

Р.В. Луценко, А.Г. Сидоренко, В.М. Бобирьов
ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ В РЕАЛІЗАЦІЇ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛУ

Мета роботи – дослідити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на серотонінергічну нейромедіаторну систему для визначення можливого механізму антидепресивної дії цих сполук. Матеріали та методи. У дослідах на статевозрілих щурах обох статей лінії Wistar вивчено вплив похідних 2-оксоіндоліну з лабораторними шифрами Э-38 і 18 на ефекти 5-окситриптофану (50 і 300 мг/кг). Результати. Встановлено, що в спектрі психофармакологічної дії похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти присутній серотонінергічний компонент, що підтверджується модифікацією поведінки тварин при введенні 5-окситриптофану.

Ключові слова: антидепресивна активність, похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, серотонінергічний механізм.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія” “Пошук засобів та біологічно-активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології” (№ державної реєстрації 0111U004879).

Депресивні розлади відносяться до найбільш розповсюджених видів психічної патології, які зустрічаються в різних вікових категоріях. Швидкісний темп життя, урбанізація та висока частота стресових ситуацій сприяють збільшенню кількості таких хворих. Не кореговані депресивні розлади є однією з головних причин самогубств [5]. Розлади емоційної сфери (тривожні, агресивні, депресивні) широко розповсюджені і досить часто супроводжують більшість соматичних захворювань [7, 10, 11].

Основу фармакотерапії депресії складають антидепресанти. У світі використовується більше 100 препаратів цієї групи та це не вирішує проблеми лікування депресії. Нові препарати, якими поповнюється арсенал клініцистів, за ефективністю поступаються класичним трициклічним антидепресантам, що мають ряд серйозних недоліків: тривалий латентний період початку дії (від 4–6 тижнів), наявність небажаних фармакологічних реакцій, можливість збільшення ризику суїциду та велику вартість [8, 9]. Це свідчить про необхідність пошуку та розробки нових препаратів, які здатні ефективно корегувати депресивні розлади. У попередніх дослідженнях серед похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти виявлені сполуки, які володіють нейротропною активністю за умов модельної патології, зокрема антидепресивною, механізми якої потребують подальшого вивчення [3, 4].

Метою роботи було вивчення впливу похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на серотонінергічну систему мозку для визначення можливого механізму антидепресивного ефекту даних сполук.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти виконані на 80 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, які утримувались в стандартних умовах віварію у клітках по 4-5 тварин, отримували раціон у вигляді кормової суміші і мали вільний доступ до води. Експерименти проводились відповідно до вимог Європейської конвенції “Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілях” (Страсбург, 1985), Закону України “Про захист тварин від жорсткого поводження” (№3446 – IV 21.02.06). Досліди виконані навесні у вечірні години з 17⁰⁰ – 20⁰⁰. Тварини розділені на групи по 10 щурів у кожній. З метою виявлення ролі серотонінергічної системи в нейропсихотропних ефектах досліджуваних сполук тваринам вводили 5-окситриптофан (Sigma-Aldrich, США) у дозі 50 та 300 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно [6]. Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з лабораторними шифрами 18 (амід) і Э-38 (ефір). Сполуки суспензували ex tempore у воді для ін’єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), і вводили щурам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до ін’єкції 5-окситриптофану. У якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі 25 мг/кг маси тіла. Спостереження за тваринами розпочинали через 10 хв після введення попередника серотоніну і проводили на протязі 70 хв з інтервалом 10 хв. Період під час якого підраховували кількість кивань головою (специфічні гіперкінетичні рухи) у щурів тривав 1 хв. Феномен хитання головою (head twitch, “хитання”) є найрозповсюдженішим методом оцінки впливу на серотонінергічні структури головного мозку [6]. Одночасно з феноменом кивання головою реєстрували наявність і ступень тремору голови та тулуба в щурів, що оцінювали в балах: 0 – тремор відсутній, 1 – тремор слабкий, 2 – тремор виражений і 3 – сильний.

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження взаємодії потенційних антидепресантів з основними нейромедіаторними системами головного мозку є важливим етапом вивчення їхніх механізмів антидепресивної активності. Оцінку впливу сполук на серотонінергічну передачу виконували тести з введенням 5-окситриптофану, що дають змогу від диференціювати до якої саме групи за механізмом дії, імовірно, належать речовини. Встановлено, що введення малих доз 5-окситриптофану (50 мг/кг) викликало поодинокі кивання головою та мало виражений тремор голови тіла в щурів протягом усього періоду дослідження. Введення сполуки 18, аналогічно референс-препарату іміпраміну, суттєво не потенціювало ефекти малих доз 5-окситриптофану. Про це свідчила відсутність вірогідних змін, на протязі всього періоду спостереження, у показниках гіперкінетичного синдрому в щурів у порівнянні з даними у групі з контрольною патологією I (рис. 1, 2). Застосування речовини з лабораторним шифром Э-38 викликало вірогідне посилення симптомів гіперкінезу у вигляді збільшення кількості хитань головою протягом усього періоду спостереження за тваринами порівняно з контролем на ін’єкцію (рис.1). На

цьому фоні після уведення 5-окситриптофану та простого ефіру 2-оксоіндоліну вірогідно посилювався тремор голови і тулуба в щурів у всі терміни дослідження порівняно з уведенням лише попередника серотоніну (рис. 2).

