

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ТЕСТІ ПОРСОЛТА

Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, А.Г.Сидоренко, С.В.Колісник, В.В.Болотов**

Українська медична стоматологічна академія
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти; тест Порсолта; антидепресивна активність

Досліджено вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з лабораторними шифрами 1-Ф, К, 2-Т, БСК-13, БСК-39, 18, ГАК на емоційну сферу щурів у тесті вимушеного плавання Порсолта. Експерименти виконані на 100 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150-200 г. Субстанції ex tempore суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80", і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до початку тестування. В якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі 25 мг/кг маси тіла. Показано, що субстанції ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф і референт-препарат збільшували час настання першого періоду іммобільності та зменшували загальний час іммобільності. Це свідчило про наявність у досліджуваних речовин антидепресивної активності, яка найбільш виражена у субстанції ГАК.

Останнім часом збільшилась кількість природних і техногенних ситуацій, які призводять до розвитку стресогенних розладів психіки і поведінки [5]. Порушення емоційної сфери та інтелекту негативно впливають на якість життя людини, її здоров'я і здатність виконувати соціальні функції [6]. Найбільш часто зустрічаються порушення вищої нервової діяльності у вигляді проявів страху, тривоги. При їх переході у хронічну стадію додаються ознаки депресії, які потребують фармакокорекції [7]. За цих умов виникає потреба у створенні нових лікарських засобів з нейропсихотропною дією, які здатні ефективно попереджувати порушення психоемоційної сфери [1].

Відомо, що вплив стресорних факторів може провокувати депресивні розлади, а також є важ-

ливим предиктором рецидивів депресії [12]. Тому речовини, які попереджають розвиток стрес-синдрому як передумову, можуть мати антидепресивну активність.

Тому нашу увагу привернули похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, у яких виявлена нейротропна, стреспротекторна дія, яка проявляється в попередженні розвитку тріади Сельє, нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту за умов гострого стресу [3].

Для оцінки антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти ми використали тест Порсолта, в якому моделюється стан поведінкового відчаю з модифікацією рухової та емоційної активності [10].

Мета роботи — вивчити зміни поведінки тварин у тесті вимуше-

ного плавання під впливом похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на 100 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150-200 г, які знаходились у стандартних умовах віварію по 6 тварин у клітці при 12-годинному світловому режимі, отримували раціон у вигляді кормової суміші і мали вільний доступ до води. Досліди проводили в першій половині дня навесні. У кожній групі було по 10 тварин.

Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з лабораторними шифрами 1-Ф, К, 2-Т, БСК-13, БСК-39, 18, ГАК. Субстанції ex tempore суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80" (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг на 1 кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 год до початку тестування. В якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі

Р.В.Луценко — канд. мед. наук, асистент кафедри експериментальної та клінічної фармакології Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава)

С.В.Колісник — канд. хім. наук, доцент кафедри аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

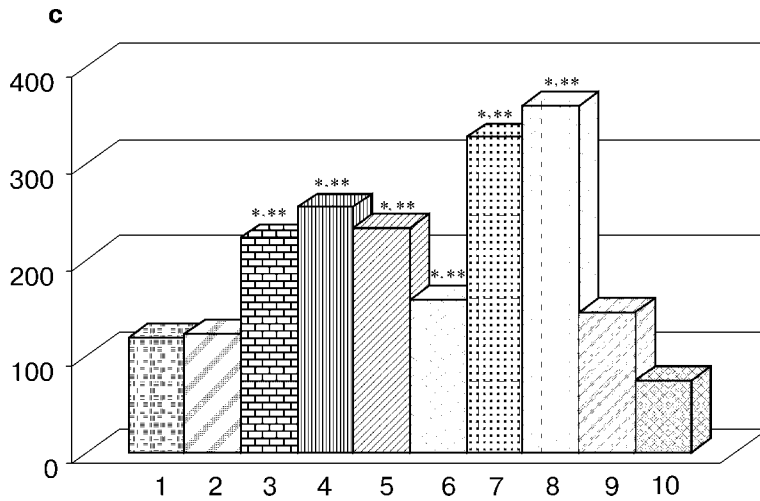


Рис. 1. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліюксової кислоти на тривалість латентного періоду першого епізоду іммобільності в тесті Порсолта: 1 — Інтактні; 2 — Інтактні + розчинник і емульгатор (контрольна група); 3 — Іміпрамін; 4 — 1-Ф; 5 — БСК-13; 6 — БСК-39; 7 — 18; 8 — ГАК; 9 — К; 10 — 2-Т

Примітки:

- 1) * — $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
2) ** — $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

25 мг/кг маси тіла у вигляді комерційного препарату фірми "EGIS Pharmaceuticals PLC" (Угорщина). Контрольною групою слугували тварини, яким вводили в такому ж об'ємі розчинник з емульгатором і яких піддавали такому ж впливу, як і дослідних тварин.

