

УДК 615.214.32: 615.214

О.В.Шатілов^{}, С.Ю.Штриголь^{*}, С.В.Колісник^{**}, В.В.Болотов^{**}***ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ МИШЕЙ**^{*}Кафедра технології ліків з клінічною фармакологією та фармацевтичною опікою ІПКСФ (зав. – проф. О.Ф.Пімінов)^{**}Кафедра аналітичної хімії (зав. – проф. В.В. Болотов)
Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Резюме. Вивчено вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти: етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, лідера за антиамнестичною активністю (сполука 1), та N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) – лідера за антидепресивною активністю (сполука 2) на рівень моноамінів головного мозку мишей, а саме серотоніну і катехоламінів: дофаміну, норадреналіну та адреналіну. Аналіз дії сполуки 1, пірацетаму та іміпраміну порівняно з інтактним контролем виявив значну тенденцію до збільшення рівня дофаміну. Під впливом сполуки 2 вміст дофаміну не змінився, норадреналіну та адреналіну – знизився. На тлі сполуки 1, іміпраміну дещо зріс рівень адреналіну. Сполуки 1 і 2,

пірацетам достовірно знижували співвідношення вмісту норадреналіну та дофаміну порівняно з інтактним контролем, що може свідчити про прискорення обігу катехоламінів у головному мозку тварин. Всі сполуки і препарати створюють сильний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом окремих катехоламінів. Подібний характер змін вмісту досліджених медіаторів і спряженості медіаторних процесів на тлі пірацетаму та іміпраміну, імовірно, пояснює збіг відповідних ефектів цих препаратів з антиамнестичною та антидепресивною дією досліджуваних похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, психотропна дія, церебральні моноаміни.

Вступ. Останнім часом спостерігається зростання захворювань, що супроводжуються когнітивними та психоемоційними порушеннями [7, 9]. Це потребує вдосконалення засобів їх корекції. Тому створення нових психотропних препаратів є пріоритетним напрямком сучасної медицини та фармації. Перспективними в цьому аспекті є похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти. У попередніх дослідженнях встановлено, що окремі сполуки цього ряду виявляють антигіпоксичні, антиоксидантні, антидепресивні, стреспротекторні, позитивні мнемотропні та церебропротекторні властивості [4-6]. Виявлено, що всі досліджувані сполуки чинять антиамнестичну дію. Визначено субстанції лідери за антиамнестичною активністю – етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (сполука 1), а також за антидепресивною активністю – N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) (сполука 2) [4, 5]. Хімічні формули цих сполук наведено на рис. 1. Відомо, що до механізму дії багатьох ноотропів та антидепресантів долучається вплив на обмін церебральних моноамінів [1, 2]. Тому доцільне поглиблене вивчення впливу цих сполук на рівень моноамінергічних нейромедіаторів.

Мета дослідження. З'ясувати вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, що виявляють фармакологічні властивості лідерів за ноотропною та антидепресивною активностями, на вміст моноамінергічних нейромедіаторів, а саме серотоніну і катехоламінів (дофаміну, норадреналіну) головного мозку мишей. Також дослідити вплив на вміст адреналіну, який не є нейромедіатором, проте синтезується з норадреналіну не тільки в мозковому шарі надниркових залоз як гормон, але й у головному мозку [8, 10].

Матеріал і методи. Вивчали тканину головного мозку мишей, яким вводили сполуки 1 та 2 у дозі 12 мг/кг внутрішньшлунково, а також препарати порівняння пірацетам («Дарниця», Україна, 200 мг/кг) та іміпрамін (Meligramin, «Egis», Угорщина, 25 мг/кг) протягом чотирьох днів, останнє уведення за 30 хв до вилучення мозку. Дослід виконано на 43 білих лабораторних мишах. Евтаназію тварин виконували шляхом дислокації шийних хребців, вилучали головний мозок при температурі 0-2°C, до аналізу зберігали при температурі -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).

Для статистичної обробки використовували t-критерій Стьюдента та кореляційний аналіз Пірсона за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009.