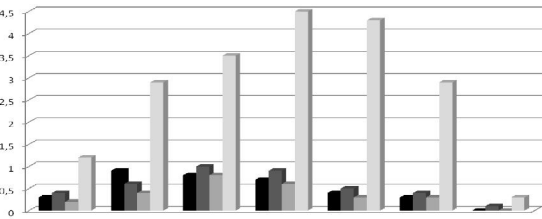


Рис. 1. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на виразність кивань головою в щурів на фоні уведення 5-окситриптофану 50 мг/кг. 1 – Контроль на ін'єкцію + 5-окситриптофан (контрольна патологія І); 2 – Іміпрамін, 25 мг/кг + 5-окситриптофан; 3 – Сполука 18, 12 мг/кг + 5-окситриптофан; 4 – Сполука 38, 12 мг/кг + 5-окситриптофан.

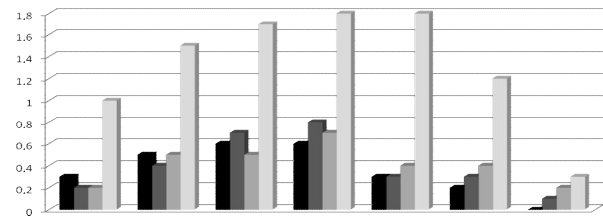


Рис. 2. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на виразність тремору голови та тулуба в щурів на тлі уведення 5-окситриптофану 50 мг/кг. 1 – Контроль на ін'єкцію + 5-окситриптофан (контрольна патологія І); 2 – Іміпрамін, 25 мг/кг + 5-окситриптофан; 3 – Сполука 18, 12 мг/кг + 5-окситриптофан; 4 – Сполука 38, 12 мг/кг + 5-окситриптофан.

Таким чином, простий ефір, на відміну від амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти суттєво посилював нейротропні ефекти малих доз 5-окситриптофану. Це, вочевидь вказує, що дана сполука має здатність інгібувати моноаміноксидазу і тим самим підсилює моноамінергічні процеси в ЦНС. Уведення великих доз 5-окситриптофану сприяло появі вираженого гіперкінетичного синдрому в тварин у вигляді інтенсивного кивання головою (таблиця). Уведення іміпраміну сприяло зменшенню кількості кивків головою, що викликані попередником серотоніну.

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на виразність кивального синдрому на тлі введення великих доз 5-окситриптофану, 300 мг/кг (n=10)

| Групи тварин | Кількість струшувань головою | | | | | | |
|---|------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | 10 хв | 20 хв | 30 хв | 40 хв | 50 хв | 60 хв | 70 хв |
| 1. Контроль на ін'єкцію + 5-окситриптофан (контрольна патологія ІІ) | 4,60±0,43 | 7,80±0,76 | 11,7±1,33 | 9,0±0,71 | 6,40±0,56 | 3,70±0,42 | 2,1±0,18 |
| 2. Іміпрамін, 25 мг/кг + 5-окситриптофан P ₁₋₂ | 3,0±0,33 <0,01 | 2,80±0,20 <0,001 | 1,10±0,178 <0,001 | 0,90±0,178 <0,001 | 1,0±0,21 <0,001 | 2,80±0,25 <0,05 | 1,1±0,11 <0,001 |
| 3. Сполука 18, 12 мг/кг + 5-окситриптофан P ₂₋₃ | 3,5±0,43 >0,05 | 3,7±0,30 <0,001 | 4,0±0,49 <0,001 | 4,2±0,36 <0,001 | 4,7±0,33 <0,01 | 3,7±0,30 >0,05 | 1,6±0,31 >0,05 |
| 4. Сполука 38, 12 мг/кг + 5-окситриптофан P ₂₋₄ | 2,80±0,29 <0,002 | 2,80±0,36 <0,001 | 3,40±0,43 <0,001 | 3,0±0,33 <0,001 | 2,10±0,23 <0,001 | 2,60±0,22 <0,01 | 1,7±0,15 >0,05 |

