

2-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛАМИНОМЕТИЛХИНОЛИН-4-ОН — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ

С. Ю. Штрыголь, В. А. Зубков, И. Н. Подольский, И. С. Гриценко¹

Выявлены антидепрессивные и антиамнестические свойства 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он — нового вещества, относящегося к V классу токсичности: уменьшение времени иммобилизации в тесте “поведенческого отчаяния”, антагонизм с резерпином, устранение скополаминовой амнезии. На уровень церебральных катехоламинов вещество в дозе 100 мг/кг влияет аналогично имипрамину при более выраженном снижении содержания серотонина.

Ключевые слова: аминометилхинолоны, антидепрессивная активность, ноотропное действие, церебральные моноамины

ВВЕДЕНИЕ

Более 160 млн человек в мире страдает депрессивными расстройствами различной степени тяжести [8]. Тенденция к росту заболеваемости к 2030 г. выведет депрессию на 2 место по вкладу в “глобальное бремя болезней” после иммунодефицитных состояний [10]. Ведущая роль фармакотерапии в их лечении актуализирует поиск новых антидепрессантов, в том числе с ценными сопутствующими психотропными свойствами.

В нейрохимическом аспекте патогенеза депрессий остается актуальной концепция дефицита церебральных моноаминергических систем [7]. Нами синтезирован ряд новых 3-аминометилхинолонов [1, 5], в частности, 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он (3-AMQ). Последний структурно напоминает серотонин как бензокоденсированная гетероароматическая система, связанная с аминогруппой метиленовым линкером (рисунок). Поэтому не исключены серотонинергические свойства 3-AMQ. Цель работы — выяснить его психотропные эффекты и влияние на содержание церебральных моноаминов, определить острую токсичность.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининг (тесты “открытого поля”, вращающегося стержня и “поведенческого отчаяния” — подвешивания за хвост [4, 9]) выполняли на белых мышах самцах массой 18–22 г после 3-дневного введения суспензии 3-AMQ, стабилизированной твином-80, в желудок в дозах 10 и 100 мг/кг.

Антидепрессивные свойства исследовали на крысах линии Вистар (240–300 г) на модели резерпиновой депрессии, оценивая ректальную температуру и блефароптоз. 3-AMQ вводили в тех же дозах в желудок в течение трех суток, последний раз за 30 мин до введения резерпина (4 мг/кг внутривентриально [4]). Референс-препаратом служил имипрамин (мелипрамин, EGIS, Венгрия, 25 мг/кг внутривентриально).

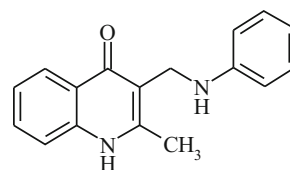
Ноотропное действие 3-AMQ при том же режиме введения тестировали по условной реакции пассивного избегания (УРПИ) на модели антероградной амнезии, вы-

званной скополамином (1,5 мг/кг внутривентриально) [4]. Как препарат сравнения взят парацетам (“Дарница”, Украина, 200 мг/кг внутривентриально). Антиамнестическую активность оценивали по формуле Баттлера. Критерием обученности считали латентный период входа в темную камеру более 3 мин через 24 ч после электрошолевого воздействия.

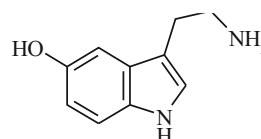
Для анализа влияния 3-AMQ (100 мг/кг) на уровень церебральных моноаминов его вводили интактным мышам в желудок в течение 4 суток, референс-препараты парацетам (200 мг/кг) и имипрамин (25 мг/кг) — интраперитонеально, последний раз за 30 мин до извлечения мозга. Выведение из эксперимента осуществляли путем дислокации шейных позвонков. Головной мозг извлекали при температуре 0–2° С и хранили до анализа при –90° С. В гомогенате мозга иммуноферментным методом определяли содержание серотонина, дофамина, нордреналина, адреналина с использованием наборов Serotonin-ELISA и TriCat-ELISA (IBL International, Германия).