Результати дослідження та їх обговорення. Статистично вірогідних змін концентрації серотоніну в тканинах головного мозку в дослідних групах не спостерігалось (табл. 1). Цей показник на тлі сполуки 1 нижче на 7,5 %, ніж у контрольній групі, під впливом пірацетаму – на 2 % нижче, іміпраміну – на 4,6 % нижче, на тлі сполуки 2 рівень серотоніну не відрізнявся від контрольного значення.

Виявлено збільшення вмісту дофаміну під дією сполуки 1 (на 18 %) і препаратів порівняння пірацетаму (на 15,3 %) та іміпраміну (на 22,1 %) порівняно з інтактним контролем. Проте на тлі сполуки 2 концентрація дофаміну майже не змінюється. Під впливом сполуки 1 дещо зріс рівень адреналіну (на 9 %), вміст норадреналіну дорів-

новав контрольному значенню. Зафіксовано незначне зменшення вмісту адреналіну (на 3,5%) та норадреналіну (на 16 %) під дією сполуки 2. На тлі іміпраміну зростав рівень дофаміну (на 22,1 %), норадреналіну (на 6 %) та адреналіну (на 16 %). Пірацетам значно не змінював вміст адреналіну та норадреналіну, але збільшував вміст дофаміну (на 15,3 %).

Важливе значення в нейрохімічних процесах має не тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними. Тому обчислювали коефіцієнт норадреналін/дофамін. Цей показник дозволяє оцінити інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки норадреналін в адренергічних нейронах утворюється саме з дофаміну [1].

На тлі досліджуваних сполук 1 і 2 та пірацетаму співвідношення вмісту норадреналіну та дофаміну порівняно з інтактним контролем достовірно ($p < 0,05$) знизилось (рис. 2). Під впливом іміпраміну також спостерігалось його зменшення, хоча й невірогідне. Співвідношення норадреналін/дофамін характеризує швидкість обігу катехоламінів, тому отримані дані демонструють, що сполуки 1 і 2 прискорюють його в головному мозку тварин. Такий вплив на дофамінергічну систему притаманний багатьом препаратам, що виявляють анксиолітичну та антидепресивну дію [1, 11, 12]. Це відповідає виявленню у сполук 1 та 2 ефектам [4, 5].

Як відомо, норадреналін синтезується з дофаміну, адреналін здатний утворюватися з норадреналіну в головному мозку [8, 10]. Для з'ясування взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (рис. 3), який дорівнював: 0,36 (контроль), 0,96 (сполука 1), 0,94 (сполука 2), 0,93 (пірацетам), 0,80 (іміпрамін). Тобто, під дією всіх препаратів спостерігалось підсилення пози-

тивного зв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну. Подібні зміни відбувались у парі норадреналін-адреналін: коефіцієнт кореляції складав 0,13 (контроль), 0,92 (сполука 1), 0,89 (сполука 2), 0,98 (пірацетам), 0,46 (іміпрамін). Також посилювався позитивний зв'язок між дофаміном та адреналіном, коефіцієнт кореляції становив: 0,24 (контрольні тварини), 0,93 (пірацетам), 0,86 (сполука 1), 0,79 (сполука 2), 0,92 (іміпрамін). Очевидно, під впливом досліджуваних сполук та препаратів порівняння обіг катехоламінів у головному мозку відбувається більш спряжено.

Зв'язок між вмістом серотоніну та кожного з катехоламінів у групі контролю та групі пірацетаму є слабким (коефіцієнти кореляції в межах від 0,25 до 0,30). Сполука 1 суттєво не впливає на ці зв'язки. Сполука 2 формує позитивний зв'язок середньої сили в парах серотонін-дофамін ($r=0,396$), серотонін-адреналін ($r=0,363$). Іміпрамін сприяє утворенню сильного позитивного зв'язку в парах серотонін-дофамін ($r=0,927$), серотонін-адреналін ($r=0,987$) і середнього – у парі серотонін-норадреналін ($r=0,49$).