На тлі 5-окситриптофану застосування сполуки 38 через 10 хв від початку експерименту зменшувало кількість кивків головою у 1,6 рази порівняно з контрольною патологією ІІ (таблиця). У наступні терміни спостереження простий ефір 2-оксоіндоліну також вірогідно і суттєво пригнічував кількість хитань головою у порівнянні з групою тварин без уведення сполуки. Попереднє введення сполуки 18 на тлі 5-окситриптофану модифікувало виразність гіперкінетичного синдрому в щурів, що супроводжувалось зменшенням кількості хитань головою через 20 хв у 2,1 рази порівняно з контролем на ін'єкцію (див табл.). Через 30 хв від початку експерименту ця речовина зменшувала кількість струшувань у 3,5 рази у порівнянні з контрольною патологією ІІ. У наступні два терміни спостереження також відмічалось зменшення хитань головою у дослідних тварин у 2,3 і 1,4 рази відповідно. Таким чином, простий амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (сполука 18) на фоні уведення великих доз попередника серотоніну, зменшував прояви кивального синдрому. Однак цей вплив був менш виражений ніж у сполуки 38. Отримані результати свідчать, що для виучуваних похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти характерна антисеротонінова дія, що вочевидь, обумовлена блокадою серотонінових рецепторів і/або зворотного захоплення серотоніну. В той же час сполука 38 підсилювала дію малих доз 5-окситриптофану, тобто поєднувала здатність інгібувати моноаміноксидазу та модифікувати серотонінергічну нейротрансмісію. У попередніх дослідах показана ефективність похідних 2-оксоіндоліну на моделі фармакологічної депресії, що викликана уведенням резерпіну та пригніченням серотонінергічної системи за рахунок блокади 5-HT_{2A} рецепторів у мозкових ядрах ЦНС [2, 4]. Отримані результати розширюють уявлення про спектр нейропсихотропних механізмів дії простих ефірів і амідів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Висновки

1. Уведення простого ефіру з числа похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у дозі 12 мг/кг а фоні малих доз 5-окситриптофану сприяло розвитку гіперкінетичного синдрому в щурів.
2. На тлі уведення великих доз 5-окситриптофану похідні 2-оксоіндоліну з умовними позначеннями 18 і 38 виявляли серотонінолітичну активність.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується з'ясувати роль інших нейромедіаторних систем у реалізації нейропсихотропної дії найбільш активних сполук з числа простих ефірів і амідів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Література

1. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / В.Я. Гельман // – СПб: 2001. – 480 с.
2. Заморський І.І. Агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів: реалії та перспективи клінічного застосування / І.І. Заморський, О.Г. Резніков // Журнал АМН України. – 2004. – Т.10, № 3. – С.429-445.
3. Луценко Р.В. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, А.Г. Сидоренко [та ін.] // Вісник Фармації. – 2008. – Т.56, №2. – С.4-8.

4. Луценко Р.В. Похідні 2-оксоіндолин-3-глюксілової кислоти при резерпіновій моделі депресії / Р.В. Луценко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2011. - №1. – С. 123-125.
5. Мазаева Н.А. Депрессивные расстройства в подростковом возрасте и особенности их терапии / Н. А. Мазаева, Н.Е. Кравченко, Е.И. Иванова // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – №2. – С. 23-28.
6. Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриева // – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
7. Alessandro B. Stress and Depression: Preclinical Research and Clinical Implications / B. Alessandro, L. Rosario // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4, №1. – 4265 p.
8. Kato M. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder / M. Kato, A. Serretti // Molecular Psychiatry. – 2010. – № 15. – 473-500 p.
9. Montgomery S. Why do we need new and better antidepressants? / S. Montgomery // Medicographia – 2005. – №27 (3). – P. 213-216.
10. Seldenrijk A. Depression, Anxiety, and Arterial Stiffness / A. Seldenrijk, H.P. Van Hout, H.W. Van Marwijk [et al.] // Biol. Psychiatry. - 2011. - Vol. 79. - P. 45-51.
11. Versaavel C. Affective dependency and psychiatry: A discord. / C. Versaavel // Encephale – 2011. – Vol.37(1). – P. 25-32.

Реферати

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕАЛИЗАЦИИ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИНУ

Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобырев В.М.

Цель работы – исследовать влияние производных 2-оксоиндолин-3-глюксілової кислоти на серотонинергическую нейромедиаторную систему для определения возможного механизма антидепрессивного действия этих соединений. Материалы и методы. В опытах на половозрелых крысах обоих полов линии Wistar изучено влияние производных 2-оксоиндолину с лабораторными шифрами Э-38 і 18 на эффекты 5-окситриптофана (50 и 300 мг/кг). Результаты. Установлено, что в спектре психофармакологического действия производных 2-оксоиндолин-3-глюксілової кислоти присутствует серотонинергический компонент, что подтверждается модификацией поведения животных при введении 5-окситриптофана.

