

(соед. 5) в дозе 10,5 мг/кг снижал частоту хлоридкальциевых, адреналиновых и строфантинowych аритмий, удлиняло латентный период, уменьшало продолжительность аритмий и снижало процент погибших экспериментальных животных. Установлено, что антиаритмическая активность соединения 5 превышает таковую референс-препаратов прокаинамида и аймалина на указанных моделях аритмий, подтверждая, что соединение обладает свойствами антиаритмиков класса 1А и характеризуется наличием значительной терапевтической ширины. Механизм антиаритмического действия данного соединения обусловлен не только блокадой Na^+ каналов проводящей системы миокарда, но также нормализацией содержания катехоламинов и их предшественников в миокарде, вмешательством в активность ферментных систем, участвующих в метаболизме катехоламинов. Соединение 1-бензил-8-морфолинотеобромин, как нетоксичное вещество с антиаритмическими свойствами, может быть перспективным для создания нового высокоэффективного антиаритмического препарата.

Summary

ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF 1, 8-DISUBSTITUTED COMPOUND OF THEOBROMINE

Samura I.B., Grigorieva L.V., Romanenko M.I.

Key words: methylxanthines, adrenaline, arrhythmia, catecholamines, procainamide, aimaline.

The purpose of the study presented was to investigate anti-arrhythmic activity of some new 1, 8-disubstituted compounds of theobromine in modelled adrenaline-induced, strophanthin-induced, and calcium chloride-induced arrhythmias. The results obtained have shown that 1-benzyl-8-morpholinetheobromine (comp. 5) in a therapeutic dose of 10.5 mg/kg is the most effective compound in this series, it decreases the incidence of arrhythmias, prolongs mean latency period (i.e. the interval between injection of arrhythmia-inducing substances and the first extra systoles), reduces the duration of arrhythmia, lessens the percentage of mortality among the test animals. It has been found that the anti-arrhythmic activity of compound 5 exceeds that of the reference preparations procainamide and aimaline in modelled arrhythmias, confirming that the compound possesses properties of antiarrhythmics of class 1A and is characterized by a considerable therapeutic value. The mechanism of antiarrhythmic action of compound 5 is determined not only by the blockade of Na^+ channels of the myocardial conduction system, but also by normalization of catecholamines and their precursors' content in myocardium. The compound 1-benzyl-8-morpholine theobromine as a non-toxic substance with anti-arrhythmic properties may be promising in elaborating novel highly effective anti-arrhythmic drugs.

УДК 615 + 616. 89 – 088. 454 – 092. 9

Сидоренко А.Г., Весніна Л.Е., Микитюк М.В., Рудь М.В., Луценко Р.В.

ВПЛИВ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ НА СИМПТОМИ ДЕПРЕСИВНОПОДІБНОГО СТАНУ У ЩУРІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

У клінічній практиці використовується широкий набір антидепресантів, але постійно йде пошук нових препаратів даної групи. Це обумовлено низькою ефективністю існуючих засобів, великою кількістю побічних реакцій при їх застосуванні та необхідністю диференційованого призначення антидепресантів. Мета роботи: дослідити здатність етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти корегувати поведінку щурів при хронічному помірному стресі. Експерименти виконували на 32 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 180-230 г. Для моделювання депресивноподібних порушень використовували ХПС протягом 8 тижнів, з використанням типових стресорів, що чергуються. Антидепресивну активність сполуки E-38 досліджували у тесті споживання сахарози, тесті надання переваги сахарозі та тесті Порсолта на 4, 6, 8 тижні моделювання ХПС. Профілактично-лікувальне уведення сполуки E-38 у дозі 12 мг/кг все-редину ефективно корегувала показники вживання сахарози і депресивності у тесті «вимушеного плавання» і була ефективнішою за іміпрамін, особливо у останній термін спостереження.

Ключові слова: етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, хронічний помірний стрес, тест споживання сахарози, тест Порсолта.

