

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

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ТА АНКСІОЛІТИЧНОЇ ДІЇ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

Стаття присвячена дослідженню антидепресивної та анксиолітичної дії спіроциклического похідного оксіндолу, а саме 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу]. Експериментальні дослідження проведені на білих мишах. Антидепресивну дію вивчали за іммобілізаційним тестом, анксиолітичну — за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту та тестом стрижня, що обертається. Досліджувану сполуку вводили внутрішньошлунково у дозі 0,5 мг/кг та 5 мг/кг. Референс-препаратом за антидепресивною активністю обрано іміпрамін у дозі 25 мг/кг, за анксиолітичною — діазепам у дозі 10 мг/кг. З'ясовано, що досліджувана сполука виявляє виражену антидепресивну та анксиолітичну дію без проявів міорелаксації. Значна антидепресивна, анксиолітична та встановлена раніше антигіпоксична активність поряд з низькою токсичністю обумовлюють доцільність подальшого поглибленого доклінічного дослідження даного спіроциклического похідного оксіндолу.

Останні десятиріччя характеризуються значною напруженістю соціально-психологічних умов життя, інформаційним перевантаженням у психологічно значущих сферах та стресами, що призводить до зростання рівня захворюваності на психічні розлади [1].

За даними літератури, близько 70% людей знаходиться в умовах постійного стресу, який у 35% стає причиною соматичних захворювань. Встановлено пряму залежність між депресивними станами, стресом та гострими виразковими ураженнями травного тракту, порушеннями функцій серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, атеросклероз), онкологічними захворюваннями та ін. Зокрема, депресія в 1,5-4,5 рази збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда [14].

За різними даними, на депресивні розлади страждає від 3 до 6% населення. Від 18 до 25% жінок і 7-12% чоловіків хоча б один раз за життя перенесли чіткий депресивний епізод; 6% жінок і

3% чоловіків при цьому лікувались стаціонарно. Згідно з прогнозом ВООЗ до 2020 р. депресія буде посідати друге місце після ішемічної хвороби серця серед причин інвалідності. Це доводить актуальність оптимізації лікування депресії та коморбідних психічних розладів, поширеність яких набирає загрозливих масштабів [1].

Застосування більшості відомих антидепресивних та анксиолітичних засобів викликає значні побічні ефекти, існують протипоказання та негативна взаємодія з іншими лікарськими препаратами, що суттєво обмежує можливості їхнього використання [2, 13].

Метою нашої роботи було дослідження антидепресивної та анксиолітичної активності нової біологічно активної речовини спіроциклического похідного оксіндолу, а саме 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] [5], синтезованого к.ф.н. Р.Г.Редькіним під керівництвом проф. Л.А.Шемчука на кафедрі органічної хімії НФаУ.

Матеріали та методи

Вивчення фармакологічної активності спіроциклического похідного оксіндолу, у подальшому сполуки (I), проводили на білих нелінійних мишах масою 18-24 г.

Антидепресивну дію оцінювали за впливом на тривалість іммобілізації мишей за тестом поведінки відчаю [7]. 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 (I) вводили внутрішньошлунково (розчинник персикова олія) в дозах 0,5 мг/кг та 5 мг/кг протягом двох діб в останнє за 1 год до тестування.

Препарат порівняння іміпрамін (Меліпрамін, "Egis", Угорщина) за антидепресивною дією вводили за аналогічною схемою в дозі 25 мг/кг, яка за даними літератури [12] є оптимальною для виявлення антидепресивного ефекту.

Рівень тривожності тварин визначали за тестом хрестоподібного піднесеного лабіринту на висоті 1 м над підлогою. Тест ґрунтується на природному

