

УДК: 615.214.32. 001.5

Сидоренко А.Г.

## ЕФЕКТИ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОХО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГАЛОПЕРИДОЛОВОЇ КАТАЛЕПСІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава,

*Мета роботи – вивчити вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (Э-38) на каталепсію щурів, що викликана галоперидолом. Експерименти виконані на 30 білих статевозрілих щурах – самцях лінії Wistar масою 150-200 г. Контрольній групі вводили інтрапеританально галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина) у дозі 1 мг/кг. Сполуку Э-38 вводили у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до застосування галоперидолу. Препаратом порівняння слугував іміпрамін (25 мг/кг) фірми “EGIS Pharmaceuticals PLC” (Угорщина). Класичний нейролептик викликає розвиток каталепсії, що відмічалась через 30 хв. від початку експерименту і зберігалась щонайменше 4 години. Профілактичне введення іміпраміну попереджало виникнення проявів каталепсії з 30 хв. по 150 хв. дослідження. Профілактичне застосування похідного 2-оксоіндоліну в усі терміни спостереження вірогідно попереджало розвиток каталепсії у тварин. Етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти у дозі 12 мг/кг протидіяє депресивним ефектам галоперидолу та за тривалістю дії переважає референс-препарат іміпрамін.*

Ключові слова: щури, етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, галоперидолова каталепсія.

*Робота є фрагментом дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України “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).*

### Вступ

Депресія є одним з найпоширеніших психічних захворювань сьогодення. У світі близько 121 мільйону людей різного віку страждають на депресію, зокрема майже 40% депресивних розладів мають стерті прояви [10]. Глибока депресія на протязі життя зустрічається у 5 – 12% чоловіків та 10 – 20% жінок, при цьому майже у 75% пацієнтів спостерігаються рецидиви захворювання [11].

Доволі значна кількість психотропних засобів, зокрема антидепресантів, що зустрічається на фармацевтичному ринку, не вирішує проблем адекватного лікування депресивних розладів. Це пов'язано з такими недоліками лікування як поступовий розвиток достатнього клінічного ефекту, велика ймовірність фармакотоксичних реакцій та резистентність до медикаментозного лікування депресії [4, 14]. При застосуванні трициклічних антидепресантів у хворих побічні ефекти зустрічаються у 21% випадків, препаратів нових поколінь виникають небажані реакції у 15% хворих [8]. Затримка настання терапевтичної відповіді може привести до ризику суїцидальних намірів та розвитку нон-комплайснса. Все це свідчить про актуальність пошуку та необхідність вивчення нових ефективних сполук, що можуть рекомендуватися у якості антидепресантів [12].

До таких речовин належать похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, що у поведінкових моделях виявляють нейропсихотропну активність. У похідних 2-оксоіндоліну в попередніх дослідженнях встановлена антидепресивна активність, що найбільш виражена у етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-

іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, лабораторний шифр сполуки Э-38.

### Мета роботи

Вивчити вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (Э-38) на каталепсію щурів, що викликана галоперидолом.

### Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконані на 30 білих статевозрілих щурах – самцях лінії Wistar масою 150-200 г. Тварин утримували при 12-годинному світловому режимі, на звичайному харчовому і питному режимі, по 5-6 особин у клітці. Досліди проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції “Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), Закону України “Про захист тварин від жорсткого поводження” (№3446 – IV 21.02.06). Експериментальні спостереження за тваринами проводили у вечірні години з 17<sup>00</sup> – 20<sup>00</sup>. Контролем слугувала група тварин, яким вводили інтрапеританально антагоніст D<sub>2</sub>-рецепторів – галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина) у дозі 1 мг/кг. Моделювання галоперидолової каталепсії дає можливість встановити наявність дофамінового компоненту в механізмі дії досліджуваної речовини.

