

АНТИДЕПРЕСИВНІ ВЛАСТИВОСТІ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ

*Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь, Р.Г.Редькін**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету
Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: спіроциклічні похідні оксіндолу; антидепресивна дія; моноаміни головного мозку

Статтю присвячено дослідженню антидепресивної дії 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу], яку вивчали на двох модельних патологіях, додатково досліджували вміст моноамінергічних нейромедіаторів у головному мозку. З'ясовано, що досліджувана сполука виявляє виражену антидепресивну дію, яка не супроводжується седатцією на тлі дії резерпіну. Нова сполука знижує вміст норадреналіну та адреналіну, зменшує співвідношення норадреналін/дофамін, що може свідчити про прискорення обігу церебральних катехоламінів. Значна антидепресивна активність поряд з низькою токсичністю обумовлюють доцільність подальшого поглибленого доклінічного дослідження даного спіроциклічного похідного оксіндолу.

За даними ВООЗ поширюються афективні порушення, які на початку 60-х років ХХ ст. спостерігались у 0,4-0,8% населення, у 90-і роки — у 5-10%, а на теперішній час цей показник наближається до 16-20% [5]. Депресії до 2020 р. можуть посісти друге місце серед причин інвалідності, поступаючись лише ішемічній хворобі серця [11].

Своєчасне встановлення діагнозу та правильна класифікація депресивних порушень набувають реального сенсу в аспекті допомоги хворим лише в поєднанні з ефективною терапією. Провідним методом лікування депресій є психофармакотерапія з призначенням антидепресантів [15], але частина пацієнтів перериває терапію у зв'язку з вираженою побічною дією. Цей показник при застосуванні трициклічних анти-

депресантів складає 19-21%, препаратів нових поколінь — 14,9% [12, 13]. Провідні патогенетичні механізми депресії пов'язані з функціональним дефіцитом серотонінергічної системи та із дизрегуляцією норадренергічної системи. Вищезазначені системи взаємодіють з дофамінергічною, холінергічною, глутаматергічною та ГАМКергічною системами головного мозку [16].

На участь норадренергічної системи в патогенезі депресії вказує терапевтична ефективність інгібіторів зворотного захвату норадреналіну та зниження концентрації норадреналіну в спинномозковій рідині та сечі хворих на депресію [8]. Антидепресанти чинять терапевтичну дію через потенціювання передачі в норадренергічних та серотонінергічних синапсах. Існує декілька нейрохі-

мічних типів депресій, пов'язаних переважно з дефіцитом або надлишком серотоніну, зниженням чутливості постсинаптичних рецепторів, з виснаженням норадреналіну та серотоніну або з порушенням балансу цих нейротрансмітерів [16].

Відомо, що цереброваскулярна патологія часто супроводжується депресією [2, 18], тому створення нових ефективних та безпечних засобів, що поєднують церебропротекторну та антидепресивну дію, є актуальним питанням сучасної психофармакології.

Перспективними в цьому аспекті можна вважати спіроциклічні похідні оксіндолу, синтезовані к.фарм.н. Редькіним Р.Г. під керівництвом проф. Шемчука Л.А. на кафедрі органічної хімії НФаУ. Скринінгові дослідження 28 нових речовин на моделі гострої нормобаричної гіпоксії у білих мишей дозволили виявити лідера за антигіпоксичною дією — 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] під шифром сполука 77 [7]. У попередніх дослідженнях

Н.А.Цубанова — канд. фармац. наук, доцент кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Р.Г.Редькін — канд. фармац. наук, асистент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

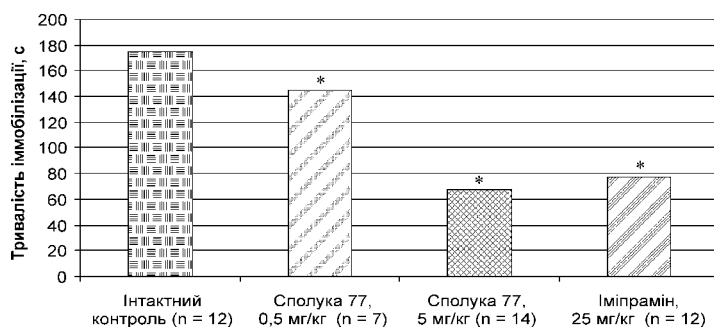


Рис. Дозозалежна антидепресивна активність сполуки 77 та референс-препарату іміпраміну за іммобілізаційним тестом
Примітка: * — достовірні відмінності відносно групи інтактного контролю ($p < 0,05$)

встановлено її значну церебропротекторну активність [6].