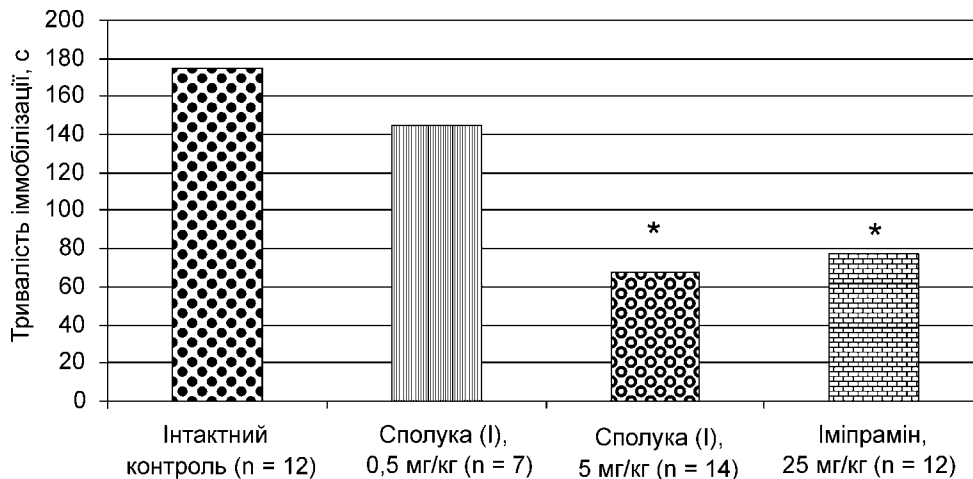


Рис. Антидепресивна активність сполуки (I) та референс-препарату іміпраміну за іммобілізаційним тестом. Примітка. * — відмінність є достовірною відносно інтактного контролю, $p < 0,001$.

для гризунів почутті страху знаходження на відкритих площах та падіння з висоти [4]. Реєстрували кількість відвідувань та час, що миша проводила в освітленому прозорому відсіку, а також кількість відвідувань і час знаходження у темному відсіку. Загальний час тестування складав 5 хв.

Сполуку (I) вводили мишам, як зазначено вище. Препарат порівняння за анксиолітичною дією діазепам (Реланіум, “Polfa”, Польща) вводили в дозі 10 мг/кг за аналогічною схемою. Тварини групи інтактного контролю отримували внутрішньо-шлунково одноразово еквівалентну кількість розчинника — персикову олію.

Порівняльний вплив сполуки (I) та діазепаму на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів вивчали на білих нелінійних мишах за тестом стрижня, що обертається (10 обертів/хв).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. з використанням критерію Стьюдента та кутового перетворення Фішера [3].

Результати та їх обговорення

Результати вивчення впливу на поведінку відчаю (іммобілізаційний тест) свідчать про виражену дозозалежну активність сполуки (I) (рис.).

Встановлено, що тривалість іммобілізації групи тварин, які отримували сполуку (I) у дозі 5 мг/кг, зменшується у 2,6 рази порівняно з групою інтактного контролю ($68,12 \pm 5,33$ та $174,04 \pm 8,76$ відповідно). Також при введенні досліджуваної сполуки у вищезазначеній дозі відмічається тенденція до збільшення часу активної поведінки порівняно з референс-препаратом іміпраміном ($68,12 \pm 5,33$ та $77,40 \pm 3,41$ відповідно): тривалість іммобілізації зменшується в 1,1 рази, проте різниця показників не має достовірних відмінностей.

За умов введення сполуки (I) у дозі 0,5 мг/кг відбувається значне зниження антидепресивної активності порівняно з дозою 5 мг/кг. Тривалість іммобілізації зменшується лише в 1,2 рази по-

рівняно з групою інтактного контролю ($145 \pm 8,32$ та $174 \pm 8,76$ відповідно), що не сягає достовірного рівня.

Механізм антидепресивної дії 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксидолу], імовірно, обумовлено структурною подібністю досліджуваної сполуки до мелатоніну. Антидепресивну дію епіфізарного нейропептиду мелатоніну [8] пов'язують зі зменшенням активності структур лімбічної системи, в якій розташовані центри формування негативних емоцій. Зниження збудливості гіпокампу та інших емоціогенних структур здійснюється через мелатонінові рецептори та мобілізацію ГАМК-ергічних механізмів [6]. На тлі стресу мелатонін обмежує секрецію глюкокортикоїдів, захищає організм від підвищених концентрацій катехоламінів та кортикоїдів, що відбувається за рахунок гальмування синтезу кортиколіберину у гіпоталамусі та гортикотропіну в гіпофізі, зменшення активності симпатoadреналової системи [10]. Антидепресивна активність мелатоніну досить широко вивчена різними авторами у доклінічних дослідженнях, зокрема доведена його ефективність у попередженні виразкових уражень шлунково-кишкового тракту тварин на тлі емоційно-больового та іммобілізаційного стресів [9].

Другим етапом роботи було вивчення анксиолітичної дії сполуки (I) за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту. Результати тесту наведені в табл. 1.

