

# БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

---

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 2. — С. 101–112

УДК 616.895.4-08:615.214.3

**І. С. Безверха, Т. М. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура,  
М. С. Фрасинюк\*, В. П. Хиля\*\***

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ*

*\*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 02660 Київ*

*\*\*Київський національний університет ім. Т. Шевченка, 01601 Київ*

## **АНТИДЕПРЕСИВНА ДІЯ ІЗОФЛАВОНУ 5/09 ПРИ ТРИВОЖНІЙ ДЕПРЕСІЇ У САМЦІВ МИШЕЙ**

У дослідях на мишах із тривожною депресією, що викликана хронічними міжсамцевими конфронтаціями, вивчено антидепресивну дію сполуки 5/09 — нової похідної нітрогеновмісного ізофлавону. Встановлено, що у субмісивних самців після хронічних поразок у міжсамцевих конфронтаціях розвивається депресія, що супроводжується підвищенням тривожності та порушенням поведінки із характерним зниженням рухової активності, комунікативності, ослабленням пізнавальної функції. Профілактичне введення ізофлавону 5/09 протягом 14 діб (100 мг на кг маси тіла) у період формування депресії сприяло позитивним змінам соціальної поведінки тварин, збільшувало число самців з активним опором, зменшувало тривожність, послаблювало депресивні наслідки зоосоціального стресу. Проте введення ізофлавону не сприяло нормалізації зниженої рухової активності, що можна пояснити можливим превалюванням седативного ефекту цієї сполуки у вивченій дозі. Проведені дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення ізофлавону 5/09 у розширеному діапазоні доз як потенційного антидепресивного та протитривожного засобу.

**Ключові слова:** ізофлавіон 5/09, міжсамцеві зоосоціальні конфронтації, тривожна депресія, антидепресивна дія, протитривожна дія.

Збільшення захворюваності на різні форми патології нервової системи, що реєструється в останні роки, пов'язане, зокрема, зі стрімким зростанням чисельності осіб літнього віку в популяції. Тривога, фобії, депресії є найбільш поширеними психоемоційними розладами у людей старших вікових груп [12, 13, 26]. Разом з тим, клінічні спостереження свідчать, що вік хворого відіграє значущу роль при виборі препарату, адекватного задачам психофармакотерапії, оскільки літні люди дуже чутливі до нейролептиків, седативних, транквілізаторів, антидепресантів, до антихолінергічної дії багатьох психотропних препаратів і т. п. [19, 20, 27]. Зміни фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських засобів у старіючому організмі створюють певні ризики при проведенні психофармакотерапії. Їх значення особливо зростає при супутній соматичній патології, яка присутня у більшості пацієнтів геріатричної клініки. Часте поєднання психічних і соматичних розладів посилює ступінь соціальної дезадаптації та інвалідизації осіб літнього віку [10, 21–23, 28]. Тому одним із найбільш пріоритетних напрямів сучасної герофармакології є розробка ефективних лікарських засобів нейропсихотропної дії з підвищеним рівнем безпеки та придатних для застосування в осіб літнього віку з психопатологічними синдромами та соматичними захворюваннями.

У цьому плані до потенційних лікарських засобів, що заслуговують на увагу, належать флавоноїди — сполуки природного походження із широким спектром біологічної дії і порівняно низькою токсичністю. Проведені скринінгові дослідження показали, що в ряду похідних нітрогеновмісних ізофлавонів є речовини, що виявляють різноманітну дію на ЦНС. Так, похідна ізофлавонону, що містить у молекулі піперазин-новий фрагмент (7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4Н-хромен-4-он, лабораторний шифр 5/09), виявила, зокрема, дозозалежну седативну та антидепресивну дію [5, 6]. Нейропсихотропна активність ізофлавонів та їх похідних недостатньо вивчена, тому дані літератури та результати власних попередніх досліджень свідчать про перспективність розробок у цьому напрямку [31–33, 35].

Метою дослідження було вивчення антидепресивної дії сполуки 5/09 при експериментальній тривожній депресії, викликаній тривалими міжсамцевими зоосоціальними конфронтаціями у самців мишей.