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

На сьогодні у світі від депресії страждає близько 350 мільйонів людей. Розповсюдженість цієї недуги у країнах Євросоюзу коливається в межах 15-18 %, а захворюваність становить 6-

11%. Подібна ситуація спостерігається і в Україні [9]. У людей працездатного віку депресивні розлади призводять до інвалідизації, при цьому у жінок вони спостерігаються у 2 рази частіше

ніж у чоловіків. Небезпечним ускладненням депресії є суїцидальні наміри та дії. Щорічно близько 800 000 людей помирає в результаті самогубства, а у віці 15-29 років є другою причиною смерті [4,6,10].

У клінічній практиці використовується широкий набір антидепресантів, але при цьому постійно продовжується пошук нових препаратів даної групи. Це пов'язано з низькою ефективністю існуючих засобів, великою кількістю побічних реакцій при їх застосуванні та необхідністю диференційованого призначення антидепресантів [5,7,8,18].

Для вирішення таких проблем виникає потреба в дослідженні нових нетоксичних сполук з антидепресивною активністю і, вочевидь, можливо в перспективі створенні на їх основі нових препаратів. На сьогодні перспективною є група похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксіолової кислоти. За попередніми дослідженнями, найбільш активною сполукою є етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука Е-38) [3, 12]. Тому доцільно вивчити вплив цієї речовини на розвиток депресивноподібного стану, що виникає при хронічному помірному стресі (ХПС).

Мета роботи

Дослідити здатність етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти корегувати поведінку щурів при хронічному помірному стресі.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконані на 32 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 180-230 г, у кожній групі по 8 щурів. Тварини перебували на звичайному харчовому, питному і при 12-годинному світловому режимі. Усі досліди проводили у відповідності до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№3446 – IV 21.02.06), правил Європейської Конвенції щодо захисту

хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [2].

Для моделювання депресивноподібних порушень у щурів використовували ХПС протягом 8 тижнів. Стресорний вплив проводили щоденно, з використанням типових стресорів, що чергуються: зміна циклу день ніч (вдень темно, вночі горить світло); депривація (позбавлення води або їжі на 24 години); нахил клітки на 45⁰ градусів на добу; світло в темний період доби (світло цілодобово); звуки хижаків протягом 8 годин; порожня клітка з водою 3-5 мм 24 години [16,23].

Речовину, що досліджували суспендували ex tempore у фізіологічному розчині, з додаванням емульгатора «Твін-80» (LAUROPAN, Італія) і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг всередину за 1 годину до початку впливу стресорів та кожні 3 доби протягом 8 тижнів моделювання експериментальної патології. Для отримання однорідної стабільної суспензії для внутрішнього застосування використовували таблетовану форму препарату порівняння іміпраміну («Egis Pharmaceuticals PLC», Угорщина) у дозі 25 мг/кг, сполуку попередньо суспендували, використовуючи «Твін-80» (LAUROPAN, Italy).

Антидепресивну активність сполуки Е-38 досліджували у тесті споживання сахарози, тесті надання перевази сахарозі і тесті Порсолта на 4, 6, 8 тижні моделювання ХПС [17,20,21,22].

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

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток ХПС на 4 тижні супроводжувався зменшенням кількості підходів до поїлки у 2,4 рази (p<0,001) і випитої сахарози у 2,1 рази (p<0,001) у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив сполуки Е-38 на споживання сахарози у динаміці моделювання хронічного помірного стресу (n=8, M±m)

Групи тварин	Термін спостереження	Кількість підходів до поїлки	Загальна кількість випитої сахарози, г.	Перевага вжитої сахарози, %
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	початок	7,13±0,52	8,13±0,61	83,2±2,08
ХПС (контрольна патологія)	4 тиждень	3,0±0,27*	3,80±0,38*	58,9±1,79*
	6 тиждень	2,75±0,25*	3,11±0,23*	57,9±1,17*
	8 тиждень	1,88±0,23*	1,91±0,25*	53,0±2,0*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	4 тиждень	5,13±0,35**	5,07±0,36**	70,1±4,40**
	6 тиждень	3,50±0,32	3,86±0,26**	62,7±2,78
	8 тиждень	2,50±0,27	2,37±0,27	56,7±1,62
Сполука Е-38, 12 мг/кг + ХПС	4 тиждень	4,88±0,23**	4,91±0,35**	67,5±2,27**
	6 тиждень	4,50±0,27**#	4,13±0,20**	66,7±2,39**
	8 тиждень	4,38±0,26**#	3,56±0,37**#	63,4±2,66**#