Мета дослідження полягала у вивченні антидепресивної дії нового спіроциклического похідного оксіндолу на моделях поведінки відчаю та резерпінової депресії і з'ясуванні його впливу на вміст моноамінергічних нейромедіаторів у головному мозку мишей.

Матеріали та методи

Антидепресивну активність 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] (сполуки 77) досліджували у тесті підвішування мишей за хвіст [9]. Мишей фіксували за кінчик хвоста на штативі на рівні 10 см від носа тварини до столу. Вимірювали сумарну тривалість нерухомого зависання за 6 хв. Сполуку 77 вводили внутрішньошлунково (розчинник — персикова олія) в дозах 0,5 мг/кг та 5 мг/кг протягом двох діб, востаннє за 1 год до тестування. Препарат порівняння іміпрамін ("Меліпрамін", "Egis", Угорщина) вводили за аналогічною схемою в дозі 25 мг/кг, яка є оптимальною для виявлення антидепресивного ефекту [14]. Лабораторних тварин розподілили на 4 групи відповідно до препарату, який вони одержували, та його дози: інтактний контроль, $n=12$; сполука 77 (0,5 мг/кг внутрішньошлунково), $n=7$; сполука 77 (5 мг/кг внутрішньошлунково), $n=14$; іміпрамін (25 мг/кг внутрішньошлунково), $n=12$.

Другий етап дослідження антидепресивної активності сполуки 77 проводили на моделі ре-

зерпінової депресії [3]. Резерпін вводили білим нелінійним щурам масою 190-250 г внутрішньоочеревинно у дозі 4 мг/кг. Депресогенний ефект оцінювали через 4 год, коли дія резерпіну виражена найбільш повно. Досліджували ректальну температуру та птоз у балах за наступною шкалою: 0 балів — відсутність птозу; 1 бал — повіка опущена на 1/2 ока; 2 бали — повіка опущена на 2/3 ока; 3 бали — повіка повністю закриває око. Додатково оцінювали поведінку щурів у тесті відкритого поля. Сполуку 77 вводили внутрішньошлунково (розчинник — персикова олія) в дозі 5 мг/кг протягом двох діб, востаннє за 1 год до тестування, іміпрамін — за аналогічною схемою в дозі 25 мг/кг.

Наступним етапом роботи було дослідження вмісту моноамінергічних нейромедіаторів у головному мозку мишей самців (маса 18-24 г). Вивчали тканину головного мозку мишей, яким вводили сполуку 77 у дозі 5 мг/кг внутрішньошлунково протягом 4 діб, останнє введення за 30 хв до вилучення мозку. Препарат порівняння іміпрамін (25 мг/кг) вводили за аналогічною схемою. Головний мозок вилучали при температурі 0-2°C, зберігали до аналізу при -90°C. У тканині головного мозку мишей кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну методом імуноферментного аналізу, для чого використовували стандартні набори Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA ("IBL International", Німеччина).

Тварин утримували у стандартних умовах віварію відповідно до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Для статистичної обробки використовували t-критерій Стюдента та кореляційний аналіз Пірсона за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009.

Результати та їх обговорення

Результати впливу сполуки 77 на поведінку відчаю за іммобілізаційним тестом свідчать про виражену дозозалежну антидепресивну активність (рис.).

Тривалість іммобілізації групи тварин, які отримували сполуку 77 у дозі 5 мг/кг, зменшується у 2,6 рази порівняно з показником інтактного контролю ($68,1 \pm 5,33$ с та $174 \pm 8,76$ с відповідно, $p,001$). У дозі 0,5 мг/кг антидепресивна активність сполуки 77 виражена значно менше. Тривалість іммобілізації зменшується лише в 1,2 рази порівняно з групою інтактного контролю ($145 \pm 8,32$ с та $174 \pm 8,76$ с відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, встановлено значну антидепресивну активність сполуки 77, причому в дозі 5 мг/кг досліджувана речовина перевищує іміпрамін у дозі 25 мг/кг.

