

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

Н. А. ЦУБАНОВА

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ ТА ВІТА-МЕЛАТОНІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

*Наведено порівняльний аналіз впливу 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] та препарату порівняння віта-мелатоніну на показники функціональної активності центральної нервової системи за тестом «відкрите поле». Встановлено переваги досліджуваної сполуки, над віта-мелатоніном. Нова сполука активує локомоторну та дослідницьку активність, та не збільшує рівень емоційності та вегетативних реакцій.*

*Ключові слова:* спіроциклічне похідне оксіндолу, віта-мелатонін, функціональні показники ЦНС.

### ВСТУП

Перспективним напрямом сучасної медицини є застосування препаратів мелатоніну. Мелатонін – головний координатор біологічних ритмів, але як і інші біогенні аміни має нейротрансмітерні функції – забезпечує збудливість постсинаптичних мембран і бере участь у проведенні нервового імпульсу. Мелатонін виявляє потужні антирадикальні, антигіпоксичні та мембранопротекторні властивості. У наукових дослідженнях останнього десятиріччя доведена активність мелатоніну у лікуванні деяких груп онкологічних хворих [4, 5, 6]. Особливістю фармакологічного профілю мелатоніну є добова залежність від освітлення. У дорослої людини за добу синтезується 30 мкг мелатоніну, його концентрація у сироватці крові уночі у 30 разів більша, за денний вміст, максимум активності мелатоніна реєструють о другій годині доби. Встановлено, що антиоксидантний, антигіпоксичний та інші ефекти мелатоніну знижуються у денний період у 2-4 рази відносно неосвітленого періоду доби [7].

На сьогоднішній день рекомендованим показанням для призначення препаратів мелатоніну є профілактика та лікування розладів циркадного ритму «сон-неспанья» та порушення сну, а також застосування для підвищення розумової та фізичної працездатності, полегшення стресо-

вих реакцій та депресивних станів. Тобто показання для застосування препаратів мелатоніну, вийшли за межі хронофармакологічного напрямку терапії і охоплюють когорту хворих із розладами психо-емоційної сфери [8].

Висока ефективність мелатоніну поряд із широким терапевтичним індексом, незначною кількістю виникнення побічних реакцій роблять його привабливим для фармакотерапії багатьох захворювань, але значним обмеженням у призначенні препарату є особливості його фармакокінетичного профілю (швидка інактивація при освітленні). Вищезазначене обумовило актуальність пошуку мелатоніноподібних лікарських засобів, ефективність яких не буде зазнавати значних змін від добових біоритмів. Вченими НФаУ було синтезовано нову комбінаторну бібліотеку сполук, структурних аналогів мелатоніну - спіроциклічних похідних оксіндолу. На кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету к.фарм.н. Редькіним Р.Г. під керівництвом проф. Шемчука Л.А. синтезовано ряд оригінальних сполук спіроциклічних похідних оксіндолу, серед яких визначено лідера за антигіпоксичною дією – 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], під шифром сполука 77 [3]. У попередніх дослідженнях встановлено її значну антидепресивну та анксиолітичну активність [2].

Мета даної роботи – провести порівняльний аналіз впливу на показники центральної нервової системи спіроциклічного похідного оксіндолу та віта-мелатоніну.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою вивчення дозозалежного впливу сполуки 77 та препарату порівняння – за хімічною будовою ядра молекули – віта-мелатоніну, проводили тест «відкритого поля» для мишей-самців, за допомогою якого вивчали локомоторну активність, дослідницьку поведінку та вегетативний супровід емоційних реакцій [1]. Критерієм оцінки була кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, заглядання в отвори, фекальних болюсів, уринацій та епізодів грумінгу за 5 хвилин спостереження. Тварини були розподілені на наступні групи: інтактний контроль (n=10); введення сполуки 77 у дозі 0,5 мг/кг (n=10), введення сполуки 77 у дозі 5 мг/кг; введення препарату порівняння віта-мелатоніну у дозі 0,5 мг/кг; введення віта-мелатоніну у дозі 5 мг/кг. Сполуку 77 та віта-мелатонін вводили протягом 3-ох діб в останній раз за 40 хвилин до експерименту. Для статистичної обробки використовували t-критерій Ст'юдента за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження наведено у табл., додатковий аналіз сумаційної локомоторно-дослідницької активності та вегетативних реакцій приведено на рис. 1-2.