Сполука (I) виявляє дозозалежну анксиолітичну дію: в дозі 0,5 мг/кг спостерігається тенденція до зниження рівня тривожності у піддослідних тварин: зменшується кількість відвідувань темного рукава та час перебування в ньому, дещо збільшується час знаходження в освітлених ділянках лабіринту. В дозі 5 мг/кг сполука (I) значно зменшує тривожність, що виявляється у вірогідних змінах досліджуваних показників відносно інтакт-

Таблиця 1

Вплив сполуки (I) та діазепаму на поведінку мишей у піднесеному хрестоподібному лабіринті

Показники	Групи			
	інтактний контроль (n=12)	діазепам, 10 мг/кг (n=11)	сполука (I), 0,5 мг/кг (n=7)	сполука (I), 5 мг/кг (n=14)
Латентний період входу до темного рукава, с	5,00±0,88	26,73±1,66*	4,28±1,08**	4,07±0,78**
Час перебування в темному рукаві, с	270,12±4,78	95,63±3,91*	239,14±14,72**	148,04±13,03*/**
Час перебування в освітленому рукаві, с	24,81±5,15	178,03±3,24*	56,90±14,6	149,04±12,80*
Кількість відвідувань темного рукава	4,58±0,26	2,00±0,30*	3,00±0,44	2,29±0,22*
Емоційні реакції: — болюси — уринації	0,83±0,27 (0+3) 0±0	0,36±0,15 (0+1) 0±0	0,57±0,30 (0+2) 0±0	0,21±0,11* (0+1) 0±0

Примітки: * — відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,001$; ** — відхилення показника достовірно відносно препарату порівняння, $p < 0,01$.

ного контролю: збільшенні у 6 разів часу перебування тварини на освітлених ділянках лабіринту (149,04±12,80 с проти 24,81±5,15 с у тварин інтактного контролю), у зменшенні в 1,8 рази часу перебування в темному рукаві, достовірній редукції показників вегетативного супроводу емоційних реакцій — кількості фекальних болюсів (табл. 1).

Препарат порівняння діазепам значно збільшує латентний період входу до темного рукава, у 2,8 рази зменшує час перебування в ньому та в 7,3 рази збільшує час перебування на освітленій ділянці лабіринту, також дещо зменшує показники емоційності.

Результати досліджень, наведені в табл. 1, свідчать, що сполука (I) у дозі 5 мг/кг виявляє виражену анксиолітичну активність майже на рівні діазепаму в дозі 10 мг/кг, на що вказує достовірне збільшення часу перебування в освітленій ділянці лабіринту та зменшення кількості відвідувань темного відсіку. Відмінність від дії діазепаму полягає у відсутності зростання латентного часу входу до темного рукава лабіринту та вірогідному зниженні

показника емоційності відносно інтактного контролю.

Механізм анксиолітичної дії досліджуваної сполуки, як і антидепресивної активності, також може бути обумовлений подібністю хімічної структури до мелатоніну. За даними літератури, мелатонін зменшує у тварин тривожність, збільшує латентний період і повністю пригнічує локомоторний компонент переляку при сильному звуковому подразненні, обмежує агресивність [11].

Наступним етапом роботи після виявлення анксиолітичної активності досліджуваної сполуки необхідно було з'ясувати, чи є ця дія вибірковою, оскільки бензодіазепінові транквілізатори несприятливо впливають на мязовий тонус [2].

Результати дослідження впливу сполуки (I) на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається, наведені в табл. 2.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що сполука (I) не чинить негативного впливу на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів. На тлі усіх доз сполуки (I) достовірних відмінностей порівняно з інтактним контролем не встановлено на відміну

Таблиця 2

Вплив сполуки (I) та діазепаму на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається (10 обертів/хв)

Час падіння	Кількість мишей, які впали зі стрижня, що обертається (абс./%)			
	Групи			
	інтактний контроль (n=10)	діазепам, 10 мг/кг (n=8)	сполука (I), 0,5 мг/кг (n=8)	сполука (I), 5 мг/кг (n=11)
до 30 с	2/20%	6/75%*	2/25%	3/27,3%
до 1 хв	4/40%	8/100%**	4/50%***	4/36,4%***

Примітки: * — відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,01$; ** — відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,001$; *** — відхилення показника достовірно відносно препарату порівняння діазепаму, $p < 0,001$.

від діазепаму, який вірогідно знижує тону м'язів та порушує координацію рухів і вже протягом 1 хв призводить до падіння 100% мишей.