Вичерпна інтерпретація таких змін у нейро-медіаторних процесах головного мозку на тлі досліджуваних сполук навряд чи можлива та потребує подальшого дослідження. Але вони є додатковим свідченням значного втручання досліджуваних сполук у нейрохімічні процеси.

До механізмів психотропної активності багатьох препаратів долучається вплив на обмін нейромедіаторів та/або нейромоделюляторів головного мозку. Отже, встановлено здатність сполуки 1 підвищувати церебральний рівень дофаміну та меншою мірою адреналіну, сполука 2 дещо зменшує вміст норадреналіну. Із класичними психотропними препаратами пірацетамом та іміпрамі-

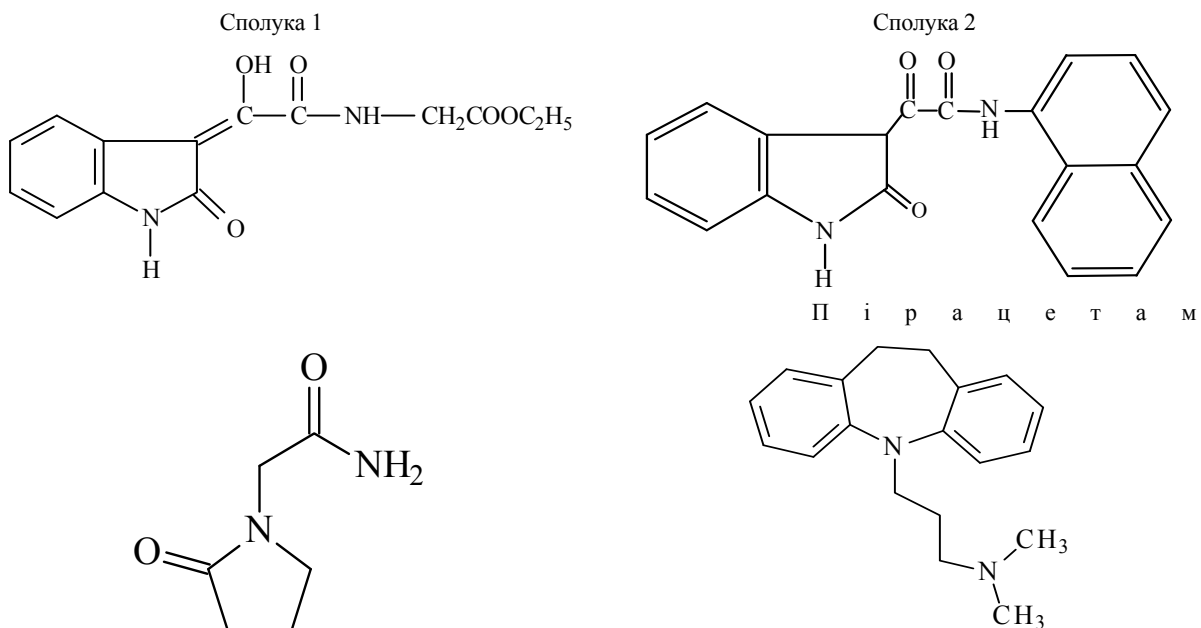


Рис. 1. Хімічні формули досліджуваних сполук і препаратів порівняння

Примітка. Сполука 1 – етиловий естер N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти, сполука 2 – N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіяцетил]-(1-аміноафталін)

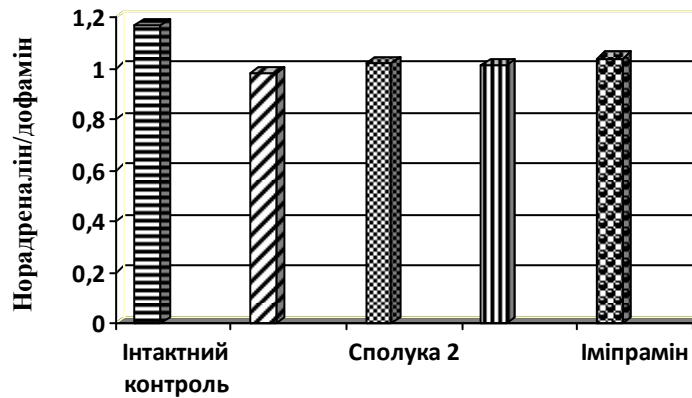


Рис. 2. Порівняльний аналіз впливу сполук 1 та 2 на співвідношення норадреналін/дофамін у головному мозку мишей
Примітка. * – вірогідні відмінності з інтактним контролем ($p < 0,05$)