Введення сполуки 77 у дозі 0,5 мг/кг не чинить суттєвого впливу на досліджувані показ-

ники стану центральної нервової системи які залишаються у межах фізіологічної норми. Можна відзначити лише незначну тенденцію до збільшення у тварин сумаційної локомоторно-дослідницької активності та незначне зниження вегетативних реакцій (рис. 1-2).

За результатами проведеного дослідження встановлено, що введення сполуки 77 у дозі 5 мг/кг, протягом трьох діб, позитивно впливає на функціональні показники центральної нервової системи (табл.).

Досліджувана сполука вірогідно збільшує рухову активність тварин за показником перетнутих квадратів (62,3±2,93 проти 49,8±3,36 у групи інтактного контролю), також цей показник у середньому на 18 % перевищує активність тварин, що отримували віта мелатонін у двох дозах 0,5 мг/кг та 5 мг/кг (50,7±2,76 та 52,1±2,75 відповідно).

Більш виражені відмінності, щодо активації локомоторно-пошукової діяльності тварин, під впливом сполуки 77 у дозі 5 мг/кг, виявляються за усукупненим показником (рис. 1). Необхідно відзначити, що емоційний фон тварин не зазнає суттєвих змін за умов введення сполуки 77 у дозі 5 мг/кг.

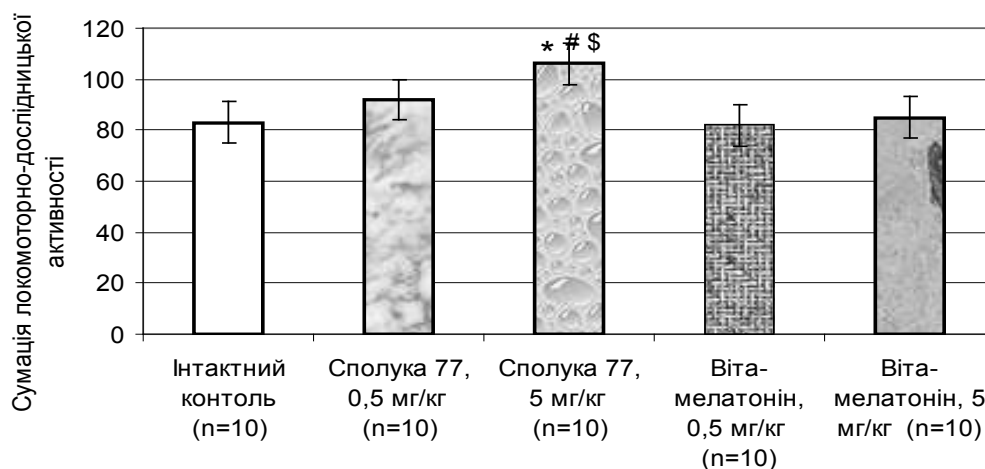
Позитивною характеристикою нової сполуки є вірогідне зниження вегетативних реакцій (на 56 % при введенні сполуки 77 у дозі 0,5 мг/кг та на 75 % у дозі 5 мг/кг (p<0,05) відносно інтактного контролю) тобто поряд зі збільшенням рухової та дослідницької активності зменшуються рівень тривожності у дослідних тварин.