Оцінку ступеня каталепсії проводили кожні 30 хв. протягом чотирьох годин за критерієм збереження каталепсії. Галоперидолову каталепсію оцінювали шляхом реєстрації тривалості утримання щура у вертикальному положенні, при цьому передні лапи поміщали на горизонтальну поверхню на висоту 10 см. (“поза лектора”). Ви-

значали загальний час утримання тварин у заданій позі в секундах. Також вираженість катаlepsії реєстрували у балах, за шкалою Di Chiara-Morelli: збереження пози 15-29 секунд – 1 бал, 30-59 секунд – 2 бали, 60 та більше секунд – 3 бали [3, 6, 7].

Похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з лабораторним шифром Э-38 суспензували ex tempore у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80", вводили щурам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до введення галоперидолу. В якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі 25 мг/кг маси тіла у вигляді комерційного препарату фірми "EGIS Pharmaceuticals PLC" (Угорщина).

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента [2].

### Результати дослідження та їх обговорення

Галоперидол є типовим нейролептиком, катаlepsогенна дія якого пов'язана з антагоністичним впливом на  $\sigma_1$  – рецептори [13]. Класичний нейролептик викликав розвиток катаlepsії у

100% тварин, що виразно спостерігалася через 30 хв. від початку досліджу. Найбільш значимі прояви катаlepsії відмічаються з 120 хв. до 210 хв. експерименту. (див. рис. 1 і рис. 2).

Введення препарату порівняння іміпраміну попереджало розвиток галоперидолової катаlepsії. Референс-препарат на 90 хв. дослідження зменшував час знаходження тварини у позі "лектора" у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) і вираженість катаlepsії у балах у 1,6 рази у порівнянні з контрольною патологією ( $p < 0,02$ ). Профілактичне застосування іміпраміну на 120 хв. експерименту зменшувало тривалість пози "лектора" у 1,6 ( $p < 0,01$ ) і вираженість її в балах у 1,5 рази порівняно з галоперидоловою катаlepsією ( $p < 0,02$ ). Також після застосування класичного антидепресанта на 150 хв. були вірогідно менш виражені прояви катаlepsії у порівнянні з контрольною групою тварин. Під впливом фармакопрофілактики у наступні терміни спостереження також відмічалась зменшення проявів катаlepsії, однак вони були не вірогідними (див. рис. 1 і рис. 2).

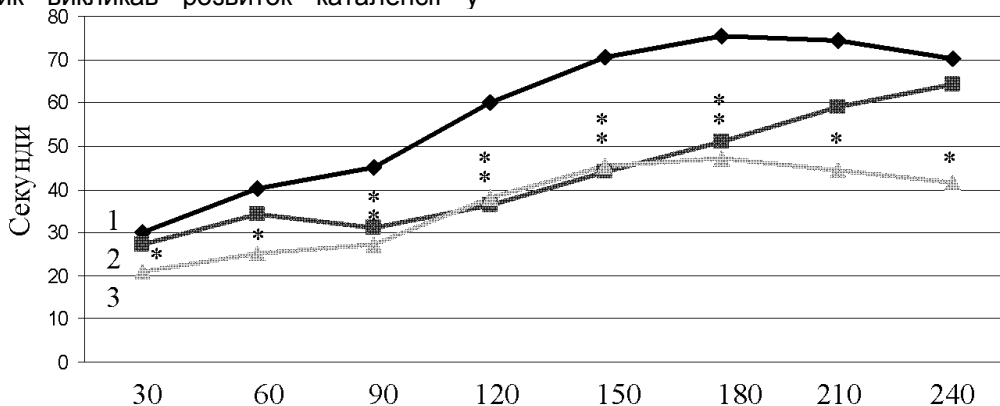


Рис. 1. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на тривалість пози лектора в секундах після уведення галоперидолу (n= 10). По горизонталі – хвилини дослідження. По вертикалі – тривалість пози "лектора".

Примітки: 1 – Галоперидол (контрольна патологія);  
 2 – Іміпрамін + галоперидол;  
 3 – Сполука Э-38 + галоперидол;  
 4 – \* - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією.