Ключевые слова: антидепрессивная активность, производные 2-оксоиндолин-3-глюксілової кислоти, серотонинергический механизм.

Статья надійшла 20.02.2013 р.

AN INVESTIGATION OF SEROTONIN'S SYSTEM ROLE IN THE REALIZATION OF ANTIDEPRESSIVE ACTION OF 2-OXOINDOLIN

Lutsenko R.V., Sydorenko A.G., Bobryrov V.M.

The aim of research work is to investigate the influence of 2-oxoindolin-3-glyoxilic acid on the serotonin's neurotransmitter system to detect possible mechanism of antidepressive action of these substances. Materials and methods. It was investigated an influence of 2-oxoindolin with laboratory codes E-38 and 18 on the effects of 5-oksitriptofan (50 and 300 mg / kg) in some researches on the sexual maturation mice. Results. It was indicated, that in the range of psychopharmaceutical action of 2-oxoindolin-3-glyoxilic acid there is a serotonin's component, that is approved by a modification conduct's animals by an intake of 5- oksitriptofan.

Key words: antidepressive activity, 2-oxoindolin-3-glyoxilic acid derivatives, serotonin's mechanism.

УДК 611.611: 611-018+611-013. 7/8

Н.И. Майструк

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

ВИД ИМПЛАНТАЦИИ ВЛИЯЕТ НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРОВ ЛЕКТИНА КЛЕЩЕВИНЫ В ЗАКЛАДКАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАННИХ ЗАРОДЫШЕЙ ЧЕЛОВЕКА

У 122 зародышей человека в возрасте от 21 суток до 12 недель внутриутробного развития при типической имплантации и 42 зародышей при атипической имплантации на стадиях последовательно от раннего периода нервного желобка до начала дефинитивного плодного периода по классификации института Карнеги выявлено закономерное перераспределение гликополимеров – рецепторов лектина клещевины в эпителиальных и мезенхимных закладках поджелудочной железы. Последовательность экспрессии и редукции таких гликополимеров и их количество в закладках поджелудочной железы при типической имплантации статистически достоверно отличается от таковых в закладках железы при атипической имплантации. При трубной имплантации галактоконъюгатов, экранированных силовой кислотой, синтезируется меньше, чем при маточной имплантации, что свидетельствует о нарушении процессов миграции и дезинтеграции равновесной системы адгезия-миграция.

Ключевые слова: эмбриональный гистогенез человека, гликополимеры, лектины, поджелудочная железа, трубная беременность.

Работа является фрагментом научно-исследовательской работой “Закономерности пренатального и постнатального гисто- и органогенеза при типической и атипической имплантации и под влиянием медикаментозных препаратов. Номер государственной регистрации 0109U008095.

В настоящее время частота трубных беременностей возросла до 1-2% [13] от общего числа беременностей и встречается 1 на 50 нормальных беременностей [9]. Внимание исследователей в основном сосредоточено на ранней диагностике внематочной беременности для своевременного хирургического лечения [11, 15], а эмбрионы, развивающиеся при такой имплантации, изучаются мало. Редкие работы на эту тему опубликованы до 80-го года 20-го века [3, 14]. На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии изучено развитие дыхательной системы у таких эмбрионов [4]. На последовательных этапах гисто- и морфогенеза в составе клеток и внеклеточных структур человека происходит постоянная перестройка лектин-рецепторных систем [5, 6]. Нарушение нормальной дифференцировки клеток и тканей проявляется аномальной локализацией рецепторов лектинов [2, 7]. Сведения по вопросам изменения гистотопографии рецепторов лектинов, ответственных за миграцию клеток, в развивающейся поджелудочной железе при типической имплантации, особенно в первые три месяца внутриутробной жизни, немногочисленны и кратки [8, 10], а при трубной беременности отсутствуют вообще.

Целью работы было изучение репрессии и дерепрессии гликополимеров с концевыми нередуцирующими остатками бета-D-галактозы, экранированной силовой кислотой, на поверхности и в цитоплазме клеток паренхимы, стромы и в тканевых экстрацеллюлярных структурах поджелудочной железы в процессе становления ее органной специфичности у зародышей человека, развивавшихся в матке и в маточных трубах при отсутствии явно выраженных повреждающих факторов внешней и внутренней среды.

Материал и методы исследования. Изучены 122 зародыша человека в возрасте от 21 суток до 12 недель внутриутробного развития при типической имплантации и 42 зародыша при атипической имплантации на стадиях