Примітки: 1. * – p<0,05 у порівнянні з контрольною групою; 2. ** – p<0,05 у порівнянні з контрольною патологією; 3. # – p<0,05 у порівнянні з іміпраміном; 4. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2
Вплив сполуки E-38 на показники поведінки щурів у тесті Порсолта в динаміці моделювання хронічного помірнього стресу (n=8, M±m)

Групи тварин	Термін спостереження	Латентний період першої іммобільності, сек	Загальний час іммобільності, сек
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	початок	124,3±12,5	47,8±5,25
ХПС (контрольна патологія)	4 тиждень	84,9±8,14*	98,9±9,97*
	6 тиждень	70,3±7,65*	103,1±8,73*
	8 тиждень	55,5±5,27*	115,1±9,53*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	4 тиждень	115,5±7,65**	73,4±6,47**
	6 тиждень	92,8±6,08**	80,3±5,11**
	8 тиждень	71,5±5,51	105,4±7,03
Сполука E-38, 12 мг/кг + ХПС	4 тиждень	113,1±6,54**	74,1±5,78**
	6 тиждень	97,2±6,44**	78,8±6,73**
	8 тиждень	85,4±4,97**	92,4±7,81

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою; 2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією; 3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном; 4. n – кількість тварин у групі.

У тесті надання переваги сахарозі через 4 тижні від початку моделювання депресивноподібного стану вірогідно зменшувався відсоток випитої води з сахарозою у порівнянні з контрольною групою щурів (табл. 1).

Через 4 тижні після відтворення ХПС спостерігали зміни поведінки у щурів у тесті Порсолта, що виявлялися зменшенням латентного періоду першої іммобільності у 1,5 разу ($p < 0,02$) і збільшенням загального часу іммобільності у 2,1 разу у порівнянні з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) (табл. 2).

На 6 тижні моделювання ХПС спостерігалось вірогідне зменшення кількості підходів до поїлки і випитого розчину сахарози (табл. 1). Також мало місце зменшення відсотку споживання сахарози у порівнянні з контрольною групою. Латентний період першої іммобільності у тесті Порсолта зменшився у 1,8 разу ($p < 0,01$) на тлі збільшення загального часу іммобільності у 2,2 разу порівняно з контрольними щурами ($p < 0,001$) (табл. 2).

Наприкінці 8 тижня моделювання ХПС відмічалось зменшення кількості підходів до поїлки у 3,8 разу ($p < 0,001$) і зменшення кількості випитої сахарози у 4,3 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$). Водночас відсоток споживання сахарози серед загальної кількості рідини зменшився в 1,6 разу. ($p < 0,001$) (табл. 1). У тесті «вимушеного плавання» спостерігалось зменшення латентного періоду першої іммобільності у 2,2 разу та збільшення загального часу іммобільності у 2,4 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$).

ХПС викликав розвиток депресивноподібного стану, що характеризувався розладами поведінки у вигляді зменшення кількісних і якісних показників уживання сахарози та проявами депресивності у тесті Порсолта, які були найбільш виражені через 8 тижнів від початку експерименту.

Через 4 тижні відтворення ХПС введення препарату порівняння іміпраміну збільшувало кількість підходів до поїлки у 1,7 разу ($p < 0,001$), вірогідно збільшувало загальну кількість спожитої сахарози та відсоток спожитої сахарози до загальної кількості випитої рідини порівняно з

таким при контрольній патології без корекції (табл. 1). Застосування іміпраміну у тесті Порсолта збільшувало латентний період першого періоду іммобільності й зменшувало загальний час іммобільності, в середньому, в 1,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з ХПС без корекції (табл. 2).