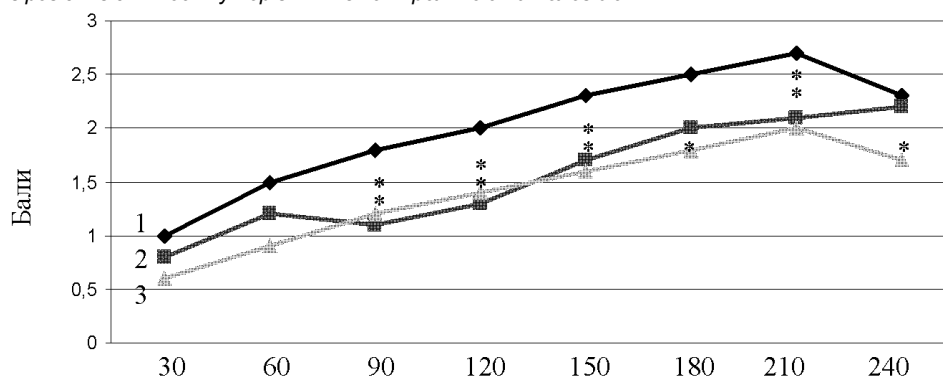


Рис. 2. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на вираженість катаlepsії у балах після уведення галоперидолу (n= 10). По горизонталі – хвилини дослідження. По вертикалі – вираженість катаlepsії.

Примітки: 1 – Галоперидол (контрольна патологія);  
 2 – Іміпрамін + галоперидолу;  
 3 – Сполука Э-38 + галоперидолу;  
 4 – \* - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією.

Профілактичне введення похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з умовною позначкою Э-38 попереджало каталептогенну дію галоперидолу. Сполука на 30 хв. експерименту зменшила час тривалості пози "лектора" у 1,5 рази порівняно з контрольною патологією ( $p < 0,02$ ). Уведення речовини на 60 хв. дослідження сприяло вірогідному зменшенню тривалості і вираженості каталепсії порівняно з галоперидоловою патологією без фармакопрофілактики. (див. рис. 1 і рис. 2).

У два наступні терміни спостереження під впливом похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти зменшувалась тривалість пози "лектора" та вираженість каталепсії в балах у середньому в 1,5 рази порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) (див. рис. 1 і рис. 2). Етиловий ефір вірогідно зменшував прояви галоперидолової каталепсії на 150 та 180 хв. дослідження. При цьому тривалість її в сек. зменшилась у 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) і у 1,6 рази ( $p < 0,005$ ), а вираженість каталепсії в балах у середньому зменшилась у 1,4 рази ( $p < 0,02$ ). У два останні терміни дослідження сполука також вірогідно попереджала розвиток галоперидолової патології у тварин, зменшуючи ригідність скелетних м'язів.

Отримані результати свідчать, що профілактичне введення етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти зменшувало тривалість і вираженість каталепсії, що викликана галоперидолом. При цьому сполука не поступалось референс-препарату іміпраміну. Зменшення тривалості та вираженості каталепсії на фоні введення похідного 2-оксоіндоліну вочевидь вказує на зниження аффінітету дофамінергічних рецепторів стріатуму до дії галоперидолу [9]. Іншим можливим механізмом позитивної дії етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти при каталепсії є безпосереднє підсилення дофамінергічної нейротрансмісії або за рахунок впливу на серотонінергічну систему ЦНС. Слід відзначити, що посилена стимуляція дофамінових рецепторів в ЦНС також може бути обумовлена блокадою моноаміноксидази і збільшенням рівня допаміну у структурах головного мозку. Оскільки у попередніх дослідженнях описана здатність сполуки потенціювати ефекти L-ДОФА [5]. Також наші припущення підтверджують відомості, що біоло-

гічно активні похідні індолів є ендogenousними інгібіторами моноаміноксидази [1].

#### Висновки:

1. Уведення етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти зменшувало тривалість і вираженість галоперидолової каталепсії у щурів.

2. Простий ефір 2-оксоіндоліну у дозі 12 мг/кг за тривалістю дії переважав препарат порівняння іміпрамін.