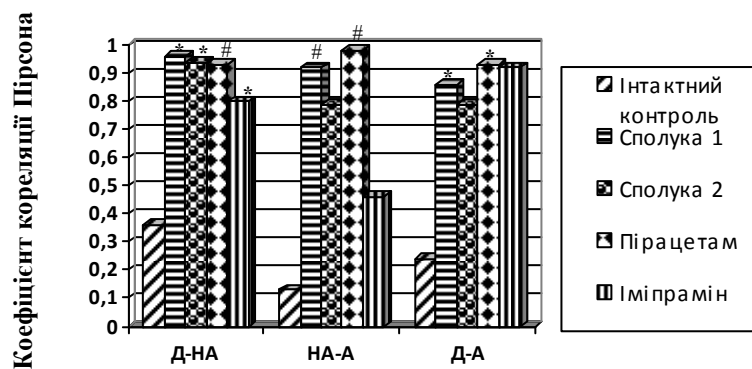


Рис. 3. Кореляційний зв'язок (за коефіцієнтом Пірсона) між катехоламінами головного мозку мишей під впливом похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти сполук 1 та 2, пірацетаму та іміпраміну
Примітки. Д-НА – кореляція між рівнем норадреналіну та дофаміну; НА-А – кореляція між рівнем норадреналіну та адреналіну; Д-А – кореляція між рівнем адреналіну та дофаміну; Вірогідність коефіцієнта кореляції: * – $p < 0,05$, # – $p < 0,005$

Таблиця 1

Порівняльний вплив сполук 1 та 2 на рівень моноамінів головного мозку мишей

Група	Серотонін, нг/г	Дофамін, нг/г	Норадреналін, нг/г	Адреналін, нг/г
Інтактний контроль (n=11)	227,6±5,7	52,9±1,9	61,5±3,4	55,3±3,6
Сполука 1, 12 мг/кг (n=7)	210,7±11,2 (-7,5 %)	62,5±6,1 (+18 %)	61,1±6,1 (±0 %)	60,5±8,5 (+9 %)
Сполука 2, 12 мг/кг (n=7)	227,95±3,9 (±0 %)	51,7±5,3 (-2 %)	52,2±4,7 (-16 %)	53,4±5,9 (-3,5 %)
Пірацетам, 200 мг/кг (n=13)	222,7±5,0 (-2 %)	61,0±8,3 (+15,3 %)	60,5±7,3 (+1,5 %)	54,2±6,3 (-2 %)
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=5)	215,7±1,6 (-4,6 %)	64,6±6,3 (+22,1 %)	65,5±3,06 (+6 %)	64,5±4,2 (+16 %)

Примітка. У дужках наведено зміни порівняно з контролем, %

ном їх поєднує не тільки наявність відповідно позитивного мнотропного та антидепресивного ефектів [4, 5], але й деякі спільні риси впливу на обмін нейромедіаторів. Так, обидві досліджувані сполуки, пірацетам та іміпрамін знижують коефіцієнт норадреналін/дофамін порівняно з контролем (рис. 2), що притаманно багатьом антидепресантам [1]. Посилення взаємозв'язку в парах дофамін-

норадреналін, норадреналін-адреналін спостерігається на тлі всіх досліджуваних сполук та обох препаратів порівняння, але сполуки 1, 2 і пірацетам, що виявляють позитивний мнотропний ефект, демонструють більшу спряженість катехоламінергічних процесів. Зв'язок у парі дофамін-адреналін під впливом іміпраміну, пірацетаму та досліджуваних сполук є сильним (рис. 3).

