

Вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на фази пам'яті

І.М.Подольський, С.Ю.Штриголь, І.С.Гриценко

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Досліджено вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на фази пам'яті за допомогою тесту умовного рефлексу пасивного уникнення. Показано, що 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он в дозі 100 мг/кг значною мірою впливає на II та III фази пам'яті, перевершуючи референт-препарат пірацетам. В основі такої дії досліджуваної сполуки на довгострокові механізми пам'яті може лежати ймовірна взаємодія його метаболітів (похідних кінуренової кислоти) з NMDA-рецепторами, які відіграють важливу роль у довгостроковому потенціюванні.

Ключові слова: 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, антиамнестична активність, фази пам'яті, умовний рефлекс пасивного уникнення.

ВСТУП

У сучасному світі проблема психічного здоров'я населення планети має стійку тенденцію до загострення [11]. Особливе місце в структурі психічних захворювань займають депресивні розлади, що можуть виникати як первинна патологія, так і в якості коморбідного стану при різних тяжких захворюваннях [9]. За даними ВООЗ, близько 350 млн людей у світі страждають на зазначені розлади, а розповсюдженість складає від 3% в Японії до 16,9% у США (більшість розвинених країн мають показник від 8% до 12% населення) [11]. Провідну роль у лікуванні депресій відіграють препарати з групи антидепресантів, що дозволяють при своєчасному призначенні ефективно контролювати хворобу [10]. Одним із сут-

тєвих недоліків препаратів антидепресивної дії є негативний вплив на когнітивно-мнестичні функції, які і так значно погіршуються під час депресивного епізоду. Особливо це стосується трициклічних антидепресантів. Для сучасних груп препаратів, таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), норадреналіну та серотоніну (SNRIs), норадреналіну та дофаміну (NDRIs) та ін., питання остаточно не вирішено, але за основу покладені кореляційні зв'язки між антихолінергічними властивостями лікарського засобу і його впливом на когнітивно-мнестичні функції [8].

Отже, при дослідженні нових субстанцій антидепресивної дії слід звертати увагу на їх мнестропні властивості, оскільки застосування в медичній практиці препаратів полівекторної дії дозволить підвищити ефективність лікування депресивних станів.

Перспективною сполукою в аспекті створення нового антидепресивного засобу з ноотропними властивостями зарекомендував себе 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он (3-AMQ) (рис. 1), який був синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету. Результати попередніх досліджень 3-AMQ дозволяють говорити про наявність у досліджуваної сполуки в дозі 100 мг/кг антидепресивної дії, яка поєднується з антиамнестичною, антигіпоксичною, актопротекторною та алкопротекторною активністю, що, ймовірно, пов'язано із впливом зазначеної сполуки на обмін церебральних моноамінів [1, 2, 3, 6].

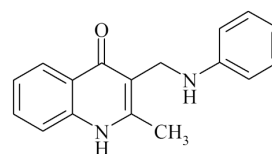


Рис. 1. Структурна формула 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону.

Обов'язковим етапом дослідження сполук з ноотропною (мнемотропною) дією є вивчення їх впливу на окремі фази пам'яті (формування пам'ятного сліду, консолідація, репродукція), що сприяє кращому розумінню механізму антиамнестичної дії, оскільки кожна із фаз забезпечується великою кількістю сигнальних молекул у різноманітних нейрофізіологічних процесах [7].

Метою роботи було дослідити вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламіно-метилхінолін-4-ону на фази пам'яті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вплив 3-AMQ на фази пам'яті вивчали на 77 самцях білих мишей на моделі антероградної амнезії, що викликана введенням скополаміну (1,5 мг/кг), у тесті умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) [4]. Дослідження проведені з дотриманням вимог «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами», схвалених Національним конгресом з біоетики (20.09.2004 р., Київ, Україна) й узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.). Під час проведення експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію.

При дослідженні впливу 3-AMQ на I фазу пам'яті (введення та первинна обробка інформації) був застосований режим профілактичного введення в дозі 100 мг/кг внутрішньошлун-

ково протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Останнє введення здійснювалось за 40-50 хв. до процедури навчання тварин.

Тварин розміщували на освітленій платформі приладу та реєстрували латентний період входу до темної камери, де їх піддавали дозованому електробольовому подразненню через електродну підлогу. Збереження рефлексу перевіряли через 24 год. за латентним періодом входу до «небезпечної» темної камери. Тварини, у яких цей показник становив понад 180 с, вважалися такими, що досягли критерію навченості.