**Матеріал та методи.** Дослідження виконані на самцях мишей лінії *Balb/c* віком 4–5 міс. Експериментальне вивчення фармакологічної нейротропної активності сполуки 5/09 проводили у відповідності до вимог, викладених у методичних рекомендаціях щодо доклінічного дослідження лікарських засобів [11, 24].

Моделювання тривожної депресії здійснювали шляхом антагоністичних конфронтацій, в результаті яких у самців формуються два типи альтернативної поведінки — агресивна у "агресорів" і підпорядкована (субмісивна) у "жертв". Внаслідок хронічного соціального стресу від щоденних конфронтацій та повторного досвіду поразок у субмісивних самців розвиваються стійкі психоемоційні і психосоматичні розлади, які за

симптоматикою та чутливістю до антидепресантів і анксиолітиків подібні до тривожної депресії у людей [3, 29].

Для постановки досліду самців одного віку, що утримувались від народження у групових клітках (по 10–15 тварин), відбирали за масою тіла і переносили спочатку на 5 діб до індивідуальних кліток для зняття ефекту групової взаємодії, а потім — до спеціальних кліток (30·20·20 см), розділених на два відсіки сітчастою перегородкою. У кожному відсіку утримувався один самець. Миші мали сенсорний контакт (могли бачити, чути, сприймати запахи один одного), але не могли фізично контактувати. Щоденно в один і той же час (о 13–15 год) перегородку прибирали на 10 хв для вільного контакту самців, що призводило до агресивної сутички. Якщо атака з боку агресивного самця тривала безперервно більше 3 хв, взаємодію припиняли, встановлюючи між ними перегородку. Протягом перших 5 діб у сутичках з одним і тим же партнером виявляли переможців ("агресорів") і переможених ("жертв") самців. При подальших сутичках переможеного самця пересаджували у нову клітку до незнайомого агресивного партнера за перегородкою (агресивні самці залишались у своєму відсіку клітки). В результаті була одержана група самців із патологічною агресивною поведінкою і група субмісивних самців, у яких розвивався стан тривожної депресії. Подальші дослідження проводили на субмісивних самцях, розподілених на контрольну і дослідну групи, по 10 тварин у кожній.

В даній моделі залежно від тривалості конфронтацій умовно розрізняють стадії депресії: початкова (3–10 конфронтацій), стадія динамічного формування (10–20 конфронтацій), стадія вираженої депресії з високим рівнем тривожності (20–30 конфронтацій) [4]. Виходячи із цього, в період формування депресії самцям-"жертвам" дослідної групи профілактично згодовували із хлібом сполуку 5/09 на 2 % крохмальному гелі із розрахунку 100 мг на кг маси тіла. Контрольні самці одержували, відповідно, корм з додаванням крохмального гелю.

Протягом періоду формування патології та курсового введення сполуки 5/09 досліджували соціальну поведінку самців-"жертв" під час сутичок, а саме, показники активного опору (захисна агресія, втеча, вискакування) або пасивного опору (пози замирання/очікування, на спині, носом у куток, автогрумінг). Після завершення курсу введення сполуки вивчали поведінку самців у тестах "відкрите поле", піднятий хрестоподібний лабіринт (ПХЛ), вимушене плавання (Порсолта), "перегородка", "кубик".

У "відкритому полі" рухову активність визначали за часом виходу із центру поля, а також горизонтальною та вертикальною активністю [9]. У тесті ПХЛ оцінювали тривожність та загальну рухову активність тварин (число заходів у відкриті та закриті промені лабіринту, час у відкритих променях, число вертикальних стійок та зазирань вниз з кінців променів ПХЛ [14]. У тесті Порсолта реєстрували вираженість стресу за тривалістю пасивного плавання [34].

Рівень соціального контакту (комунікативність) оцінювали в тесті "перегородка" за реакцією на партнера у сусідньому відсіку клітки [15].

У даному досліді за перегородку відсаджували інтактну самку, що дозволяло оцінити як комунікативність, так і статеве розпізнавання. Визначали рухову і дослідницьку активність за числом підходів до перегородки та вираженість реакції на партнера за часом перебування біля перегородки протягом 5 хв спостереження [30].