#### Література

1. Крумероль М. Влияние окисленных индолов на активность моноаминоксидаз митохондрий мозга крысы / М. Крумероль, М-К. Торнейр, А. Кейн [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2002. – Т. 48, №2. – С. 123-129.
2. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В.Я. – СПб.: 2001. – 480 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [Н.В. Літвінова, М.А. Філоненко - Патрушева, С.Б. Французова та ін.]; Під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена. – 2001. – 528 с.
4. Кеннеди С. Ограничения современной терапии антидепрессантами / С. Кеннеди // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 12. – С. 87-93.
5. Луценко Р.В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на ефекти малих доз L-ДОФА / Р.В. Луценко, А.Г. Сидоренко, В.М. Бобирьов // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 70-73.
6. Машковский М.Д. Фармакология антидепрессантов / М.Д. Машковский, Н.И. Андреева, А.И. Полежаева. – М.: Медицина. – 1983. – 240 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [О.Л. Верстакова, Е.В. Арзамасцев, Э.А. Бабаян и др.]; Под ред. Р. У. Хабриева. – [2-е изд.]. – М.: ОАО "Издательство "Медицина". – 2005. – 832 с.
8. Цубанова Н.А. Антидепрессивные vlastивости спіроциклического похідного оксіндоліну / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь, Р.Г. Редькін // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, №1. – С. 56-60.
9. Di Chiara G. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions / G. Di Chiara, M. Morelli, S. Consolo // Trends Neurosci. – 1994. – V. 17. – P. 228-233.
10. Olino T.M. Latent trajectory classes of depressive and anxiety disorders from adolescence to adulthood: descriptions of classes and associations with risk factors / T.M. Olino, D.N. Klein, P.M. Lewinsohn [et al.] // Comprehensive psychiatry. – 2010. – V. 51. – P. 224-235.
11. Mamun A.A. Maternal depression and the quality of marital relationship: a 14-year prospective study / A.A. Mamun, A.M. Clavarino, J.M. Najman [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). – 2009. – V. 18. – P. 2023-2031.
12. Montgomery S.A. A randomized study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder / S.A. Montgomery, A.K. Huusom, J. Bothmer // Neuropsychobiology. – 2004. – V. 50. – P. 57-64.
13. Matsumoto R.R. Correlation between neuroleptic binding to sigma (1) and sigma (2) receptors and acute dystonic reactions / R.R. Matsumoto, B. Pouw // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – V. 401. – P. 155-160.
14. Khan A. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials / A. Khan, A.E. Brodhead, R.L. Kolts [et al.] // Journal of Psychiatric Research. – 2005. – №39. – P. 145-150.

#### Реферат

ЭФФЕКТЫ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-[2-ГИДРОКСИ-2-(2-ОХИ-1,2-ДИГИДРО-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-АЦЕТАМИНО]-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ГАЛОПЕРИДОЛОВОЙ КАТАЛЕПСИИ

Сидоренко А.Г.

Ключевые слова: крысы, этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-охи-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаміно]-масляной кислоты, галоперидоловая каталепсия.

Цель работы – изучить влияние этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-охи-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаміно]-масляной кислоты (Э-38) на каталепсию крыс, вызванную галоперидолом. Эксперименты выполнены на 30 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 150-200 г. Контрольной группе вводили интраперитонеально галоперидол ("Gedeon Richter", Венгрия) в дозе 1 мг/кг. Соединение Э-38 вводили в дозе 12 мг на кг массы тела внутрибрюшинно за 1 час до применения галоперидола. Препаратом сравнения служил имипрамин (25 мг/кг) фирмы "EGIS Pharmaceuticals

PLC" (Венгрия). Классический нейролептик вызывал развитие катаlepsии, которая отмечалась через 30 мин, от начала эксперимента и сохранялась минимум 4 часа. Профилактическое введение имипрамина предупреждало возникновение проявлений катаlepsии с 30 мин. по 150 мин. исследования. Профилактическое применение производного 2-оксоиндолина во все сроки наблюдения достоверно предупреждало развитие катаlepsии у животных. Этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-охо-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетиламино]-масляной кислоты в дозе 12 мг/кг противодействовал депрессивным эффектам галоперидола и по продолжительности действия преобладал над референс-препаратом имипрамино.