Для з'ясування впливу на II та III фази пам'яті 3-AMQ вводили одноразово в дозі 100 мг/кг одразу після процедури навчання (вплив на II фазу пам'яті – консолідацію пам'ятного сліду) та за 30-40 хв. перед відтворенням УРПУ через 24 год. (вплив на III фазу – репродукцію інформації).

Референс-препаратом служив пірацетам, який вводили в дозі 200 мг/кг внутрішньошлунково у вигляді водного розчину в тих самих режимах, що і досліджувану сполуку. Група інтактних тварин та група контролю амнезії отримували відповідний об'єм дистильованої води.

Антиамнестичну активність розраховували за наступною формулою:

$$AA = [(\Delta ЛП_{д} - \Delta ЛП_{ск}) / (\Delta ЛП_{ик} - \Delta ЛП_{ск})] * 100\%$$

де AA – антиамнестична активність, $\Delta ЛП_{ск}$ і $\Delta ЛП_{д}$ – середній приріст латентного періоду у тварин, яким вводили відповідно тільки скополамін і скополамін на тлі досліджуваної сполуки, $\Delta ЛП_{ик}$ – середній приріст латентного періоду у тварин групи інтактного контролю.

ТАБЛИЦЯ 1
Вплив 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону (100 мг/кг) та пірацетаму (200 мг/кг) на фази пам'яті тварин за тестом УРПУ

Група тварин	Час входу до темної камери, с		Δ	Кількість тварин, що досягли критерію навченості, абс. / %	Антиамнестична активність, %	
	вихідний	через 24 год				
Інтактний контроль, n=8	18,0±2,5	154,6±14,8	136,6±13,9***	5 / 62,5 **	–	
Контроль амнезії, n=21	23,9±3,9	52,6±9,8	28,7±9,9	1 / 4,8	–	
I фаза	3-AMQ 100 мг/кг, n=9	30,8±7,3	69,6±15,4	38,8±11,9	1 / 11,1	9,4
	Пірацетам, 200 мг/кг, n=7	70,0±20,4	142,3±23,3	72,3±21,2	4 / 57,1 **	40,4
II фаза	3-AMQ 100 мг/кг, n=8	27,6±5,0	109,9±22,4	82,3±18,5*	3 / 37,5 #	49,7
	Пірацетам, 200 мг/кг, n=7	60,4±17,6	118,9±20,0	58,4±24,4	2 / 28,6	27,5
III фаза	3-AMQ 100 мг/кг, n=9	32,7±7,1	131,7±21,7	99,0±21,0**	5 / 55,6 **	65,1
	Пірацетам, 200 мг/кг, n=8	45,3±12,4	87,4±27,4	42,1±22,7	3 / 37,5 #	12,4

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ за t-критерієм Стьюдента відносно групи контролю амнезії; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ за кутовим перетворенням Фішера відносно групи контролю амнезії.

Результати статистично обробляли за t-критерієм Стьюдента та кутовим перетворенням Фішера [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз експериментальних даних свідчить, що латентний період мишей групи контролю амнезії через 24 год. подовжився в середньому в 2 рази, але тільки 1 (4,8%) тварина зберегла інформацію про небезпеку, яка очікує на неї в темній камері, та досягла критерію навченості, тобто в цій групі спостерігалась виражена амнезія (табл. 1).

У групі інтактного контролю через 24 год. середній латентний період входу до темної камери збільшився у 8,6 рази, тобто сформувався УРПУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 180 с, становила 62,5%, а приріст латентного періоду (Δ) вірогідно збільшився майже в 4,8 рази порівняно з групою контролю амнезії.

При дослідженні впливу на І фазу пам'яті показники для 3-АМQ майже не відрізнялись від групи контролю амнезії. Пірацетам за впливом на фазу первинного формування пам'ятного сліду забезпечував невірогідний, але суттєвий приріст латентного періоду входу до темної камери — у 2,5 рази. Крім того, у групі тварин, що отримували пірацетам, 4 із 7 мишей (57,1%, $p < 0,01$) досягли критерію навченості.

Привертають увагу результати, отримані для 3-АМQ при дослідженні впливу на II і особливо на III фази пам'яті. Тварини, яким вводили 3-АМQ одразу після процедури навчання, через 24 год. мали суттєвий приріст латентного періоду (майже в 2,9 рази більше порівняно з контролем амнезії), до того ж 37,5% тварин ($p < 0,05$) повністю зберегли пам'ятний слід. Найбільш суттєво 3-АМQ впливав на фазу репродукції — і приріст латентного періоду входу до темної камери, і кількість тварин, що досягли критерію навченості, вірогідно не відрізнялись від показників групи інтактного контролю, яка не піддавалась амнезувальному впливу скополаміну.