Для поглибленого вивчення антидепресивної дії використано модель резерпінової депресії. У групи контрольної патології встановлено вірогідне зниження температури тіла в середньому на 1,38°C; введення іміпраміну знизило її на 0,91°C; при введенні сполуки 77 зафіксоване зниження температури лише на 0,57°C (табл. 1).

Блефароптоз у групі контрольної патології сягнув 2,57 бали (табл. 1). Антидепресивну дію іміпраміну та сполуки 77 верифіковано за достовірним зменшенням птозу (у 2 рази та 2,25 рази відповідно).

У тварин групи контрольної патології реєструється типова для депресії моторна загальмованість — суттєве зменшення локомоторної активності. Горизонтальна рухо-

Таблиця 1

Вплив сполуки 77 та іміпраміну на показники в умовах резерпінової депресії

Група	Показники			
	ректальна температура, °С			блефароптоз, бали (через 4 год)
	вихідні дані	через 4 год	зміни	
Контрольна патологія (n=8)	37,08±0,03	35,70±0,08*	1,38±0,07	2,57±0,20
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=7)	37,07±0,04	36,16±0,16*/**	0,91±0,14**	1,28±0,18**
Сполука 77, 5 мг/кг (n=7)	37,06±0,03	36,50±0,18*/**	0,57±0,15**	1,14±0,26**

Примітки:

1) * — достовірні відмінності з вихідними показниками, p<0,05;

2) ** — достовірні відмінності з показниками групи контрольної патології, p<0,05.

ва активність (кількість перетнутих квадратів) знижується у 3,2 рази, вертикальна (кількість стійок) — в 4,1 рази, дослідницька (кількість обстежених отворів) — в 4,9 рази; проте емоційний фон (грумінг, вегетативні реакції) залишається без значних змін (табл. 2).

Іміпрамін вірогідно збільшує горизонтальну рухову активність відносно групи контрольної патології (9,00±1,79 та 18,29±2,23 відповідно), недостовірно зростає вертикальна та дослідницька активність. Характерною рисою іміпраміну є пригнічення емоційності, що підтверджується зменшенням кількості активних грумінгів майже у 5 разів.

Сполука 77 значно нормалізує локомоторну активність, причому горизонтальну вірогідно до

рівня вихідних даних. Позитивною відмінністю досліджуваної сполуки від референс-препарату є відсутність пригнічення емоційного фону (табл. 2). До реалізації антидепресивної дії сполуки 77 на тлі модельних патологій може бути залучено вплив на нейро-медіатори, дисбаланс яких відіграє важливу роль у патогенезі депресій. Це обумовило наступний етап роботи, присвячений дослідженню вмісту серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну в головному мозку мишей.

Результати дослідження наведені в табл. 3, 4. На тлі введення іміпраміну відбувається вірогідне збільшення рівня дофаміну, вміст адреналіну та норадреналіну практично не змінюється відносно ін-

тактного контролю. На відміну від іміпраміну, сполука 77 вірогідно зменшує вміст норадреналіну та адреналіну (табл. 3).

Важливе значення в нейрохімічних процесах має не тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними. Коефіцієнт норадреналін/дофамін характеризує інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки норадреналін в адренергічних нейронах утворюється саме з дофаміну [1]. На тлі введення сполуки 77 співвідношення вмісту норадреналіну та дофаміну вірогідно знизилось на 19% порівняно з інтактним контролем (табл. 3). Іміпрамін знижує цей показник на 15%, але різниця з інтактним контролем не сягає достовірності. Такий вплив

Таблиця 2

Вплив досліджуваної сполуки та референс-препарату на показники тесту відкритого поля у щурів на тлі резерпінової депресії