У тесті на пізнавальну реакцію ("кубик") у клітку, де останню добу перед дослідженням перебував самець-"жертва", поміщали дерев'яний кубик (3·3·3 см). Реєстрували час першого підходу, число підходів і загальний час обслідування предмета (обнюхування, доторкання носом або лапами) за 5 хв спостереження [1].

Для порівняння в якості інтактних використовували самців, які утримувались в індивідуальних клітках 5 днів — мінімальний термін, за який у тварин втрачаються наслідки соціальних взаємодій у групі, але ще не розвиваються ефекти соціальної ізоляції [2].

Статистичну значимість відмінностей між групами оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента [7].

**Результати та їх обговорення.** Аналіз поведінки субмісивних самців під час формування депресивного стану (5–15 конфронтації) показав, що за період спостереження у контрольних тварин латентний час першої сутички істотно не змінювався, тоді як число сутичок дещо зростало, а потім зменшувалось, повертаючись до початкових значень (рис. 1, 2). Ініціатором зоосоціальної сутички, як правило, виступають агресивні самці, однак вони не нападають на пасивних самців, які демонструють повне підпорядкування [8]. Враховуючи це, одержані дані можна розцінити як свідчення того, що зі збільшенням досвіду поразок самці-"жертви" контрольної групи не демонструють опору, не викликають агресії у самців з агресивним типом поведінки, і в результаті "агресори" не нападають або нападають рідше і число сутичок зменшується. На відміну від контрольних у самців дослідної групи, починаючи з 7-ої доби і до кінця курсу введення сполуки 5/09, латентний період першої сутички скорочувався, а їх число вірогідно збільшувалось. Оскільки "агресори" нападають на тих "жертв", які чинять активний опір, можна припустити, що дослідні "жертви" були більш активні, ніж контрольні, і цим частіше провокували "агресорів" на сутички. Це припущення підтверджується даними табл. 1. Порівняно з контрольними у дослідній групі самців на фоні посилення активного опору (скорочення латентного часу першої сутички, зростання числа сутичок і числа реакцій втечі з клітки вилізанням) на 20 % скорочувалось число тварин з реакцією завмирання/очікування, яка характеризує стан пасивного спротиву (повне підпорядкування).

Таким чином, у складних зоосоціальних відносинах, що формують субмісивну поведінку, частина самців реагує на введення сполуки 5/09 зміною структури соціальної поведінки, коли пасивні форми захисту змінюються активними. Це свідчить про збільшення стійкості дослідних самців до зоосоціального стресу, а значить про послаблення його депресивних наслідків та про профілактичний антидепресивний ефект сполуки 5/09.

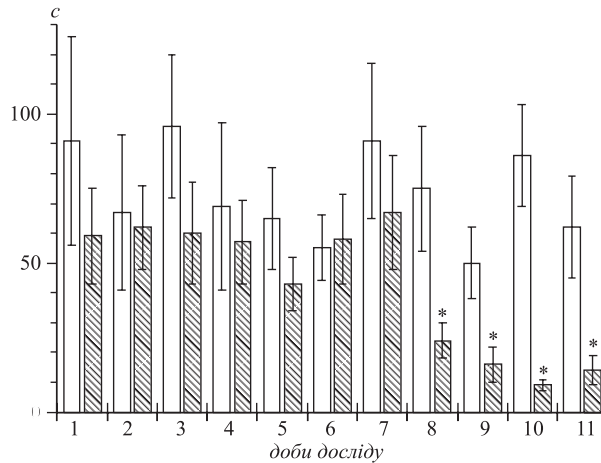


Рис. 1. Латентний час першої сутички у самців мишей контрольної групи (світлі стовпчики) та під впливом сполуки 5/09 (заштриховані стовпчики). Тут і на рис. 2: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контролем.