Через 6 тижнів іміпрамін викликав тенденцію до збільшення кількості підходів до поїлки і сприяв зростанню кількості випитого цукру в 1,2 разу порівняно з ХПС без корекції ($p < 0,05$) (табл. 1). У тесті «вимушеного плавання» препарат порівняння збільшував латентний період іммобільності та зменшував загальний час іммобільності, в середньому у 1,3 разу порівняно з відповідним терміном контрольної патології ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наприкінці 8 тижня референс-препарат вірогідно не змінював поведінку тварин у тесті споживання сахарози, тесті віддання переваги сахарозі та у тесті «вимушеного плавання» у порівнянні з ХПС без корекції.

Профілактично-лікувальне застосування етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою E-38 на 4 тижні моделювання ХПС ефективно корегувало поведінкові реакції щурів. У цей період вплив сполуки характеризувався збільшенням кількості підходів до поїлки з сахарозою у 1,6 разу ($p < 0,001$) і збільшенням кількості випитої сахарози у 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією без корекції (табл. 1). Речовина, що досліджується, вірогідно сприяла перевазі вживання саме розчину сахарози серед води. Також сполука E-38 у тесті Порсолта пролонгувала час початку першого періоду іммобільності та зменшувала загальний час періоду іммобільності у 1,3 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наприкінці 6 тижня внаслідок дії сполуки E-38 при ХПС кількість підходів до поїлки збільшилась у 1,6 разу порівняно з тваринами без корекції ($p < 0,001$) і у 1,3 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,01$). При цьому на тлі введення досліджуваної речовини вірогідно збільшувалась кількість випитої сахарози та відмічалась перевага у вживанні сахарози порівняно з контрольною патоло-

гією (табл. 1). Похідне 2-оксоіндоліну у тесті Порсолта збільшувало тривалість латентного періоду настання першої іммобільності в 1,4 разу ($p < 0,02$) та зменшувало загальний час іммобільності в 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно ХПС (табл. 2).

У заключний термін дослідження речовина Е-38 збільшувала кількість підходів до поїлки у 2,4 разу у порівнянні з показником при контрольній патології ($p < 0,001$) і у 1,7 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$). За цих умов кількість випитої сахарози збільшилась у 1,9 разу за аналогічний показник при ХПС ($p < 0,01$) і у 1,5 разу порівняно з уведенням референс-препарату ($p < 0,05$). Під впливом сполуки Е-38 відмічалась вірогідна перевага у вживанні саме сахарози. У тесті Порсолта через 8 тижнів від початку експерименту сполука Е-38 пролонгувала латентний період настання першого періоду нерухомості у 1,5 разу порівняно з відповідним терміном при ХПС без корекції ($p < 0,002$) (табл. 2).

Профілактично-лікувальне застосування етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти ефективно корегувало показники вживання сахарози. За активністю сполука Е-38 не поступалась референс-препарату іміпраміну і підтримувала показники експериментальних тварин на рівні контрольної групи протягом усього періоду спостереження. Також речовина Е-38 у тесті «вимушеного плавання» збільшувала тривалість латентного періоду настання першої іммобільності на 4, 6 і 8 тижнях експерименту, а загальний час іммобільності зменшувала на 4 і 6 тижнях моделювання ХПС. За ефективністю переважала іміпрамін у кінці змодельованої патології.

За даними літератури при ХПС низький показник вживання сахарози та відсутність надання переваги вживанню сахарози, вочевидь асоційовані з явищами ангедонії (відмова від задоволення), як однієї з провідних ознак депресії [13]. Смакова чутливість (раніше вважалась сталим параметром) може коливатися при змінах настрою [13]. Зменшення кількості вживання сахарози свідчить про розвиток аверсії (або про зниження чутливості до запаху і смаку сахарози). Схожі симптоми спостерігаються у людей хворих на депресію, оскільки у хворих можуть пригнічуватись або порушуватись процеси сприйняття запаху і смаку [19]. Тому корекція симптомів ангедонії і розладів поведінки свідчить про потенційно високу ефективність сполуки, що досліджується при експериментальному депресивно-подібному стані.

