг) та іміпрамін (Melipramin, “Egis”, Угорщина, 25 мг/кг) протягом 4 діб, останнє введення за 30 хв до вилучення мозку. Контрольні тварини отримували відповідний об’єм води. Евтаназію виконували шляхом дислокації шийних хребців. Головний мозок вилучали негайно при температурі 0-2°C і зберігали до аналізу при -90°C.

У гомогенаті головного мозку методом імуноферментного аналізу кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну, для чого використовували стандартні набори Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA (IBL International, Німеччина). Для статистичної обробки використовували t-критерій Стьюдента та кореляційний аналіз Пірсона за допомогою програми STATISTICA.

Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів одразу привертає увагу суттєве зниження концентрації серо-

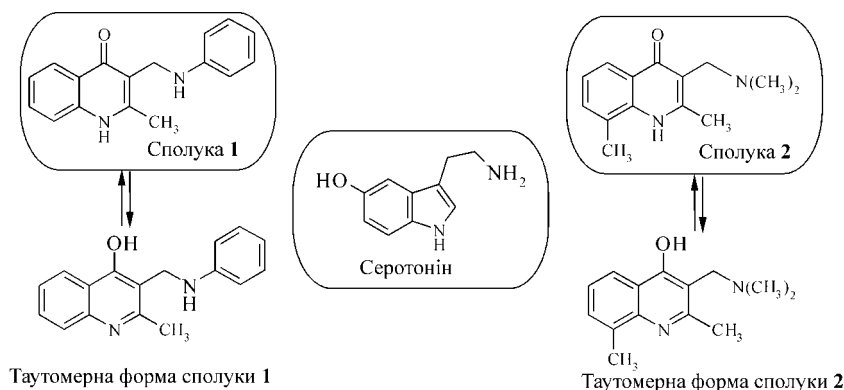


Рис. 1. Хімічна будова досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів і серотоніну.

Таблиця 1

Порівняльний вплив сполук 1 та 2 на вміст церебральних моноамінів у мишей

Група	Серотонін, нг/г	Дофамін, нг/г	Норадреналін, нг/г	Адреналін, нг/г
Інтактний контроль (n=10)	226,8±6,3	52,7±2,1	61,0±3,7	54,6±2,9
Сполука 1, 100 мг/кг (n=6)	188,6±14,4* (-16,8%)	64,3±6,4 (+22,0%)	61,0±7,4 (0%)	61,7±5,1 (+13,0%)
Сполука 2, 10 мг/кг (n=6)	180,3±16,6* (-20,5%)	54,9±4,3 (+4,2%)	58,3±6,0 (-4,4%)	53,0±5,0 (-2,9%)
Пірацетам, 200 мг/кг (n=12)	223,2±3,7 (-1,6%)	62,1±6,0 (+17,8%)	61,3±5,3 (-0,5%)	54,9±4,6 (+0,5%)
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=5)	215,7±1,6 (-4,9%)	64,6±6,3 (+22,6%)	65,5±3,1 (+7,4%)	64,5±4,2 (+18,1%)

Примітка. * — достовірні відмінності по відношенню до групи контролю ($p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента). У дужках наведено зміни порівняно з інтактним контролем.

тоніну в головному мозку мишей під впливом 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону **1** та 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону **2** відповідно на 16,8% та 20,5%, $p < 0,05$ (табл. 1). Ці зміни виявляються цікавими, тому що обидві досліджувані речовини за хімічною будовою мають подібний до серотоніну набір структурних детермінант — і серотонін, і сполуки **1** та **2** містять бензоконденсовану азотовмісну гетероароматичну систему з гідроксильним замісником, що пов'язана з аміногрупою (основним центром) лінкером довжиною 1-2 метиленові групи (рис. 1).

На тлі препаратів порівняння пірацетаму та іміпраміну рівень серотоніну був майже на рівні інтактного контролю, хоча і спостерігалась слабка тенденція до його зниження. Враховуючи суттєвість викликаних змін саме під впливом досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів із різною спрямованістю психотропного ефекту, зазначений вплив на концентрацію серотоніну можна вважати особливістю механізму їх фармакологічної дії.