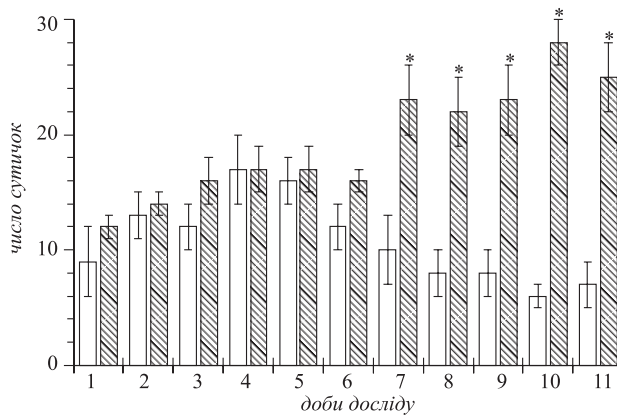


Рис. 2. Число міжсамцевих сутичок за 10 хв спостереження у мишей контрольної групи (світлі стовпчики) та під впливом сполуки 5/09 (заштриховані стовпчики).

В умовах неunikного емоційного стресу, що моделюється в тесті вимушеного плавання, у контрольних самців порівняно з інтактними пізніше наступала перша зупинка плавання і зменшувалось число зупинок. Однак зупинки були більш тривалі, в результаті чого загальний час пасивного плавання зростає на 23,5 %, що свідчить про більшу чутливість самців з депресією до стресу (табл. 2).

У дослідних тварин після профілактичного введення сполуки 5/09 час першої іммобілізації і число зупинок наближались до показників інтактних самців, але загальний час пасивного плавання залишався збільшеним, хоча й не досягав вірогідних значень. Слід зазначити, що

сполука 5/09 у дозі 28 мг на кг вірогідно зменшувала час пасивного плавання мишей без депресії [5]. Тому відсутність ефекту у тварин з депресією в даному досліді може бути пов'язана з проявом седативної дії, що властива сполуці 5/09 у великій дозі (100 мг на кг), як було встановлено нами раніше [28]. Погіршення результатів тесту Порсолта спостерігалось в аналогічних дослідах під впливом інших антидепресантів з седативним ефектом, наприклад, іміпраміну [25].

Таблиця 1

**Поведінка субмісивних самців після 20 конфронтацій та введення сполуки 5/09,  $M \pm m$** 

Група	Число сутічок	Латентний час, с	Активний опір (втеча)		Пасивний опір (завмирання/очікування)	
			число реакцій	частка тварин, %	число реакцій	частка тварин, %
Контрольна (депресія)	7,0 ± 1,5	62 ± 17	4 ± 1	89	3,0 ± 0,5	100
Депресія + 5/09	25 ± 3*	14 ± 5*	10 ± 2*	90	9,0 ± 2,0*	80

Примітка: \* —  $P < 0,05$  у порівнянні з контролем.

Таблиця 2

**Результати тесту Порсолта у самців мишей з депресією після введення сполуки 5/09,  $M \pm m$** 

Група	Час першої іммобілізації, с	Число зупинок	Загальний час пасивного плавання, с
Інтактна	94 ± 27	8,5 ± 1,2	68 ± 19
Контрольна (депресія)	184 ± 45*	3,8 ± 1,2*	84 ± 39
Депресія + 5/09	113 ± 36	7,3 ± 1,3 <sup>#</sup>	101 ± 28

Примітки (тут і в табл. 3–6): \* —  $P < 0,05$  у порівнянні з інтактною групою, <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою.

У "відкритому полі" самці з депресією контрольної групи порівняно з інтактними демонстрували неадекватну фізіологічну реакцію — різке скорочення часу виходу з центра поля з одночасним зменшенням числа перетнутих квадратів і вертикальних стійок (табл. 3). У дослідних самців після введення сполуки 5/09 час виходу із центра круга відповідав показнику інтактних тварин, але зниження рухової і дослідницької активності посилювалось, що також може бути наслідком седативної дії досліджуваної речовини.