Депресивні зміни поведінки у щурів оцінювали в тесті Порсолта, який є експериментальною моделлю депресії і відтворюється

шляхом вимушеного плавання ("forced swimming") підослідних тварин [9, 11]. При тестуванні щурів опускали в білий пластиковий циліндр висотою 60 см і діаметром 50 см, який на дві третини був заповнений водою ($t 24^{\circ}\text{C}$). Тест тривав 6 хв, протягом яких реєстрували латентний період першого "зависання" (іммобільність більше 5 с) і загальний час іммобільності (с), що інтерпретується

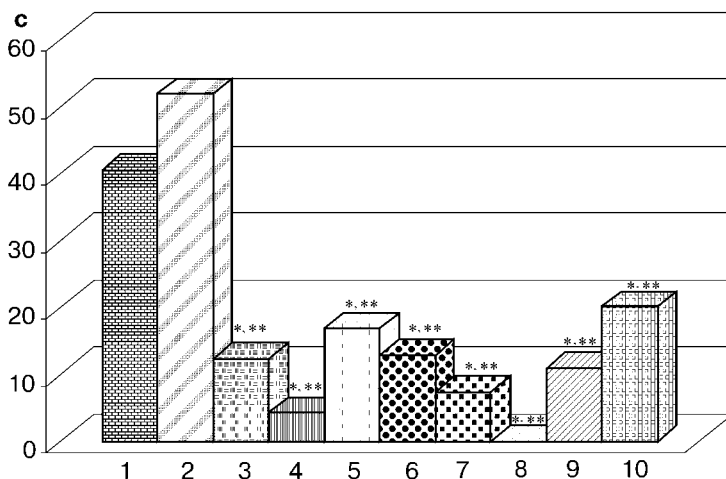


Рис. 2. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліюксової кислоти на загальний час іммобільності в тесті Порсолта:

1 — Інтактні; 2 — Інтактні + розчинник і емульгатор (контрольна група); 3 — Іміпрамін; 4 — 1-Ф; 5 — БСК-13; 6 — БСК-39; 7 — 18; 8 — ГАК; 9 — К; 10 — 2-Т;

Примітки:

- 1) * — $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;
2) ** — $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

як прояв відчаю (депресивності). Під іммобільністю мається на увазі повна відсутність плавальних рухів при пасивному триманні тварини на воді.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Statistica 6,0 з використанням критерію t Стюдента [2].

Результати та їх обговорення

В умовах відтворення тесту Порсолта через 1 год після введення розчинника і емульгатора (контрольна група) початковий час іммобільності і загальний час іммобільності вірогідно не змінювались порівняно з показниками інтактних тварин (рис. 1 і 2).

Застосування класичного антидепресанта іміпраміну подовжувало час активного плавання тварин в 1,8 рази ($p < 0,001$) і вірогідно зменшувало загальний час іммобільності щурів порівняно з контролем (див. рис. 1 і 2).

Профілактичне введення речовини 1-Ф щурам збільшувало час настання першої іммобільності в 2,1 рази ($p < 0,001$), а загальний час іммобільності зменшувало в 12 разів ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою тварин (див. рис. 1 і 2).

Досліджувані похідні 2-оксоіндолін-3-гліюксової кислоти з умовними назвами БСК-13 і БСК-39 затримували настання першої іммобільності відповідно в 1,9 рази ($p < 0,001$) та в 1,3 рази ($p < 0,05$) (див. рис. 1). При цьому в обох випадках вірогідно зменшувався загальний час іммобільності порівняно з групою тварин, яким не вводили субстанції (див. рис. 2).