Виявлено також значне підвищення концентрації дофаміну (на 22,0%) під дією сполуки **1**, що добре узгоджується із впливом пірацетаму (на 17,8%) та іміпраміну (на 22,6%) на цей показник. При цьому сполука **2** майже не змінила вміст дофаміну в головному мозку піддослідних тварин.

Цікавими є результати стосовно концентрації адреналіну — під впливом сполуки **1** спостерігалось підвищення цього показника на 13,0%, що

нагадує зміни на тлі іміпраміну (на 18,1%). Під дією пірацетаму рівень зазначеного катехоламіну не змінювався, а сполука **2** навіть несуттєво знижувала (на 2,9%) його вміст.

Найменшого впливу з боку досліджуваних речовин зазнає концентрація норадреналіну в головному мозку мишей. Проте в нейрохімічних процесах важливе значення має не тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними. Інформативним є коефіцієнт норадреналін/дофамін, що дозволяє оцінити інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки в адренергічних нейронах норадреналін синтезується з дофаміну [1, 4, 10].

Як свідчать розрахункові дані, як досліджувані 3-амінометил-2-метилхінолін-4-они, так і препарати порівняння знижують коефіцієнт норадреналін/дофамін, але ці зміни не сягають вірогідного рівня (рис. 2). Такий вплив на дофамінергічну систему є характерним для багатьох препаратів анксиолітичної та антидепресивної дії [1, 6, 7, 11, 12].

Для з'ясування зв'язку між рівнями дофаміну, норадреналіну та адреналіну обчислено коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (рис. 3).

Сполука **1** майже не впливає на кореляційні зв'язки між зазначеними медіаторами, тимчасом як на тлі сполуки **2** суттєво підсилюється додатний зв'язок у парах дофамін-адреналін ($r = 0,702$) та дофамін-норадреналін ($r = 0,514$) подібно до ефекту пірацетаму, а для пари дофамін-адреналін — і до ефекту іміпраміну. Останній відрізняється від

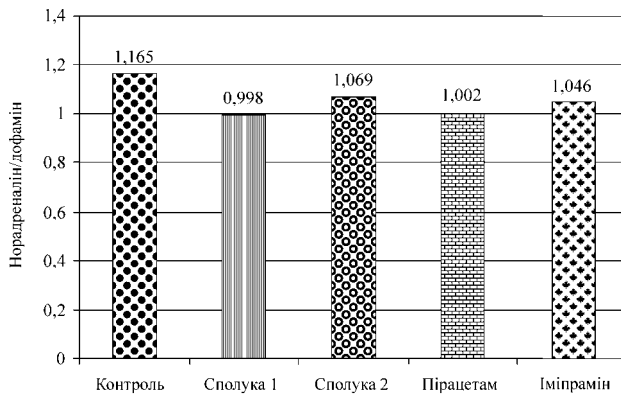


Рис. 2. Порівняльний аналіз впливу сполук **1** та **2**, пірацетаму та іміпраміну на співвідношення норадреналін/дофамін у головному мозку мишей.

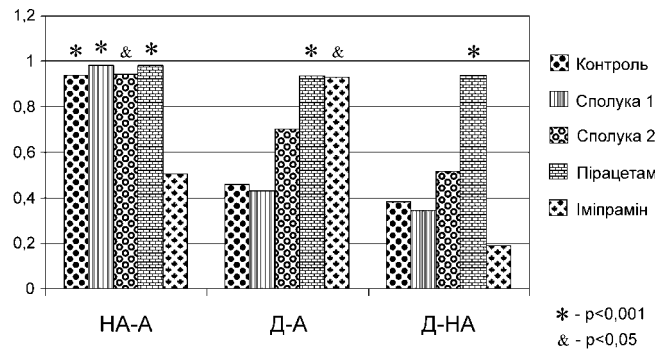


Рис. 3. Кореляційний зв'язок (за коефіцієнтом Пірсона) між дофаміном (Д), норадреналіном (НА) та адреналіном (А) головного мозку мишей під впливом 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів **1** та **2**, пірацетаму та іміпраміну.