Як видно з рис.1, хімічна структура етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (сполука 1) частково імітує хімічну будову пірацетама. Їх об'єднує наявність 2-оксопіролонового циклу, який міститься також у сполуці 2. Крім того, сполука 1 містить у своїй структурі фрагмент пантогаму (γ -аміномасляна кислота, ацильована похідним 2-оксіоцтової кислоти), який може відповідати за ноотропну активність, а також фрагмент молекули мелатоніну, що може бути важливим для реалізації ноотропної активності [3]. Варто зазначити, що сполука 1 подібно до пірацетама містить у своїй структурі амінокислотний залишок. Це дає підставу припустити можливість впливу на пептидергічні рецептори, тим більше, що антиамнестична дія найактивнішою в цьому відношенні сполуки 1 виявляється в дуже низькій дозі – 0,6 мг/кг [5]. Щодо трициклічного антидепресанту іміпраміну, обидві досліджувані сполуки позбавлені структурної схожості з ним (рис.1), проте виявляють деякі спільні властивості стосовно обміну церебральних моноамінів. Отже, певна схожість просторових структур досліджуваних сполук і референс-препаратів, їхньої фармакологічної активності та впливу на вміст катехоламінів у головному мозку можуть свідчити на користь спільних рис механізму психотропної дії.

Висновки

1. Два оригінальних похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, що виявляють мнемотропні та антидепресивні властивості, неоднаково впливають на рівень медіаторних моноамінів у головному мозку. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти дещо збільшує в головному мозку вміст дофаміну та меншою мірою адреналіну. N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) практично не впливає на вміст дофаміну. Співвідношення норадреналін/дофамін під дією обох сполук значно зменшується подібно до впливу пірацетама або іміпраміну.

2. Під впливом обох досліджуваних сполук церебральний рівень серотоніну не змінюється.

3. За результатами кореляційного аналізу етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти та N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) посилюють спряженість катехоламінінергічних процесів подібно до пірацетама та іміпраміну.

Перспективи подальших досліджень.

Вплив на рівні медіаторних моноамінів в головному мозку досліджуваних сполук похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, що виявляють антиоксидантні, антидепресивні, стреспротекторні, позитивні мнемотропні та церебропротекторні властивості, являє собою безсумнівний теоретичний та клінічний інтерес. Доцільно вивчити їх психотропну дію на інших моделях когнітивних порушень, дозозалежність і специфічність антидепресивного та стреспротективного ефекту. Дослідження похідних 2-оксоіндолін-3-глюксі-

лової кислоти є перспективним напрямком у розробці нових препаратів із широким спектром психотропної дії.

Література

1. Арушанян Э.Б. Влияние антидепрессантов на содержание катехоламинов в гипоталамусе и надпочечниках крыс / Э.Б. Арушанян, К.С. Эльбекьян // Эксперим. и клин. фармакол. – 1995. – Т. 58, № 6. – С. 14-16.
2. Влияние фенибута на содержание моноаминов и их метаболитов, а также нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга крыс / Л.Е. Бородкина, В.С. Кудрин, П.М. Клодт [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. – 2009. – Т. 72, №1. – С. 60-63.
3. Колісник С.В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- ω -амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов, О.В. Лященко // Ж. орган. та фарм. хімії. – 2009. – Т. 7, вип. 4 (28). – С. 55-59.
4. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, А.Г.Сидоренко [та ін.] // Клін. фармація. – 2009. – № 1. – С. 47-49.
5. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну / О.В. Шатілов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колісник [та ін.] // Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2009. – Т. 9, № 2 (26). – С. 139-142.
6. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник [та ін.] // Вісн. фармації. – 2008. – № 3 (55). – С. 60-63.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. – 4th Ed. – Washington: DC, Amer. Psychiatric Association. – 1994.
8. Enzymatic synthesis of adrenaline in mammalian brain / R.D. Ciaranello, R.E. Barchas, G.S. Byers [et al.] // Nature. – 1969. – Jan 25. – V. 221 (5178). – P. 368-369.
9. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (SystEur) study / F. Forette, M.L. Seux, J.A. Staessen [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – V. 162, № 18. – P. 204-652.
10. Torda C. Hypothalamic adrenaline synthesis after stimulation of the medial forebrain bundle / C. Torda // Br. J. Pharmacol. – 1977. – Sep Vol. 61 (1). – P. 5-8.
11. Van Praag H.M. Monoamines and abnormal behavior. A multiaminergic perspective / Van Praag H.M. // Brit. J. Psychiatr. – 1990. – № 157 (11). – P. 23-34.
12. Van Praag H.M. Депрессия, тревожные расстройства, агрессия: попытки распутать gordievye узел / Van Praag H.M. // Нейропсихофармакология. – 1998. – № 20 (2). – С. 27-35.