Острую токсичность 3-AMQ изучали на интактных белых мышах массой 18–22 г при однократном внутривентриальном введении.

Для статистической обработки использовали *t*-критерий Стьюдента и угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса.



2-Метил-3-фениламинометилхинолин-4-он



Серотонин

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина, 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53.

Химические структуры 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он и серотонина.

Таблица 1. Скрининг психотропных свойств 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он в поведенческих тестах ($n = 5 - 6$)

Тест, показатели	Контроль	2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он	
		10 мг/кг	100 мг/кг
Подвешивание мышей за хвост (6 мин)	суммарное время иммобилизации, с	113 ± 23,1	93,2 ± 7,29 32,7 ± 16,3*
“Открытое поле” (за 3 мин)	квадраты	25,7 ± 5,92	37,4 ± 9,07 40,3 ± 7,83
	отверстия	13,3 ± 4,02	16,8 ± 1,24 13,7 ± 2,06
	стойки	4,33 ± 0,85	3,20 ± 1,11 10,7 ± 1,36*
	фекальные болюсы	0,14 ± 0,14	0,40 ± 0,24 0,67 ± 0,49
	уринации	0	0 0
Вращающийся стержень (10 об/мин, % упавших)	грумлинг	0,86 ± 0,26	1,40 ± 0,40 2,33 ± 0,56*
	до 0,5 мин	42,9	0 [#] 40,0
	до 1 мин	57,1	25,0 60,0
	до 5 мин	71,4	75,0 100,0

* — $p < 0,05$ к контролю (критерий Стьюдента); [#] — $p < 0,05$ к контролю (угловое преобразование Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл. 1, в тесте “поведенческого отчаяния” 3-AMQ (100 мг/кг) на 71 % снижал время иммобилизации мышей, что служит маркером антидепрессивной активности [9]. В дозе 10 мг/кг этот эффект отсутствовал. Стимулирующий тип влияния 3-AMQ на ЦНС в дозе

100 мг/кг подтверждается тенденцией к росту двигательной активности, достоверным увеличением числа вертикальных стоек и актов груминга в “открытом поле”. Координацию движений и мышечный тонус исследуемое вещество не нарушало, напротив, в дозе 10 мг/кг достоверно снижало количество животных, упавших со стержня за первые 0,5 мин.

На модели скополаминовой амнезии 3-AMQ в обеих дозах проявил положительные мнемотропные свойства, выраженные сильнее, чем у пираретама в дозе 200 мг/кг (табл. 2).

В тесте резерпиновой депрессии 3-AMQ через 4 ч уменьшал степень гипотермии с $1,31 \pm 0,08$ °C в контроле до $0,55 \pm 0,17$ °C (10 мг/кг) и $0,44 \pm 0,16$ °C (100 мг/кг), превосходя имипрамин (25 мг/кг). Кроме того, отмечалось уменьшение блефароптоза на уровне имипрамина (табл. 3).

Антагонизм с резерпином служит в пользу предположения о влиянии 3-AMQ на моноаминергические процессы мозга, характерном при реализации специфического эффекта многих антидепрессантов [2, 6]. Данное влияние нашло подтверждение при анализе концентрации моноаминов в гомогенатах головного мозга мышей (табл. 4). Особенность 3-AMQ (100 мг/кг) — достоверное снижение серотонина, возможно, связанное с интенсификацией его обмена. К имипрамину и пираретаму исследуемое вещество приближает выраженная тенденция повышать содержание дофамина (на 22 %, $p < 0,2$), к имипрамину — также способность увеличивать уровень адреналина (на 13 %, $p < 0,5$), что соответствует психотропным свойствам 3-AMQ и препаратов сравнения.