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок (за коефіцієнтом Пірсона) між вмістом серотоніну та катехоламінів головного мозку мишей під впливом 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів **1** та **2**, пірацетаму та іміпраміну

Група	Серотонін-дофамін	Серотонін-норадреналін	Серотонін-адреналін
Інтактний контроль (n=10)	0,338	-0,234	-0,275
Сполука 1 , 100 мг/кг (n=6)	-0,287	0,483	0,464
Сполука 2 , 10 мг/кг (n=6)	0,550	0,886*	0,773
Пірацетам, 200 мг/кг (n=12)	0,006	-0,016	-0,080
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=5)	0,008	-0,103	-0,079

Примітка. * — $p < 0,05$.

обох досліджуваних сполук і пірацетаму зменшення сили кореляційного зв'язку в парах норадреналін-адреналін, дофамін-норадреналін. Отже, сполука **2** посилює спряженість обігу церебральних катехоламінів у мишей.

Кореляційні зв'язки між рівнями серотоніну та кожного з катехоламінів при застосуванні сполук **1** та **2** наведено в табл. 2. Сполука **1** суттєво послаблює кореляційний зв'язок між вмістом серотоніну та дофаміну ($r = -0,287$), що за спрямованістю змін наближається до ефекту пірацетаму та іміпраміну. Сполука **2**, навпаки, утворює додатний зв'язок середньої сили ($r = 0,550$) в даній парі медіаторів. Ця протилежна спрямованість впливу досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на співвідношення серотоніну та дофаміну, напевно, може пояснювати відмінності в спектрі психофармакологічної дії за поведінковими тестами [3].

У парах серотонін-норадреналін та серотонін-адреналін спостерігаються однакові тенденції (табл. 2): сполука **2** формує сильні додатні зв'язки ($r = 0,886$ та $r = 0,773$), сполука **1** утворює зв'язки середньої сили ($r = 0,483$ та $r = 0,464$), на тлі пірацетаму та іміпраміну кореляцій не спостерігається, тимчасом як у контрольній групі наявні слабкі від'ємні зв'язки ($r = -0,234$ та $r = -0,275$).

Загалом, враховуючи вищенаведені результати досліджень, можна зробити наступні висновки:

сполука **1** як за характером впливу на абсолютні показники вмісту моноамінів, так і за змінами кореляційних зв'язків між нейромедіаторами наближається до класичного антидепресанта іміпраміну, але до того ж суттєво й вірогідно знижує концентрацію серотоніну. Ці зміни узгоджуються з результатами щодо антидепресивної дії 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону (**1**) за тестом поведінки відчаю [3]. 2,8-Диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он (**2**) при значному зниженні концентрації серотоніну майже не впливає на вміст катехоламінів, але кореляційний аналіз свідчить, що на тлі його застосування всі зв'язки є додатними і достатньо сильними, тобто зростає спряженість зазначених моноамінергічних процесів у головному мозку.

Вичерпна інтерпретація змін, що відбуваються в нейромедіаторних процесах головного мозку під впливом досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів, потребує подальшого дослідження. Але вони свідчать про суттєве втручання зазначених сполук у нейрохімічні процеси, пов'язані з обігом серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну.

ВИСНОВКИ

1. Похідні 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону, що виявляють ноотропні, антидепресивні та трансквілізувальні властивості, впливають на вміст церебральних моноамінів і на спряженість їх обміну.

2. Загальна властивість похідних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону — суттєве зниження вмісту серотоніну в головному мозку, що свідчить про їх вплив на серотонінергічні процеси. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, якому притаманна ноотропна та антидепресивна активність, також дещо збільшує рівень дофаміну та адреналіну; 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он не впливає на вміст церебральних катехоламінів.