Група	Умови досліджу	Показники (за 5 хв)					
		кількість перетнутих квадратів	стійки	обстеження отворів	грумінг	болюси, уринації	сума всіх видів активності
Контрольна патологія (n=8)	Вихідні дані	29,43±4,56	11,71±0,86	10,57±0,65	1,86±0,40 (1±4)	1,43±0,43 (0±3)	55,00±3,78
	Резерпінова депресія	9,00±1,79*	2,86±0,59*	2,14±0,67*	1,57±0,48 (0±4)	1,86±0,67 (0±5)	17,43±2,51*
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=7)	Вихідні дані	38,00±5,34	12,86±1,18	11,57±0,84	4,29±1,19 (1±9)	1,14±0,55 (0±4)	66,43±7,06
	Резерпінова депресія	18,29±2,23*/**	5,23±0,48*	4,14±0,51*	0,86±0,26* (0±2)	1,14±0,51 (0±3)	29,86±2,84*/**
Сполука 77, 5 мг/кг (n=7)	Вихідні дані	28,14±4,41	12,29±1,46	9,29±1,04	3,00±0,87 (1±8)	0,43±0,20 (0±1)	53,14±5,11
	Резерпінова депресія	24,43±2,27**	7,00±0,31**	5,00±0,44**	2,57±0,78 (1±6)	0,43±0,20 (0±1)	39,43±2,67*/**

Примітки:

1) * — достовірні відмінності з вихідними показниками, p<0,005;

2) ** — достовірні відмінності з показниками групи контрольної патології, p<0,05.

Таблиця 3

Вплив сполуки 77 та іміпраміну на рівень та співвідношення моноамінів головного мозку мишей

Група	Рівень моноамінів				Співвідношення моноамінів		
	норадреналін, нг/г	адреналін, нг/г	дофамін, нг/г	серотонін, нг/г	норадреналін/дофамін	адреналін/дофамін	серотонін/дофамін
Інтактний контроль (n=9)	64,96±3,06	57,83±2,50	54,77±1,89	232,53±4,32	1,20±0,07	1,06±0,05	4,27±0,11
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=6)	65,93±1,85	63,58±1,71	64,55±1,82*	214,37±3,94	1,02±0,01	0,99±0,01	3,33±0,04*
Сполука 77, 5 мг/кг (n=6)	49,52±2,13**	49,12±1,46**	51,23±2,86**	214,45±6,41	0,97±0,02*	0,97±0,03	4,24±0,25**

Примітки:

1) * — відмінність є достовірною відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;

2) ** — відмінність є достовірною відносно іміпраміну, $p < 0,01$.

Таблиця 4

Вплив сполуки 77 та іміпраміну на зв'язок між рівнем моноамінів головного мозку мишей у межах дослідної групи

Група	Коефіцієнт кореляції Пірсона					
	адреналін/норадреналін	адреналін/дофамін	дофамін/норадреналін	серотонін/дофамін	серотонін/адреналін	серотонін/норадреналін
Інтактний контроль (n=9)	0,88±0,03	0,19±0,13	0,05±0,14	0,75±0,06	0,49±0,11	0,42±0,12
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=6)	0,98±0,01	0,97±0,01	0,98±0,01	0,92±0,06	0,85±0,06	0,82±0,08
Сполука 77, 5 мг/кг (n=6)	0,84±0,07	0,95±0,02	0,94±0,03	0,27±0,23	0,47±0,19	0,09±0,24

на дофамінергічну систему притаманний багатьом препаратам, що виявляють антидепресивну дію [4]. Вищезазначене підтверджує антидепресивний ефект сполуки 77.

Як відомо, норадреналін синтезується з дофаміну, адреналін здатен утворюватися з норадреналіну у головному мозку [10,17]. Для з'ясування взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (табл. 4), який дорівнював: 0,05 (інтактний контроль), 0,94 (сполука 77) та 0,98 (іміпрамін). Тобто під дією досліджуваної сполуки та препарату порівняння формується сильний додатний зв'язок між вмістом дофаміну та норадреналіну.