3-AMQ инвертирует корреляцию между уровнями серотонина и дофамина ($r = -0,287$ против $r = 0,338$ в контроле), сближаясь по направленности эффекта с пирарета-

Таблица 2. Влияние 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он (3-AMQ) на скополаминовую амнезию в тесте УРПИ

Условия опыта, число животных	Латентный период входа в темный отсек, с		Антиамнестическая активность, %	Число мышей с критерием обученности	
	исходн.	через 24 ч		абс.	%
Интактный контроль обучения, $n = 6$	17,2 ± 5,6	148,1 ± 20,9	-	5	83,3
Скополамин (контроль амнезии), $n = 6$	7,2 ± 2,5	7,1 ± 0,8	-	0	0
Пираретам, 200 мг/кг + скополамин, $n = 6$	15,6 ± 5,3	88,7 ± 29,6*	57,9	1	16,7
3-AMQ, 10 мг/кг + скополамин, $n = 4$	11,8 ± 2,6	136,3 ± 43,8*	91,6	3	75,0 ^{#^}
3-AMQ, 100 мг/кг + скополамин, $n = 5$	14,4 ± 6,9	126,0 ± 35,1**	84,3	3	60,0 [#]

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ к контролю амнезии (критерий Стьюдента); [#] — $p < 0,05$ к контролю амнезии; [^] — $p < 0,05$ к группе пираретама (угловое преобразование Фишера).

Таблица 3. Эффекты 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он (3-AMQ) на модели резерпиновой депрессии у крыс

Группа	n	Ректальная температура, °C			Блефароптоз, баллы
		исходная	максимальное изменение	степень снижения	
Резерпин	8	37,10 ± 0,03	35,79 ± 0,08	1,31 ± 0,08 (– 3,53 %)	2,38 ± 0,29
Резерпин + 3-AMQ, 10 мг/кг	8	37,12 ± 0,03	36,57 ± 0,13***	0,55 ± 0,17** (– 1,48 %)	1,50 ± 0,27*
Резерпин + 3-AMQ, 100 мг/кг	8	37,05 ± 0,02	36,61 ± 0,13***	0,44 ± 0,16*** (– 1,19 %)	1,25 ± 0,37*
Резерпин + имипрамин, 25 мг/кг	7	37,07 ± 0,04	36,34 ± 0,20*	0,73 ± 0,19* (– 1,97 %)	1,29 ± 0,20**

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ относительно группы резерпина (критерий Стьюдента).

Таблица 4. Влияние 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он (3-AMQ) на уровень церебральных моноаминов у мышей

Группа	Серотонин, нг/г	Дофамин, нг/г	Норадреналин, нг/г	Адреналин, нг/г
Интактный контроль ($n = 10$)	226,8 ± 6,3	52,7 ± 2,1	61,0 ± 3,7	54,6 ± 2,9
3-AMQ, 100 мг/кг ($n = 6$)	188,6 ± 14,4* (- 16,8 %)	64,3 ± 6,4 (+ 22,0 %)	61,0 ± 7,4 (0 %)	61,7 ± 5,1 (+ 13,0 %)
Пирацетам, 200 мг/кг ($n = 12$)	223,2 ± 3,7 (- 1,6 %)	62,1 ± 6,0 (+ 17,8 %)	61,3 ± 5,3 (- 0,5 %)	54,9 ± 4,6 (+ 0,5 %)
Имипрамин, 25 мг/кг ($n = 5$)	215,7 ± 1,6 (- 4,9 %)	64,6 ± 6,3 (+ 22,6 %)	65,5 ± 3,1 (+ 7,4 %)	64,5 ± 4,2 (+ 18,1 %)

* — $p < 0,05$ относительно контроля (критерий Стьюдента).