Таблиця 1

### ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНОЇ СПОЛУКИ 77 ТА ВІТА-МЕЛАТОНІНУ НА ПОКАЗНИКИ ТЕСТУ «ВІДКРИТОГО ПОЛЯ» У МИШЕЙ ЗА УМОВ ТРЬОХКРАТНОГО ВВЕДЕННЯ (N=10)

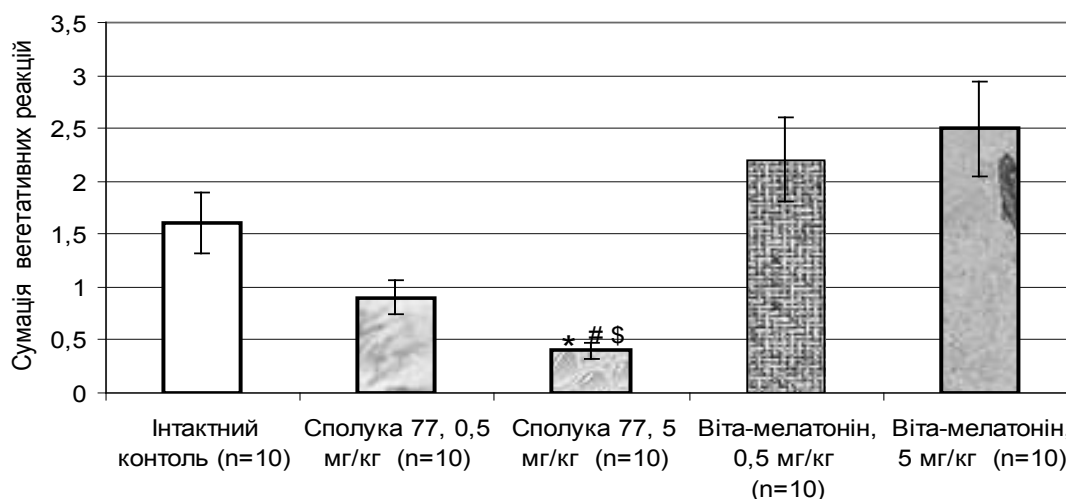
№	Група	Показники (за 5 хв)					
		Кількість перетнутих квадратів	Сійки	Обстеження отворів	Грумінг (емоційна реакція)	Болюси	Уринації
1	Інтактний контроль	49,8±3,36	12,0±1,21	21,4±6,88	0,90±0,27 (0÷2)	1,20±0,44 (0÷4)	0,40±0,16 (0÷1)
2	Сполука 77, 0,5 мг/кг	55,5±2,99	15,0±1,82	21,6±1,94	0,90±0,23 (0÷2)	0,50±0,17 (0÷1)	0,40±0,15 (0÷1)
3	Сполука 77, 5 мг/кг	62,3±2,93 * #	16,6±1,35*	27,6±2,27	0,70±0,21 #	0,30±0,15 (0÷1)	0,10±0,10 #
4	Віта-мелатонін 0,5 мг/кг	50,7±2,76	13,7±1,71	18,8±2,31	1,60±0,31 (0÷4)	1,50±0,41 (0÷3)	0,70±0,15 (0÷1)
5	Віта-мелатонін 5 мг/кг	52,1±2,75	13,2±1,36	20,0±2,46	1,80±0,29 * (1÷4)	1,70±0,43 (0÷4)	0,80±0,20 (0÷2)

Примітки: \* – достовірні відмінності до інтактного контролю, p<0,05; # – достовірні відмінності до віта-мелатоніну в дозі 0,5 мг/кг, p<0,05; # – достовірні відмінності до віта-мелатоніну в дозі 5 мг/кг, p<0,05.



Примітки: \* достовірні відмінності до інтактного контролю,  $p < 0,05$ ; # достовірні відмінності до віта-мелатоніну в дозі 0,5 мг/кг,  $p < 0,05$ ; \$ достовірні відмінності до віта-мелатоніну в дозі 5 мг/кг,  $p < 0,05$ .

**Рис. 1.** Усукупнений показник локомоторно-дослідницької активності мишей під впливом сполуки 77 та віта-мелатоніну у тесті «відкрите поле»



Примітки: \* достовірні відмінності до інтактного контролю,  $p < 0,05$ ; # достовірні відмінності до віта-мелатоніну в дозі 0,5 мг/кг,  $p < 0,05$ ; \$ достовірні відмінності до віта-мелатоніну в дозі 5 мг/кг,  $p < 0,05$ .