3. За характером змін кореляційного зв'язку вмісту церебральних моноамінів похідні 3-аміно-

метил-2-метилхінолін-4-ону мають певні аналогії (в парах дофамін-норадреналін, дофамін-адреналін) та відмінності (в парах серотонін-катехоламіни) від типового ноотропу (пірацетаму) та антидепресанта (іміпраміну).

4. Особливості впливу 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на обмін нейромедіаторів узгоджуються з даними скринінгових поведінкових тестів, що підтверджує перспективність подальших поглиблених досліджень зазначених похідних як потенційних психотропних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Эльбекьян К.С. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1995. — Т. 58, №6. — С. 14-16.
2. Бородкина Л.Е., Кудрин В.С., Клодт П.М. и др. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2009. — Т. 72, №1. — С. 60-63.
3. Штрыголь С.Ю., Зубков В.О., Гриценко И.С. та ін. // *Клінічна фармація.* — 2010. — Т. 14, №1. — С. 35-38.
4. Ciaranello R.D., Barchas R.E., Byers G.S. et al. // *Nature.* — 1969. — Vol. 221 (5178). — P. 368-369.
5. De Girolamo G., Bassi M. // *Curr. Opin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 16, №4. — P. 403-411.
6. Dunlop B.W., Nemeroff C.B. // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 64, №3. — P. 327-337.
7. Nutt D.J. // *J. Clin. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 67, suppl. 6. — P. 3-8.
8. *Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care / WHO Report.* — WHO Press, Geneva, 2009. — 68 p.
9. *The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys // J. of the Amer. Med. Assoc.* — 2004. — №291. — P. 2581-2590.
10. Torda C. // *Arch. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 61, №1. — P. 5-8.
11. Van Praag H.M., Asnis G.M., Kahn R.S. et al. // *Brit. J. Psychiatr.* — 1990. — Vol. 157, №5. — P. 723-734.
12. Van Praag H.M. // *Нейропсихофармакол.* — 1998. — Т. 20, №2. — С. 27-35.

УДК 615.214

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОМЕТИЛ-2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНА НА УРОВЕНЬ МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ

С.Ю.Штрыголь, В.А.Зубков, И.Н.Подольский, И.С.Гриценко
Исследовано влияние производных 3-амінометил-2-метилхінолін-4-она на уровень серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина в головном мозге мышей. Установлено, что под действием 2-метил-3-фениламінометилхінолін-4-она, который проявляет антиамнестические и антидепрессивные свойства, происходит существенное снижение концентрации серотонина на фоне повышения содержания дофамина и адреналина. Для 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-она, которому присущи транквилоноотропные свойства, выявлено, что при значительном снижении содержания серотонина он практически не влияет на уровни других нейромедіаторов. Проведен корреляционный анализ изменений концентраций церебральных моноамінов под действием исследованных соединений и выявлены определенные различия и аналогии с референс-препаратами имипраміном и пірацетамом.

UDC 615.214

THE INFLUENCE OF 3-AMINOMETHYL-2-METHYLQUINOLIN-4-ONE DERIVATIVES ON THE MONOAMINES LEVEL IN THE BRAIN OF MICE

S.Yu.Shtrygol, V.O.Zubkov, I.M.Podolsky, I.S.Gritsenko
The influence of 3-aminomethyl-2-methylquinolin-4-one derivatives on the level of serotonin, dophamine, norepinephrine and epinephrine in the brain of mice has been investigated. A significant decrease of the serotonin concentration accompanied by the increased content of dophamine and adrenalin has been determined under the effect of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one, which exhibits the anti-amnesic and antidepressant action. It has been revealed that tranqilonootropic properties of 2,8-dimethyl-3-dimethylaminomethylquinolin-4- has practically no effect on the levels of other neurotransmitters with a significant decrease of the serotonin content. The correlation analysis of changes in cerebral monoamines concentrations under the action of the compounds examined has been carried out and some differences and analogies with the reference drugs imipramine and pyracetam have been revealed.