тамом ($r = 0,006$) и имипразином ($r = 0,008$). При этом в парах серотонин — норадреналин и серотонин — адреналин образуются положительные связи средней силы ($r = 0,483$ и $r = 0,464$ при $r = -0,234$ и $r = -0,275$ в контроле). На фоне пирацетама и имипразина рассматриваемые связи близки к нулю. Это указывает на изменение исследуемым веществом сопряженности обмена серотонина и каждого из катехоламинов. 3-AMQ не влияет на корреляции между дофамином, норадреналином и адреналином в отличие от препаратов сравнения: пирацетам резко ослабляет сильную положительную связь в паре норадреналин — адреналин и делает сильными положительные связи средней силы в парах дофамин — адреналин и дофамин — норадреналин. Имипрамин усиливает связь между дофамином и адреналином, но ослабляет ее в паре дофамин — норадреналин и не влияет в паре норадреналин — адреналин.

LD₅₀ для мышей при внутрижелудочном введении 3-AMQ составляет 6133 ± 568 мг/кг, что позволяет отнести данное соединение по классификации Hodge и Sterner [3] к V классу — практически нетоксичных веществ.

Таким образом, антидепрессивные и антиамнестические свойства соединения 3-AMQ, имеющего элементы структурного сходства с серотонином, в определенной степени могут быть объяснены влиянием на обмен церебральных моноаминов.

ВЫВОДЫ

1. Соединение 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он проявляет выраженные антидепрессивные свойства по укорочению иммобилизации в тесте “поведенческого отчаяния” и антагонизму с резерпином, высокую антиамнестическую активность по выработке условной реакции пассивного избегания в тесте скополаминовой амнезии.

2. Нейрохимической особенностью 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он является снижение содержания

серотонина в головном мозге. Количество дофамина и адреналина несколько возрастает, концентрация норадреналина не изменяется. По характеру влияния на уровень церебральных моноаминов исследуемое вещество имеет ряд общих черт с имипразином и пирацетамом.

3. Результаты психофармакологических и токсикологических исследований 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он, относящегося к практически нетоксичным веществам, позволяют считать его перспективным антидепрессантом с антиамнестическими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Зубков, И. С. Гриценко, С. Г. Таран и др., *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*, 3(2), 23 – 27 (2005).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 15-изд., Новая Волна, Москва (2006).
3. *Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия)*, И. В. Саночкин (ред.), Медицина, Москва (1970).
4. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, В. П. Фисенко (ред.), Ремедиум, Москва (2000).
5. С. Ю. Штриголь, В. О. Зубков, И. С. Гриценко и др., *Клінічна фармація*, 14(1), 35 – 38 (2010).
6. J. Geddes, N. Freemantle, J. Mason, et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 3, Art. No.: CD001851. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001851.pub2 (2006).
7. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, C. Nemeroff (eds.), *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2002).
8. R. C. Kessler, T. B. Ustun, *The Journal of the American Medical Association*, 291(21), 2581 – 2590 (2004).
9. R. D. Porsolt, A. Lenegre, J. M. Elliot, et al., *Experimental approaches to anxiety and depression*, Chichester, New York (1992).
10. *The Global burden of disease, 2004 update*, WHO Report, WHO Press, Geneva (2008).

Поступила 11.05.11

2-METHYL-3-PHENYLAMINOMETHYLQUINOLIN-4-ON AS POTENTIAL ANTIDEPRESSANT WITH NOOTROPIC PROPERTIES

S. Yu. Shtrygol', V. A. Zubkov, I. N. Podolsky, and I. S. Gritsenko

Kharkiv National Pharmaceutical University, ul. Pushkinskaya 53, 61002, Kharkov, Ukraine

The new compound, 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-on, belongs to V class of toxicity and exhibits antidepressant and anti-amnesic properties. It is established that this compound reduces the duration of immobilization in the test of behavioral despair, prevents from the scopolamine induced amnesia, and exhibits antagonism with reserpine in mice. In a dose of 100 mg/kg, the synthesized compound influences the levels of cerebral catecholamines similarly to imipramine, but with a more pronounced decrease in the level of 5-hydroxytryptamine.

Key words: Aminomethylquinolinones, antidepressant properties, nootropic action, cerebral monoamines