### Summary

EFFECTS OF ETHYL ESTER 4-[2-HYDROXY-2-(2-OXO -1,2-DIHYDRO -INDOL-3-YLIDENE)-ACETYLAMINO]-BUTYRIC ACID IN THE PRESENCE OF HALOPERIDOLIC CATALEPSY

Sydorenko A.G.

Key word: rats, ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetyl amino]-butyric acid, haloperidolic catalepsy.

**Introduction.** Nowadays depression is one of the most wide-spread psychiatric diseases. Antidepressants can not solve a problem of adequate treatment of depressive disorders. It determines the urgency of searching new effective substances, which can enrich existing combination of modern antidepressants. Derivatives of 2-oxoindolin are the combination of such substances, that in behavioral models demonstrate neuropsychotropic activity. Marked antidepressive activity produced by derivatives of 2-oxoindolin were detected in out previous researches. It was present in ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetyl amino]-butyric acid, conventional name is E-38.

The aim of the research was to study an influence of ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetyl amino]-butyric acid on catalepsy induced by haloperidol.

**Materials and methods.** Experiments were made on 30 mature Wistar male rats weighted 150-200 g. A group of animals which was injected haloperidol ("Gedeon Richter", Hungary) in the dose of 1 mg/kg intraperitoneally was under the control. The evaluation of catalepsy degree was performed every 30 minutes during 4 hours according to the criteria of catalepsy preservation. Anterior pads of mice were placed upon the horizontal surface in "lecturer pose" 10 about 10 cm upward. The total time of animal's keeping the certain pose in seconds (duration of catalepsy) was detected and measured in grades according to the Di Chiara-Morelli scale: keeping pose for 15-29 seconds meant the 1 grade, for 30-59 seconds meant the 2 grade, for 60 and more seconds meant the 3 grade of catalepsy severity. Such substance as E-38 was slurred ex tempore in water for injections in order to use emulsor, using an emulsor "Tvin -80", it was injected in the dosage of 12 mg/kg of body wt intraperitoneally for 1 hour to the haloperidol administration. A preparation for comparison was served as imipramine (25 mg/kg) of commercial preparation by a firm "EGIS Pharmaceuticals PLC" (Hungary). Processing of given results was made under Msoft Statistika 6.0 using t Student criterion.

**Results.** It is known haloperidol is an antagonist of  $\sigma_1$ -receptors. Classical neuroleptic can be caused by catalepsy development that was in 30 minutes from the beginning of an experiment and was stable approximately 4 hours. Preventive intake of imipramine prevented an occurrence of catalepsy. A preparation of comparison decreased animal's interposition in pose "lector" in 90 min. From the beginning of an investigation preparation decreased animal's interposition " in pose "lector" in 1,5 times ( $p < 0,05$ ) in sec. and intensity of catalepsy in 1,6 times ( $p < 0,02$ ) in grades in holding "lecturer pose" in 120 minutes in sec. in 1,6 ( $p < 0,005$ ) and intensity in grades in 1,5 times ( $p < 0,02$ ) comparatively with control. Classical antidepressant prevented a development of animal's catalepsy in 150 min. of experiment comparatively with an intake of haloperidol. Preventive usage of 2-oxoindolin -3-glyoxylic acid derivatives with note E-38 in 30 min. from the beginning of experiment caused an decrease of catalepsy so the duration of keeping "lecturer pose" in 1,5 times ( $p < 0,02$ ) comparatively with control. An investigation decreased a duration and intensity in 60 min. of catalepsy at average in 1.6 times comparatively with control pathology ( $p < 0,02$ ). E-38 prevented the development of animal's catalepsy for two next terms. Under investigation of this substance in 150 and 180 min. of experiment it was also marked a decrease of manifestation's catalepsy in comparison with control pathology. 2-oxoindolin derivative on difference from reference-preparation in the next terms of observation also decreased cataleptogenic action of haloperidol. Ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetyl amino]-butyric acid in dosage 12 mg/kg counteracted to depressive effects of haloperidol and according to the action's duration predominated over reference-preparation of imipramine.