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
НА УРОВЕНЬ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МОНОАМИНОВ У МЫШЕЙ***А.В.Шатилов, С.Ю.Штрыголь, С.В.Колесник, В.В.Болотов*

Резюме. Изучено влияние производных 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты: этилового эстера N-[(2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксиацетил] аминоксусной кислоты, лидера по антиамнестической активности (соединение 1), и N-[(2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксиацетил]-(1-аминонафталин) – лидера по антидепрессивной активности (соединение 2) на уровень моноаминов головного мозга мышей. Анализ действия соединения 1, пирарцетама и имипрамина продемонстрировал тенденцию к увеличению уровня дофамина. Под действием соединения 2 содержание дофамина не изменилось, норадреналина и адреналина – снизилось. На фоне соединения 1 и имипрамина несколько вырос уровень адреналина. Изучаемые производные достоверно снижали соотношение содержания норадреналина к дофамину, что может свидетельствовать об ускорении обмена катехоламинов. Все изучаемые соединения и препараты создают сильную положительную корреляционную связь между содержанием отдельных катехоламинов. Подобный характер изменений в содержании данных медиаторов и медиаторных процессов в результате воздействия исследуемых соединений, пирарцетама и имипрамина, вероятно, объясняет совпадение соответствующих эффектов этих препаратов с антиамнестическим и антидепрессивным действием производных 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты.

Ключевые слова: 2-оксоиндолин, психотропное действие, церебральные моноамины.

**THE INFLUENCE OF 2-OXOINDOLINE-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES ON
MONOAMINES LEVELS IN THE BRAIN OF MICE***O.V.Shatilov, S.Yu.Shtrygol', S.V.Kolisnyk, V.V.Bolotov*

Abstract. The influence of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives has been studied: ethyl ester N-[(2-oxoindolin-3-yl)-2-oxoacetyl] – of the aminoacetyl acid, a leader in the anti-amnesic activity (compound 1) and N-[(2-oxoindolin-3-yl)-2-oxoacetyl]-(1-aminonaphthalene) – a leader in the antidepressive activity (compound 2) on the level of monoamines of the brain of mice, namely, serotonin and catecholamines: dopamine, noradrenaline and adrenaline. An analysis of the action of compound 1, pyracetam and imipramine in comparison with the intact control has revealed a considerable tendency towards an elevation of the level of the dopamine level. Under the action of compound 2 the dopamine content has not changed, whereas that of noradrenaline and adrenaline has diminished. The level of adrenaline has somewhat risen against a background of compound 1 and imipramine. All the compounds under study have reliably decreased the ratio of the noradrenaline content to that of dopamine and that may be indicative of an accelerated exchange of catecholamines. All the compounds and medications create a strong positive correlation between the content of separate catecholamines. Such a pattern of changes in the content of these particular mediators and mediator processes due to the impact of investigated compounds - pyracetam and imipramine is likely to explain a coincidence of the corresponding effects of these agents with the anti-amnesic and antidepressive action of derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid under study.

Key words: 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives, psychotropic activity, cerebral monoamines.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P.133-137

Надійшла до редакції 17.05.2010 року