Профілактичне застосування речовини 18 збільшувало час настання першого "зависання" в 2,6 рази ($p < 0,001$) і зменшувало загальний час іммобільності щурів у 7,1 разів ($p < 0,001$) порівняно з контролем (див. рис. 1 і 2).

У групі тварин, яким внутрішньочеревинно вводили субстанцію ГАК, протягом усього періоду дослідження в жодного з підослідних щурів не спостерігалось періоду іммобільності, тобто тва-

рини вільно плавали протягом шести хвилин.

За даних умов експерименту похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з умовним позначенням К вірогідно не змінювало час настання першого “зависання” (див. рис. 1), при цьому загальний час іммобільності зменшився в 4,7 рази ($p < 0,001$) порівняно з групою тварин без уведення субстанції (див. рис. 2).

За результатами тесту вимушеного плавання Порсолта застосування субстанції 2-Т зменшувало період настання першої іммобільності та загальний час іммобільності відповідно в 1,7 рази ($p < 0,01$) і 2,6 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою щурів.

Отже, похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з умовними позначеннями ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф змінювали поведінку тварин у тесті “вимушеного”

плавання, на що вказувало збільшення часу настання першого періоду іммобільності і зменшення загального часу іммобільності. За цих же умов досліду похідне 2-оксоіндоліну — субстанція К не впливала на час настання першого періоду іммобільності, а речовина 2-Т скорочувала його, тобто проявляла депресивну дію. Слід зазначити, що всі досліджувані субстанції вірогідно зменшували загальний час іммобільності. Ці результати узгоджуються з раніше отриманими даними стосовно здатності похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти змінювати емоційну сферу у тесті “відкрите поле”, тобто попереджати стан тривоги і страху за умов стресової ситуації, викликаній новизною [4]. Тому можна дійти висновку, що ці субстанції зменшують рівень тривожності і депресивності в щурів, тобто виявляють антидепресивну активність.

За здатністю віддаляти час настання депресії в тесті вимушеного плавання Порсолта досліджувані субстанції можна розмістити в наступній послідовності: ГАК > 18 > 1-Ф > БСК-13 > БСК-39. Як бачимо, найбільшу активність виявляє речовина ГАК, при введенні якої досліджувані тварини плавали протягом усього періоду тестування.

ВИСНОВКИ

1. При профілактичному введенні щурам похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (субстанції ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф) у дозі 12 мг на 1 кг маси тіла збільшується час настання першого періоду іммобільності і зменшується загальний час іммобільності в тесті Порсолта.

2. Субстанції ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф у тесті “вимушеного” плавання виявляють антидепресивну активність, яка найбільш виражена у речовини ГАК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арана Д., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств: Пер. с англ. / Под ред. С.Кабанова. — М.: БИНОМ, 2004. — 416 с.
2. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. — С.-Пб.: Питер, 2001. — 480 с.
3. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 67-69.
4. Луценко Р. В., Дев'яткіна Т.О., Колісник С.В., Болотов В.В. // Вісник фармації. — 2008. — №1 (53). — С. 76-78.
5. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. — М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2007. — 784 с.
6. Щербатых Ю.В. Психология стресса. — М.: Изд-во Эксмо, 2006. — 304 с.
7. Finlay-Jones R., Brown G. // *Psychol. Med.* — 1981. — №11. — P. 803-815.
8. Kelley A.E., Cador M., Stinus L. Exploration and its measurement — a Psychopharmacological perspective. In: *Neuromethods (Vol. 13, Psychopharmacology)* / Ed. A.Boulton, G.Baker, A.J.Green-shaw. — Clifton: Humana Press, 1989. — P. 95-144.
9. Porsolt R. D., Pinchon M. Le., Jalffre M. // *Nature.* — 1977. — Vol. 266. — P. 730-732.
10. Porsolt R.D., Lenegre A. Behavioral models of depression // *Experimental Approaches to Anxiety and Depression* / Ed. J.M.Elliot, D.J.Heal, C.A.Marsden. — New York: John Willey and Sons, 1992. — P. 73-85.
11. Porsolt R.D., McArthur R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures. In: *Methods in Behavioral Pharmacology.* Ed. F. van Haaren. — New York: Elsevier, 1993. — P. 23-51.
12. Stanford S.C. Stress. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1996. — Vol. 54, №1. — P. 211-217.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-91-93. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.12.2008 р.