

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА И АМИДА 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЭФФЕКТЫ АПОМОРФИНА У КРЫС

Сидоренко А. Г. (Sidorenko.med@gmail.com), Луценко Р. В. (Lucenko.med@gmail.com)

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Невротические расстройства и депрессия занимают ведущее место в структуре психических заболеваний и требуют эффективной фармакологической коррекции. При этом дофаминергическая система играет существенную роль в патогенезе данных заболеваний.

Цель работы – исследовать влияние этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаминно]-масляной кислоты (соединение Э-38) и амида 2-гидрокси-N-нафтаден-1-ил-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илидена) (соединение 18) на эффекты больших доз апоморфина у крыс.

Эксперименты выполнены на 60 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Этиловый эфир и амид 2-оксоиндолина (12 мг/кг), препараты сравнения: имипрамин (25 мг/кг) и диазепам (2 мг/кг) вводили внутривентриально за 1 час до апоморфина (10 мг/кг). Изучали латентный период начала стереотипных движений (сек.), длительность стереотипии (мин.) и выраженность стереотипии (баллы). С четырёхкратным интервалом в 30 мин. измеряли также температуру тела.

Профилактическое введение соединения Э-38 в сочетании с апоморфином уменьшало латентный период начала стереотипии в 1,3 раза ($p < 0,01$) и достоверно удлиняло общее время стереотипных реакций по сравнению с введением только апоморфина. Этиловый эфир 2-оксоиндолина на 30-й минуте исследования и в последующие сроки достоверно предупреждал развитие гипотермии, через 60 мин. усиливал стереотипию в 1,3 раза ($p < 0,05$), через 90 мин. – в 1,9 раза по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,01$). Аналогичная направленность изменения данного параметра отмечалась и на 120-й минуте наблюдения. При этом соединение 18 не влияло на апоморфиновые эффекты у экспериментальных животных.

Выводы. Вещество Э-38 потенцировало эффекты больших доз апоморфина у крыс. Активность этилового эфира 2-оксоиндолина сопоставима с таковой у референс-препарата имипрамина.

Ключевые слова: этиловый эфир и амид 2-оксоиндолина, имипрамин, диазепам, апоморфиновая стереотипия, гипотермия, антидепрессивное действие, дофамин, крысы.

Проблема психических нарушений является одной из наиболее актуальных для современной медицины [10]. Около четверти населения планеты в разные периоды жизни болели психическими заболеваниями, среди которых ведущее место занимает патологическая тревожность и депрессия [16].

Сообщается также о низкой доступности постсинаптических D2-рецепторов в стриатуме при социофобиях и тревожной патологии, коморбидности с обсессивно-компульсивным расстройством. Участие этой нейромедиаторной системы в патогенезе тревожных расстройств подтверждается обострением симптомов социофобий при терапии блокаторами дофаминовых рецепторов, а также взаимосвязь между полиморфизмом гена транспортера дофамина DAT1 и социофобией [14].

Клинические наблюдения также доказывают участие дофаминергической системы в патогенезе депрессивной патологии и тревожных расстройств. Об этом свидетельствуют симптомы тревожности, возникающие при болезни Паркинсона, в основе которой находится дефицит дофаминергической системы. Невротическая патология возникает при злоупотреблении психоактивными веществами, которые стимулируют дофаминергическую систему ЦНС [11]. Лечение психических заболеваний блокаторами дофаминовых рецепторов приводит к возникновению побочных реакций, в частности социофобий [7]. Значение дофаминергической системы в патогенезе неврозов подчеркивает эффективность фенелзина и бупропиона, которые повышают дофаминергическую нейротрансмиссию [17].

Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что дофаминергическая система имеет существенное значение в генезисе

се тревожных и депрессивных расстройств.

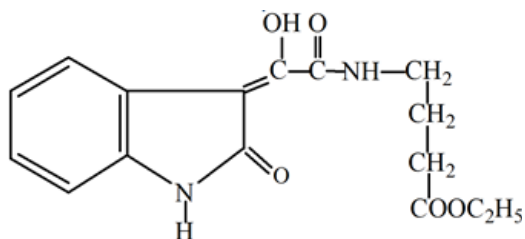
Среди новых производных 2-оксоиндолин-3-глиооксиловой кислоты в предыдущих исследованиях выявлены наиболее активные соединения. При этом этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаминно]-масляной кислоты (соединение Э-38) проявлял выраженное антидепрессивное действие [2]. Для амида 2-гидрокси-N-нафтаден-1-ил-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илидена) (соединение 18) характерно анксиолитическое действие [3]. У этих веществ необходимо исследовать наличие дофаминергического компонента в спектре нейрпсихофармакологической активности.

Цель работы – исследовать влияние этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаминно]-масляной кислоты и амида 2-гидрокси-N-нафтаден-1-ил-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илидена) на эффекты больших доз апоморфина у крыс.