Пірацетам вірогідно не впливав на фазу консолідації пам'ятного сліду, але привертають увагу результати для фази репродукції — при незначному прирості латентного періоду (не більше 1,5 рази порівняно з контролем амнезії) 37,5% тварин досягли критерію навченості.

Таким чином, проведено дослідження виявило, що 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он в дозі 100 мг/кг значною мірою впливає

на II та III фази пам'яті, притому що майже не працює на етапі формування пам'ятного відбитку. В основі такої дії 3-АМQ на довгострокові механізми пам'яті може лежати ймовірна взаємодія його метаболітів (а саме похідних кінуренової кислоти) з NMDA-рецепторами, які відіграють важливу роль у довгостроковому потенціюванні (*long-term potentiation, LTP*) [7].

ВИСНОВКИ

1. Досліджено вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на фазу пам'яті.

2. Показано, що досліджувана сполука найбільшу антиамнестичну активність виявляє у фазі консолідації пам'ятного відбитку та його репродукції, значно перевершуючи референт-препарат пірацетам.

3. Такий вплив 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону переважно на довгострокові механізми підтримання пам'ятного сліду може бути пов'язаний з ймовірним шляхом його метаболізму до похідних кінуренової кислоти, які мають високий афінітет до NMDA-рецепторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив похідних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону на рівень моноамінів у головному мозку мишей / С.Ю.Штриголь, В.О.Зубков, І.М.Подольський та ін. // Вісник фармації. — 2011. — №1 (65). — С. 62-65.
2. 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он — потенціальний антидепресант з ноотропними властивостями / С.Ю.Штриголь, В.А.Зубков, І.Н.Подольський та др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — Т. 75, №4. — С. 7-9.
3. Пат. 70698 Україна, МПК А61К 31/47 (2006.01), С07D 215/233 (2006.01), С07D 215/12 (2006.01). Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії / С.Ю.Штриголь, І.М.Подольський, В.О.Зубков та ін.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. — №u201113573; заявл. 18.11.11; опубл. 25.06.12. — Бюл. №12.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У.Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
5. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. — М.: Медицина, 2000. — 352 с.
6. Скринінгові дослідження 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів як потенційних психотропних засобів / С.Ю.Штриголь, В.О.Зубков, І.С.Гриценко [та ін.] // Клінічна фармація. — 2010. — Т. 14, №1. — С. 35-38.

7. Abel T. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval / T.Abel, K.M.Lattal // Current Opinion in Neurobiology. — 2001. — Vol. 11, №2. — P. 180-187.
8. Biringer E. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function / E.Biringer, A.Rongve, A.Lund // Current Psychiatry Reviews. — 2009. — Vol. 5, №3. — P. 164-174.
9. Krishnan K.R.R. Comorbidity and depression treatment / K.R.R.Krishnan // Biol. psychiatry. — 2003. — Vol. 53. — P. 701-706.
10. Pharmacotherapy of depression / Ed. D.A.Ciraulo, R.I.Shader. — New York: Humana Press, 2011. — P. 33-124.
11. World Health Organization. World Health Statistics 2012 / Geneva: WHO, 2012. — 176 p.

И.Н.Подольский, С.Ю.Штрыголь, И.С.Гриценко. Влияние перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она на фазы памяти. Харьков, Украина.

Ключевые слова: 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он, антиамнестическая активность, фазы памяти, условный рефлекс пассивного избегания.

Исследовано влияние перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она на фазы памяти с помощью теста условного рефлекса пассивного избегания. Показано, что 2-метил-3-фе-

ниламинометилхинолин-4-он в дозе 100 мг/кг в значительной степени влияет на II и III фазы памяти, превосходя референс-препарат пирацетам. В основе такого действия исследуемого соединения на долгосрочные механизмы памяти может лежать вероятное взаимодействие его метаболитов (производных кинуреновой кислоты) с NMDA-рецепторами, которые играют важную роль в долгосрочном потенцировании.

I.M.Podolsky, S.Yu.Shtrygol', I.S.Gritsenko. The influence of promising antidepressant with nootropic properties 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one on the phases of memory. Kharkiv, Ukraine.

Keywords: 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one, antiamnestic activity, phases of memory, passive avoidance test.

The influence of promising antidepressant with nootropic properties 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one on the phases of memory was researched in the passive avoidance test. According to the test, the 100 mg/kg dosage of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one significantly affects on the 2nd and 3rd phases of memory and exceeds reference-drug piracetam. This effect is probably based on the compound metabolites (kynurenic acid derivatives) interaction with NMDA-receptors, which play important role in long-term memory potentiation.

Надійшла до редакції 01.09.2013 р.