Таблиця 3

**Рухова активність самців мишей з депресією у "відкритому полі" після введення сполуки 5/09,  $M \pm m$** 

Група	Час виходу з центру поля, с	Число перетнутих квадратів	Число стійок
Інтактна	20,0 ± 6,7	60,0 ± 10,0	2,4 ± 0,6
Контрольна (депресія)	6,3 ± 1,3*	34,3 ± 9,3*	1,0 ± 0,6
Депресія + 5/09	30,4 ± 5,0 <sup>#</sup>	13,4 ± 2,8 <sup>#</sup>	0,3 ± 0,2*

Міжсамцеві конфронтації та депресія призводили до зниження рівня соціального контакту (комунікації), про що свідчать результати тесту "перегородка". Тварини з досвідом хронічних поразок у зоосоціальних

сутичках уникають підходити до перегородки і проводять біля неї менше часу. Як видно з даних табл. 4, у контрольних самців спостерігалось зменшення числа підходів до перегородки, що відповідає зниженню їх рухової активності. У той же час скорочення сумарного і середнього часу перебування біля перегородки за один підхід свідчить про зниження вираженості реакції на партнера у сусідньому відсіку клітки. Враховуючи, що партнером за перегородкою була самка, можна говорити про зниження рівня як сенсорної комунікації, так і статевого розпізнавання у самців із депресією.

Таблиця 4

**Комунікативність самців мишей з депресією під впливом сполуки 5/09,  $M \pm m$** 

Група	Латентний час першого підходу до перегородки, с	Число підходів до перегородки	Час біля перегородки, с	
			сумарний за 5 хв	середній за один підхід
Інтактна	6,5 ± 1,5	23,5 ± 1,1	109,9 ± 6,9	4,6 ± 0,2
Контрольна (депресія)	6,8 ± 1,4	16,2 ± 1,8*	61,9 ± 10,2*	3,7 ± 0,2*
Депресія +5/09	10,4 ± 2,4	15,5 ± 3,3*	50,3 ± 11,6*	3,2 ± 0,3*

Введення сполуки 5/09 не приводило до позитивних змін значень показників комунікативності: у самців дослідної групи спостерігалось зменшення числа підходів та скорочення сумарного й середнього часу перебування біля перегородки.

У самців з депресією реєструвалась знижена пізнавальна реакція та підвищена тривожність, критерієм яких було уникнення незнайомого предмету в тесті "кубик" (табл. 5). Коротший час першого підходу до "кубика" у самців дослідної групи розцінюється як зменшення тривожності, їх пізнавальна реакція була швидкою, вони були менш обережні і не виявляли страху. Слід зазначити, що самці контрольної групи також швидше підходили до "кубика", що можна пояснити їх досвідом взаємодії з партнером, тоді як інтактні самці не мали такого досвіду і виявляли більшу обережність по відношенню до незнайомого об'єкту.

Таблиця 5

**Пізнавальна активність самців мишей з депресією у тесті "кубик" під впливом сполуки 5/09,  $M \pm m$** 

Група	Час першого підходу до "кубика", с	Число підходів	Загальний час обслідування "кубика", с
Інтактна	94 ± 18	5,4 ± 0,3	22,0 ± 4,8
Контрольна (депресія)	67,0 ± 18	6,4 ± 1,5	23,0 ± 5,7
Депресія + 5/09	33 ± 7**	5,6 ± 0,7	16 ± 2,5

Про меншу тривожність дослідних самців з депресією порівняно з контрольними свідчать також результати тесту ПХЛ. Встановлено, що у самців контрольної групи рухова активність, яку оцінювали за числом заходів у відкриті/закриті відсіки та вертикальними стійками, вірогідно

знижувалась (табл. 6). При цьому у них відзначалось скорочення часу перебування у відкритих відсіках лабіринту та число зазирань вниз, що відповідає стану підвищеної тривожності. Навпаки, у самців, які одержували сполуку 5/09, вірогідно зростало число заходів у відкриті відсіки ПХЛ, збішувалось число вертикальних стійок, реєструвалось збільшення часу перебування у відкритих відсіках лабіринту, що свідчить про зменшення тривожності та про протитривожний (анксіолітичний) ефект сполуки 5/09.