Подібні зміни відбувались у парі адреналін-дофамін: коефіцієнт кореляції становив 0,19 для групи інтактного контролю, 0,95 — для сполуки 77 та 0,97 — для іміпраміну. Це може свідчити, що під впливом досліджуваних сполук та іміпраміну обіг катехол-

амінів у головному мозку відбувається більш спряжено. Щодо серотоніну, то в групі інтактного контролю спостерігається найсильніший зв'язок цього нейромедіатора з дофаміном (0,75), дещо нижче — з адреналіном (0,49) та норадреналіном (0,42). Іміпрамін сприяє утворенню сильного додатного зв'язку в парах серотонін-дофамін (0,92), серотонін-адреналін (0,85) та серотонін-норадреналін (0,82). Сполука 77 зменшує силу зв'язку в парі серотонін-дофамін (0,27). Пара серотонін-адреналін на тлі сполуки 77 має зв'язок середньої сили (0,47) на рівні інтактного контролю (0,49), а зв'язок у парі серотонін-норадреналін значно слабшає (0,09). Отримані дані впливу 4,3'-спіро [(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] на нейромедіатори головного мозку дозволяють зробити попередні висновки, що в механізмі антидепресивної дії сполуки та іміпраміну є спільні ланки.

ВИСНОВКИ

1. За тестом поведінки відчаю в мишей та на моделі резерпінової депресії у щурів нове спіроциклічне похідне оксіндолу виявляє потужні антидепресивні властивості, за якими перевершує іміпрамін. На відміну від іміпраміну, на тлі дії резерпіну антидепресивний ефект нової сполуки не супроводжується седатцією.

2. 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] знижує вміст норадреналіну та адреналіну в головному мозку, зменшує співвідношення норадреналін/дофамін, що може свідчити про прискорення обігу церебральних катехоламінів. За результатами кореляційного аналізу нова сполука та іміпрамін посилюють спряженість обміну в парах адреналін/дофамін, дофамін/норадреналін. Спряженість обігу серотоніну та дофаміну, серотоніну та норадреналіну досліджувана сполука, навпаки, знижує.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Эбелькьян К.С. // *Экспер. и клин. фармакол.* — 1995. — Т. 58, №6. — С. 14-16.
2. Бурчинский С.Г. // *Международ. неврол. журн.* — 2007. — №2. — С. 11-12.
3. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* — М.: ИИА “Ремедиум”, 2000. — С. 121-124.
4. *Справочник “КОМПЕНДИУМ 2010 — лекарственные препараты” / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.* — К.: Морион Лтд, 2010. — 2240 с.
5. Фава М. // *Consilium Medicum.* — 2005. — Т. 7, №3. — С. 14-18.
6. Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю. // *Укр. біофармац. журн.* — 2010. — №1 (6). — С. 36-41.
7. Цубанова Н.А. // *Клінічна фармація.* — 2009. — Т. 13, №2. — С. 62-64.
8. Шабанов П.Д. // *Биомед. журн.* — 2001. — Т. 2. — С. 319-325.
9. Штриголь С.Ю. *Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монографія.* — Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. — 360 с.
10. Abbott N.J. // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 131-147.
11. Alderman C.P., Kiepfer B. // *Ann. of Pharmacotherapy.* — 2003. — Vol. 37. — P. 1779-1784.
12. Ansari A. // *Harvard Rev. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 7. — P. 257-277.
13. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. // *J.Clin. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 63. — P. 308-315.
14. Meltzer D., Fox P.A. // *Psychopharmacol.* — 1971. — Vol. 21, №3. — P. 187-193.
15. Mischoulon D., McColl-Vuolo R., Howarth S. et al. // *Psychother. Psychosom.* — 2001. — Vol. 70. — P. 103-107.
16. Olie J.P., Ja Costa E. Silva, Macher J.P. *Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression.* — London: Science Press, 2004. — 75 p.
17. Pan W., Akerstrom V., Zhang J., Pejovic V. // *J. Neurochem.* — 2004. — Vol. 90. — P. 455-461.
18. Simon J., Davies C., Jackson P.R. et al. // *Медицина світу.* — 2005. — Т. 14, №5. — С. 312-317.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 732-35-65.
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного
університету

Надійшла до редакції 02.02.2011 р.