Встановлені вірогідні відмінності показників досліджуваної сполуки від діазепаму можна розглядати як суттєві переваги у вигляді анкіоселективності.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] дозволили встановити виражену

антидепресивну та анкіолітичну дію сполуки в дозі 5 мг/кг на рівні препаратів порівняння іміпраміну (за антидепресивною дією) та діазепаму (за анкіолітичною дією). Перевагами досліджуваної сполуки є відсутність впливу на тону м'язів та координацію рухів. Значна антидепресивна та анкіолітична активність, а також встановлена раніше антигіпоксична дія та низька токсичність обумовлюють доцільність подальшого поглибленого доклінічного дослідження даного спіроциклічного похідного оксіндолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бахтеева Т.Д. *Невротичні розлади у жінок (етіологія, патогенез, клініка, терапія): Дис. ... доктора мед. наук.* — К., 2008. — 258 с.
2. Дрогвоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дрогвоз В.В. *Побочное действие лекарств.* — Х.: СИМ, 2010. — 480 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — 2-е изд., перераб и доп. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
4. Мирзоян Р.С., Саратиков А.С., Плотников М.Б. и др. *Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени: Рук-во по эксперим. (доклиническому) изучению новых фармакол. веществ.* — М.: ЗАОИИА "Ремедиум", 2000. — С. 159-161.
5. 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксичну активність / Р.Г.Редькін, Н.А.Цубанова, В.П.Черних, Л.А.Шемчук, А.І.Березнякова, О.В.Репетева. *Деклараційний пат. України на винахід UA 87952 С2.* — Бюл. №16 від 25.08.2009. — 8 с.
6. Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Бондаренко Е.В., Турта М.І. // *Кровообіг та гемостаз.* — 2007. — №4. — С. 18-24.
7. Штрыголь С.Ю. *Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах.* — Х.: Авеста-ВЛТ, 2007. — 360 с.
8. Juszczak M. // *Neuroendocrinol. Lett.* — 2001. — Vol. 22, №3. — P. 169-174.
9. Kato K., Murai I., Asai S. et al. // *Neuroreport.* — 1997. — Vol. 8, №9-10. — P. 2305-2309.
10. Khan R., Daya S., Potgieter B. // *Expertientia.* — 1990. — Vol. 46. — P. 860-862.
11. Lieberman H.R. // *J. Neurol. Transm.* — 1986. — Vol. 21. — P. 233-241.
12. Meltzer D., Fox P. // *Psychopharmacol.* — 1971. — Vol. 21, №3. — P. 187-19.
13. Novakovic R., Toth G., Purdy P.D. // *J. of Neurointerventional Surgery.* — 2009. — №1. — P. 13-26.
14. Rouillon F. // *Int. J. Psychiatr. Clin. Practice.* — 2001. — №5. — P. 3-10.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ И АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штрыголь

Статья посвящена исследованию антидепрессивной и анксиолитической активности спироциклического производного оксіндола, а именно 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндола]. Экспериментальные исследования проведены на белых мышках. Антидепрессивное действие изучали в иммобилизационном тесте, анксиолитическое — в тесте поднятого крестоподобного лабиринта и тесте вращающегося стержня. Изучаемое соединение вводили в дозе 0,5 мг/кг и 5 мг/кг. Препаратом сравнения по антидепрессивной активности был выбран имипрамин в дозе 25 мг/кг, по анксиолитической — діазепам в дозе 10 мг/кг. Установлено, что изучаемое соединение проявляет выраженное антидепрессивное и анксиолитическое действие без проявления миорелаксации. Значительная антидепрессивная, анксиолитическая и установленная ранее антигіпоксическая активность, низкая токсичность обуславливают целесообразность дальнейшего углубленного изучения данного спироциклического производного оксіндола.

UDC 616-005.4: 615.217.34:547.756

THE STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC ACTION OF SPIROCYCLIC OXINDOLIC DERIVATIVE

N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol

The article deals with the research of the antidepressant and anxiolytic action of spirocyclic oxindolic derivative, namely 4,3'-spiro [(2-amino-3-ciano-4,5-dehydropyrano[3,2-c]chromen-5-one)-5-methyl-2 oxindol]. The experimental research were carried out in white mice. The antidepressant action was studied in immobilization test, the anxiolytic action was investigated according to the elevated plus maze test and the test of a rotating core. The substance under research was injected in the doses of 0.5 mg/kg and 5 mg/kg. Imipramine in the dose of 25 mg/kg was chosen as a reference medicine for studying the antidepressant action, and diazepam in the dose of 10 mg/kg was a reference medicine for the anxiolytic action. It has been found that the substance studied reveals the marked antidepressant and anxiolytic action without revealing myorelaxation. A significant antidepressant, anxiolytic and antihypoxic action, which has been found earlier, as well as a low toxicity stipulate the expediency of the further profound research of the given spirocyclic oxindolic derivative.