Таблиця 6

**Поведінка самців мишей з депресією у піднятому хрестоподібному лабіринті під впливом сполуки 5/09,  $M \pm m$**

Група	Час у відкритих відсіках, с	Число заходів у відкриті відсіки	Число заходів у закриті відсіки	Число вертикальних стійок	Число зазирань вниз
Інтактна	68,5 ± 1,5	9,1 ± 0,7	8,7 ± 0,4	7,1 ± 0,7	3,8 ± 0,6
Контрольна (депресія)	14,7 ± 3,4*	3,7 ± 0,7*	6,8 ± 0,9*	3,2 ± 0,7*	1,7 ± 0,6*
Депресія + 5/09	32,0 ± 2,1*#	7,9 ± 0,5#	6,4 ± 0,5*	4,8 ± 0,4*#	1,7 ± 0,7*

Таким чином, вперше було проведено дослідження фармакологічних ефектів сполуки 5/09 на моделі тривожної депресії, викликаній хронічними зоосоціальними конфронтаціями у самців мишей. Встановлено, що депресія у субмісивних самців супроводжується розвитком порушень поведінки, для яких характерні зниження рухової активності, підвищення тривожності, порушення комунікативності, ослаблення пізнавальної функції. Ці результати відповідають даним літератури про те, що при даній моделі патології поведінковий дефіцит, індіферентність, генералізована тривога, знижена реакція на стрес пов'язані зі стійкими специфічними нейрохімічними змінами в мозку, в першу чергу в медіаторній системі, що продукує серотонін. Виснаження серотонінергічної системи на фоні хронічного стресу призводить до глибоких психоемоційних розладів, схожих на симптоми тривожної депресії у людей [16–18].

Профілактичне введення сполуки 5/09 протягом періоду формування експериментальної депресії змінювало структуру соціальної поведінки субмісивних самців під час конфронтацій, про що свідчить заміна пасивних форм захисту на активні, посилювало стійкість до зоосоціального стресу, зменшувало тривожність та сприяло покращенню пізнавальної реакції тварин. Сполука 5/09 не приводила до нормалізації зниженої рухової активності, що пояснюється можливим превалюванням седативного ефекту цієї речовини у вивченій дозі. Проведені дослідження свідчать про антидепресивну та протитривожну дію сполуки 5/09 і про доцільність її подальшого вивчення в розширеному діапазоні доз як потенційного нейротропного засобу.



**Список використаної літератури**

1. *Августинович Д. Ф., Коваленко И. Л., Кудрявцева Н. Н.* Модель тревожной депрессии: персистентность патологии поведения // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2004. — **90**, № 10. — С. 1235–1245.
2. *Августинович Д. Ф., Коваленко И. Л., Бондарь Н. П.* Выбор "контроля" в экспериментальных исследованиях социальных взаимодействий у мышей // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2005. — **91**, № 12. — С. 1454–1468.
3. *Августинович Д. Ф.* Экспериментальная тревожная депрессия и серотонин-ергическая система мозга: Автореф. дис. ... д. рабиол. наук. — Новосибирск, 2008. — 35 с.
4. *Бахшалиева А. Я.* Особенности развития депрессивного состояния у крыс с различным индивидуально-типологическим поведенческим статусом // Нейрофизиология/Neurophysiology. — 2010. — **42**, № 2. — С. 153–161.
5. *Безверха І. С., Пантелеймонова Т. М., Заїка М. У.* та ін. Антидепресивна і нейрорегуляторна дія нових нітрогенвмісних похідних ізофлавононів // Пробл. старения и долголетия. — 2013. — **22**, № 2. — С. 145–155.
6. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л., 1963. — 148 с.
7. *Бондарь Н. П., Кудрявцева Н. Н.* Нарушение социального распознавания у самцов мышей в повторном опыте агрессии // Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. — 2005. — **55**, № 3. — С. 378–384.
8. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: Пер. с англ. — М., 1991. — 399 с.
9. *Давыдов Е. Л.* Значение тревожных и депрессивных состояний у больных старших возрастных групп с артериальной гипертензией // Успехи геронтологии. — 2012. — **25**, № 3. — С. 442–447.
10. *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) /* Під ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 527 с.
11. *Дюкова Г. М.* Депрессии у неврологических больных пожилого возраста и принципы их терапии // НейроNews. — 2013. — № 2. — С. 34–37.
12. *Зелений В. Н., Каурова Г. И., Лавский В. И.* Лечение тревожно-депрессивных расстройств у соматических больных пожилого возраста // Укр. вісник психоневрології. — 2009. — **17**, вып. 3. — С. 45–48.
13. *Калуев А. В.* Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения животных. — К.: Энигма, 1998. — 96 с.
14. *Кудрявцева Н. Н.* Применение теста "перегородка" в поведенческих и фармакологических экспериментах // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — **88**, № 1. — С. 90–105.
15. *Кузнецова Е. Г., Амстиславская Т. Г., Шефер Е. А., Попова Н. К.* Влияние антагониста 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов RS 102221 на поведение мышей // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2006. — № 7. — С. 86–89.
16. *Липина Т. В.* Исследование тревожного поведения у мышей диний C57BL/8J SWA/Lac: серотонинергические механизмы: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Новосибирск, 2002. — 24 с.
17. *Липина Т. В., Кудрявцева Н. Н.* Изменение исследовательского поведения у самцов мышей линии SWA/Lac под влиянием позитивного и негативного опыта социальных взаимодействий // Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. — 2008. — **58**, № 2. — С. 194–201.
18. *Марута Н. О.* Клініко-психопатологічні особливості депресій та їх терапія у осіб похилого віку // Укр. вісник психоневрології. — 2011. — **19**, вып. 1. — С. 66–71.