Слід відзначити, що аналогічні антиангедонічні властивості виявляють й інші антидепресанти [1, 11], а у тесті Порсолта фармакологічну активність проявляють переважна більшість сучасних антидепресантів, зокрема трициклічні антидепресанти, інгібітори моноаміноксидази, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і антидепресанти з атипичним механізмом дії [14, 15].

Висновки

1. ХПС (8 тижнів) призводить до розладів поведінки (зменшення кількісних і якісних показників уживання сахарози та проявами депресивності у тесті Порсолта).

2. Сполука Е-38 (12 мг/кг) при ХПС корегувала показники вживання сахарози і поведінку щурів у тесті «вимушеного плавання» і була ефективнішою за іміпрамін.

Література

1. Виноградова Е. П. Активная стратегия поведения как фактор риска депрессивноподобных нарушений после хронического умеренного стресса / Е. П. Виноградова, В. В. Немец, Д. А. Жуков // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – Т. 63, № 5. – С. 589–596.
2. Добреля Н. В. Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин / Н. В. Добреля, Л. В. Бойцова, І. В. Данова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – Т. 2 (43). – С. 95–100.
3. Луценко Р. В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюкоксилової 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.
4. Мазаева Н. А. Суицидальная активность подростков (по данных зарубежных публикаций) / Н. А. Мазаева // Психиатрия и психофармако-терапевти. – 2016. – № 18 (1). – С. 11–19.
5. Марута Н. О. Клініко-психологічні особливості хворих на депресію з різним рівнем медикаментозного комплаєнсу (діагностика і корекція) / Н. О. Марута, Д. О. Жупанова // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 1 (86). – С. 5–11.
6. Марута Н. О. Суїцидальна поведінка у хворих на тривожні розлади (клініко-психопатологічна характеристика та принципи профілактики) / Н. О. Марута, Ю. В. Ніканорова // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 2 (79). – С. 10–15.
7. Рахман Л. В. Взаємозв'язок провідної клініко-психопатологічної симптоматики та особливостей копінг-поведінки у хворих на терапевтично резистентні депресії / Л. В. Рахман, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 2 (83). – С. 91–94.
8. Рахман Л. В. Концептуальні чинники розвитку та принципи лікування терапевтично резистентних депресій / Л. В. Рахман // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 1 (86). – С. 104–110.
9. Рахман Л. В. Порівняльний аналіз ефективності селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в комплексному лікуванні терапевтично резистентних депресій / Л. В. Рахман // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 1 (26). – С. 128–131.
10. Решетовська Н. Є. Медико-соціальний прогноз депресії у підлітків / Н. Є. Решетовська // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 1 (86). – С. 79–81.
11. Саркисова К. Ю. Влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на симптомы депрессивно-подобного поведения у крыс линии wistar/kj / К. Ю. Саркисова, А. А. Фоломкина // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2010. – № 1. – С. 98–108.
12. Сидоренко А. Г. Антидепрессивная активность похідних 2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти / А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Вісник Вінницького Національного медичного університету. – 2011. – Т. 15 (1). – С. 41–44.
13. Bondar N. P. Anhedonia in the shadow of chronic social defeat stress, or when the experimental context matters / N. P. Bondar, I. L. Kovalenko, D. F. Avgustinovich [et al.] // The Open Behavioral Science Journal. – 2009. – № 3. – P. 17–27.
14. Sai V. D. Antidepressant activity of hydro-alcoholic extract of fruits of momordica cymbalaria hook. f in animal models / V. D. Sai, J. Vishwanath, S. BM. Vrushabendra [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical sciences. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 158–162.
15. Machado D. G. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from Rosmarinus officinalis L. in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system / D. G. Machado, V. B. Neis, G. O. Balen [et al.] // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2012. – Vol. 103, № 2. – P. 204–211.
16. Gronli J. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats / J. Gronli, R. Murison, B. Bjorvatn [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2004. – Vol. 150, №1/2. – P. 139–147.
17. Dhingra D. Behavioral and biochemical evidences for antidepressant-like activity of palmatine in mice subjected to chronic unpredictable mild stress / D. Dhingra, A. Bhankher // Pharmacological Reports. – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 1–9.