**Рис. 2.** Усукупнений показник вегетативних реакцій мишей під впливом сполуки 77 та віта-мелатоніну у тесті «відкрите поле»

Віта-мелатонін у дозах 0,5 мг/кг та 5 мг/кг практично не впливає на рухову активність та дослідницьку поведінку тварин (табл. 1, рис. 1), але з боку психо-емоційної сфери встановлені деякі негативні реакції введення віта-мелатоніну у дозі 5 мг/кг збільшує кількість актів грумінгу в 2 рази відносно групи інтактного контролю (табл. 1). Це підтверджується даними літератури, щодо можливості підвищеної збудливості, агресивності, занепокоєння, як проявів побічної дії, під час прийому препарату. Збільшення рівня

тривожності також верифіковане за збільшенням вегетативного компонента функціонування нервової системи під час прийому препарату (рис. 2).

### ВИСНОВКИ

За результатами проведеного порівняльного аналізу впливу на показники ЦНС за тестом «відкритого поля» встановлено, що 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], на відміну від віта-мелатоніну збільшує показники локомоторно-

дослідницької активності, та зменшує рівень вегетативних реакцій.

Таким чином, встановлені переваги нової сполуки, структурного аналогу мелатоніну, за впливом на показники функціональної активності ЦЕС у тесті «відкрите поле».

#### ПЕРЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / М. : ИИА «Ремедиум». – 2000. – С. 121-124.
2. Цубанова Н.А., Дослідження антидепресивної та анксиолітичної дії спіроциклічного похідного оксіндола / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь // Вісник фармації. – 2011. – № 1(65) – С. 77-80.
3. Цубанова Н. А. Скринінгові дослідження антигіпоксичної дії спіроциклічних 2-оксіндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4*n*-пірану / Н. А. Цубанова // Клінічна фармація. – 2009. – Т.13. – №. 2. – С. 62-64.
4. Ciosek J. Function of the hypothalamo-neurohypophysial system in rats with myocardial infarction is modified by melatonin/[Ciosek J., Drobnik J.]// Pharmacol Rep. 2012.- Vol. 64(6).-P.1442-1454.
5. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells / Lv D., Cui P.L., Yao S.W., Xu Y.Q. [et al.] // Chin J Cancer Res. – 2012 – Vol. 24(4). – P. 310-316.
6. Melatonin prevents human pancreatic carcinoma cell PANC-1-induced human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration by inhibiting vascular endothelial growth factor expression / Cui P., Yu M., Peng X., Dong L., [et al.]. // J Pineal Res. – 2012. – Vol. 52(2). – P. 236-243.
7. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety / Wade A.G., Ford I., Crawford G., McConnachie A. [et al.] // BMC Med. – 2010. – Vol. 16. – P. 8-51.
8. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment / Cardinali D.P., Vigo D.E., Olivar N., Vidal M.F. [et al.] // Am J Neurodegener Dis. -2012.- Vol. 1(3).-P.280-291.

#### УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

Н.А. Цубанова

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА И ВИТА-МЕЛАТОНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Приведен сравнительный анализ влияния 4,3'-спиро[(2-амино-3-циано-4,5-дигидропирано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндола] и вита-мелатонина на показатели функциональной активности ЦНС по тесту «открытое поле». Установлено преимущество изучаемого соединения перед вита-мелатонином. Новое вещество активизирует локомоторную и исследовательскую активности и не увеличивает уровень эмоциональности и вегетативных реакций.

**Ключевые слова:** спіроцикліческое производное оксіндола, вита-мелатонин, функциональные показатели ЦНС.

#### UDK 616-005.4: 615.217.34:547.756

N.A. Tsubanova

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF INFLUENCE SPIROCYCLIC DERIVATIVES OF OXINDOLE AND VITA-MELATONIN ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM

The article deals with the comparative analysis of the influence and vita-melatonin on indicators of functional activity of the central nervous system by the test «open field». It has been established the compounds under study exceeds activity vita-melatonin. The new compound activates the motion and exploratory activity and does not increase the level of emotion and autonomic responses.

**Key words:** spirocyclic oxindole derivative, vita-melatonin, functional indicators of central nervous system

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, Площа Повстання, 17  
E-mail: tsubanova@rambler.ru

Надійшла до редакції:  
25.02.2013