19. Мороз С. М. Терапия депрессии у лиц пожилого возраста // *НейроNews*. — 2011. — № 2. — С. 31–34.
20. Мякотных В. С. Проблемы депрессий пожилого и старческого возраста // *Госпитальный вестник*. — 2007. — № 2. — С. 14–18.
21. Напреевко О. К., Бурса А. І. Особливості фармакотерапії депресії при невротичних та соматоформних розладах у пацієнтів похилого віку // *Укр. неврол. журн.* — 2011. — № 3. — С. 75–78.
22. Погосова Г. В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска // *Кардиология*. — 2012. — № 12. — С. 4–14.
23. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М.: ЗАО ИИФ Ремедиум, 2000. — 398 с.
24. Саркисова К. Ю. Депрессивно-подобные особенности поведения у крыс линии Wag/gij и их коррекция при помощи антидепрессанта имипрамина // *Стресс и поведение: Мат-лы VII Междисциплинарной конф. по биологической психиатрии*. — М., 2003. — [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: [www.mosmedclinic.ru/conf\\_library/2003/4/387](http://www.mosmedclinic.ru/conf_library/2003/4/387).
25. Смуглевич А. Б. Депрессии в общемедицинской практике. — М., 2000. — 160 с.
26. Страчунская Е. Я., Страчунская Е. Л. Подходы к оптимизации лечения депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона // *Журн. неврол. и психиатрии*. — 2013. — № 4. — С. 75–79.
27. Чабан О. С. Депрессия как фактор кардиоваскулярного риска: принципы диагностики и терапии // *Здоров'я України*. — 2011. — № 3. — С. 54–56.
28. Безверха І. С., Пантелеймонова Т. М., Зайка М. У. та ін. Фармакологічна активність оригінальних флавоноїдів, модифікованих піперазиновим циклом // VI Нац. конгрес "Людина та ліки — Україна": Тез. доп. (Київ, 21–22 березня 2013 р.). — К., 2013. — С. 5.
29. Kudryavtseva N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // *Aggress. Behav.* — 1991. — **17**, № 5. — P. 285–291.
30. Kudryavtseva N. N. Use of the "partition" test in behavioral and pharmacological Experiments // *Neurosci Behav Physiol.* — 2003. — **33**, № 5. — P. 461–471.
31. Lee Y. B., Lee H. J., Won M. H. et al. Soy isoflavones improve spatial delayed matching-to-place performance and reduce cholinergic neuron loss in elderly male rats // *J. Nutr.* — 2004. — **134**, № 7. — P. 1827–1831.
32. Park Y. J., Jang Y., Kwon Y. H. Protective effect of isoflavones against homocysteine-mediated neuronal degeneration in SH-SY5Y cells // *Amino Acids*. — 2010. — **39**, № 3. — P. 785–794.
33. Sonee M., Sum T., Wang C., Mukherjee S. K. The soy isoflavone, genistein, protects human cortical neuronal cells from oxidative stress // *NeuroToxicology*. — 2004. — **25**. — P. 885–891.
34. Wang C. N., Chi C. W., Lin Y. L. et al. The neuroprotective effects of phytoestrogens on amyloid beta protein-induced toxicity are mediated by abrogating the activation of caspase cascade in rat cortical neurons // *J. Biol. Chem.* — 2001. — **276**, № 7. — P. 5287–5295.
35. Porsolt R. D., Lenegre A. Behavioral models of depression // *Experimental approaches to anxiety and depression: / Eds: J. M. Ellioti, D. J. Heal, C. A. Morsden*. — Chichester, N. Y.: John Wiley & Sons, 1992. — P. 73–85.