18. Kasper S. Treatment-resistant depression: a challenge for future research / S. Kasper // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 131–133.
19. Lombion-Pouthier S. Odor perception in patients with mood disorders / S. Lombion-Pouthier, P. Vandael, S. Nezelof [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2006. – Vol. 90 (2/3). – P. 187–191.
20. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le. Pinchon, M. Jalfre // *Nature*. – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.
21. Porsolt R. D. Psychotropic screening procedures / R. D. Porsolt, R. A. McArthur, A. Lenegre // *Methods in Behavioral Pharmacology* / ed. F. van Haaren. – New York : Elsevier. – 1993. – P. 23–51.
22. Jung Y.-H. Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression and anxiety in mice / Y.-H. Jung, S. Hong, S.-X. Ma [et al.] // *Biomol. Ther. (Seoul)*. – 2014. – № 22 (5). – P. 453–459.
23. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS / P. Willner // *Neuropsychobiology*. – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 90–110.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-[2-ГИДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-АЦЕТАМИНО]-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА СИМПТОМЫ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС

Сидоренко А.Г., Веснина Л.Е., Микитюк М.В., Рудь М.В., Луценко Р.В.

Ключевые слова: этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамин]-масляной кислоты, хронический умеренный стресс, тест потребления сахарозы, тест Порсолта.

В клинической практике используется широкий набор антидепрессантов, но постоянно идет поиск новых препаратов данной группы. Это обусловлено низкой эффективностью существующих средств, большим количеством побочных реакций при их применении и необходимостью дифференцированного назначения антидепрессантов. Цель работы: исследовать способность этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамин]-масляной кислоты корректировать поведение крыс при хроническом умеренном стрессе. Эксперименты проводили на 32 белых половозрелых крысах линии Wistar массой 180-230 г. Для моделирования депрессивноподобных нарушений использовали ХПС в течение 8 недель, с использованием типичных стрессоров, которые чередуются. Антидепрессивную активность соединения Э-38 исследовали в тесте потребления сахарозы, тесте предпочтения сахарозы и тесте Порсолта на 4, 6, 8 недели моделирования ХПС. Профилактически-лечебное введение соединения Э-38 в дозе 12 мг/кг внутрь эффективно корректировало показатели употребления сахарозы и депрессивности в тесте «вынужденного плавания» и было эффективнее за имипрамин, особенно в последний срок наблюдения.

Summary

EFFECT OF 4-[2-HYDROXY-2- (2-OXO-1,2-DIHYDRO-INDOL-3-ILIDENE) -ACETAMINO]-BUTYRIC ACID ETHYL ETHER ON SYMPTOMS OF DEPRESSIVE STATE IN RATS

Sydorenko A.G., Vesnina L.E., Mikityuk M.V., Rud M.V., Lutsenko R.V.

Key words: 4- [2-hydroxy-2- (2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene) -acetamino] butyric acid ethyl ester, chronic moderate stress, sucrose consumption test, Porsolt test.

A wide range of antidepressants is available and used in clinical practice, nevertheless there is a continuing search for new drugs of this group. This is due to the low effectiveness of existing medicines, numerous adverse reactions they may produce, and the necessity of differentiated prescription of antidepressants. Objectives: To investigate the ability of 4- [2-hydroxy-2- (2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene) -acetamino] butyric acid ethyl ester to correct the behaviour of rats with chronic moderate stress. The experiments were performed on 32 white mature rats of the Wistar line weighing 180-230 g. To simulate depressive-like disorders, CPV was used for 8 weeks, along with typical stressors that alternated. The antidepressant activity of E-38 compound was investigated in the sucrose consumption test, sucrose preference test, and Porsolt test at the 4th, 6th, 8th weeks of the chronic moderate stress simulation. The prophylactic and therapeutic administration of E-38 compound in a dose of 12 mg / kg orally effectively corrected the indices of sucrose and depressive state in the "forced swimming" test and was more effective than imipramine, especially during the last observation period.