Надійшла 22.03.2014

**АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗОФЛАВОНА 5/09  
ПРИ ТРЕВОЖНОЙ ДЕПРЕССИИ У САМЦОВ МЫШЕЙ**

**И. С. Безверхая, Т. Н. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура,  
М. С. Фрасынюк\*, В. П. Хиля\*\***

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

\*Институт биорганической химии и нефтехимии  
НАН Украины, 02660 Киев

\*\*Киевский национальный университет им. Т. Шевченко,  
01601 Киев

В опытах на мышах с экспериментальной тревожной депрессией, вызванной хроническими межсамцовыми конфронтациями, изучено антидепрессивное действие соединения 5/09 — нового производного азотсодержащего изофлавонола. Установлено, что у субмиссивных самцов после хронических поражений в межсамцовых конфронтациях развивается депрессия, которая сопровождается повышением тревожности и нарушением поведения с характерным снижением двигательной активности, коммуникативности, ослаблением познавательной функции. Профилактическое введение изофлавонола 5/09 на протяжении 14 сут (100 мг на кг массы тела) в период формирования депрессии способствовало положительным изменениям социального поведения животных, увеличивало число самцов с активным сопротивлением, уменьшало тревожность, ослабляло депрессивные последствия зоосоциального стресса. Однако введение изофлавонола не способствовало нормализации сниженной двигательной активности, что можно объяснить возможным превалированием седативного эффекта этого соединения в использованной дозе. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения изофлавонола 5/09 в расширенном диапазоне доз как потенциального антидепрессивного и противотревожного средства.

**ANTIDEPRESSANT EFFECT OF ISOFLAVONE 5/09  
ON ANXIOUS DEPRESSION IN MALE MICE****I. S. Bezverkha, T. M. Panteleimonova, L. B. Sharabura,  
M. S. Frasyuniuk\*, V. P. Khylya\*\***State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv\*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry NAS  
Ukraine, 02660 Kyiv

\*\*Taras Shevchenko National University, 01601 Kyiv

Experiments on mice with experimental anxious depression caused by chronic intermale confrontation were made to investigate an antidepressant effect of compound 5/09 — new derivative of nitrogen-containing isoflavone. After chronic defeat in confrontation between male mice a depression was developing in submissive mice, accompanied by an increase in anxiety and behavioral disorders with a characteristic decrease in motor activity, communication, weakening of cognitive function. Prophylactic administration of isoflavone 5/09 (100 mg/kg for 14 days) during formation of depression contributed to positive changes in the social behavior of animals, increased the number of males with active resistance, reduced anxiety, weakened depressive effects of zoo-social stress. However, introduction of isoflavone did not promote normalization of reduced physical activity, which can be explained by possible prevalence of sedation effect of this compound at the studied dose. The results obtained testify to the feasibility of further study of isoflavone 5/09 at the extended dose range as a potential antidepressive and anti-anxiety drug.

**Відомості про авторів****ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України"****Лабораторія гериатричної фармакології**

I. С. Безверха — керівник лабораторії, д.м.н.

Т. М. Пантелеймонова — пров.н.с., к.б.н. (panteleymonov01@ukr.net)

Л. Б. Шарабура — пров.н.с., к.б.н.

**Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України**

М. С. Фрасинюк — н.с. лабораторії нуклеїнових кислот, к.х.н.

**Київський національний університет ім. Т. Шевченка**

В. П. Хиля — професор кафедри органічної хімії, чл.-кор. НАН України