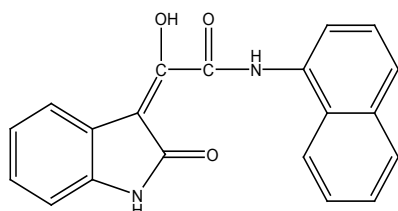
Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 60 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar, которые содержались в стандартных условиях вивария в клетках по 4-5 животных, получали рацион в виде кормовой смеси, имели свободный доступ к воде. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 3446 – IV 21.02.06). В группах было по 10 крыс. Вещества с лабораторным шифром Э-38 и 18 предварительно суспендировали в воде для инъекций, используя эмульгатор «Твин-80» (1 капля на 25 мг вещества) и вводили животным внутривентриально за 1 час до введения анализатора в дозе

Химическое название соединения: 4-[2-Hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetylamino]-butyric acid ethyl ester (этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетиламино]-масляной кислоты) (вещество Э-38). Брутто-формула: C₁₆H₁₈N₂O₅.



Химическое название соединения: 2-Hydroxy-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide (2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамид (вещество 18). Брутто-формула: C₂₀H₁₄N₂O₃.



2-Hydroxy-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide

C₂₀H₁₄N₂O₃
 Exact Mass: 330,1004
 Mol. Wt.: 330,3368
 m/e: 330,1004 (100,0%), 331,1038 (22,2%), 332,1072 (2,4%)
 C, 72,72; H, 4,27; N, 8,48; O, 14,53

12 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали имипрамин (25 мг/кг) в виде коммерческого препарата фирмы («EGIS Pharmaceuticals PLC» (Венгрия) и диазепам («Tarchomin S.A.», Польша) в дозе 2 мг/кг массы тела.

Для оценки влияния производных 2-оксоиндолина на дофаминовые рецепторы использовали апоморфин («Sigma-Aldrich», США), который вводили животным в дозе 10 мг/кг массы тела подкожно [4].

Тест основан на наблюдении за животными. Определяли латентный период начала стереотипных движений (сек.), длительность стереотипии (мин.) и выраженность стереотипии (баллы). При оценивании учитывали принюхивание как 1 балл, лизание – 2 балла и грызение бумажного пола – 3 балла. После введения апоморфина с четырёхкратным интервалом в 30 мин. измеряли также температуру тела.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США), определяли нормальность распределения с помощью критерия W-Шапиро-Уилка. При нормальном распределении, используя дисперсионный анализ ANOVA, данные выражали в формате (M±m). Если значения не подчинялись закону нормального распределения, их сравнивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, результаты представляли как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-75 процентиля). Для всех видов анализа значение p<0,05 рассматривали как достоверное.

Результаты и обсуждение

Тест с введением больших доз апоморфина (10-25 мг/кг) используется для выявления влияния исследуемых соединений на постсинаптические дофаминовые рецепторы в нигростриарной области ЦНС [5].

Введение апоморфина экспериментальным животным сопровождалось развитием стереотипных движений (чрезмерным принюхиванием, лизанием, грызением). Наиболее выраженная стереотипия отмечалась на 60-й минуте от начала эксперимента, а специфическое поведение длилось до 130 минут (табл. 1).

На фоне профилактического применения имипрамина достоверно сокращался латентный период начала стереотипных движений. Увеличивалась также продолжительность стереотипии в 1,2 раза по сравнению с контрольной патологией (p<0,001). Следует отметить, что классический транквилизатор диазепам увеличивал время начала стереотипных движений в 1,3 раза (p<0,001) и достоверно увеличивал длительность стереотипии по сравнению с введением только дофаминомиметика (см. табл. 1).

Таблица 1. – Влияние производных 2-оксоиндолина на стереотипное поведение, вызванное апоморфином (10 мг/кг) (M±m)

Группы животных	Латентный период начала стереотипии, сек.	Длительность стереотипного поведения, мин.
1. Апоморфин, 10 мг/кг (контрольная патология), n=10	98,1±5,39	129,7±4,15
2. Имипрамин, 25 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	79,1±3,42*	150,1±2,91*
3. Диазепам, 2 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	127,4±4,33*	104,4±3,45*
4. Соединение Э-38, 12 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	77,3±3,32*	159,4±3,60*
5. Соединение 18, 12 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	104,7±4,10	121,7±5,0

Примечание: * - p<0,05 при сравнении с введением апоморфина (контрольная патология)

Профилактическое применение соединения Э-38 в сочетании с апоморфином уменьшало латентный период начала стереотипии в 1,3 раза по сравнению с контрольной патологией (p<0,01). При этом удлинялось общее время стереотипных реакций в 1,2 раза по сравнению с введением апоморфина без коррекции (p<0,001). При этом вещество с лабораторным шифром 18 достоверно не влияло на время латентного периода и длительность апоморфиновой стереотипии (см. табл. 1).

Введение имипрамина характеризовалось увеличением апоморфиновой стереотипии на 30-й минуте исследования в 1,5 раза (p<0,05) и незначительным, но вероятным снижением температуры тела по сравнению с введением только дофаминомиметика (p<0,01) (табл. 2 и 3). Указанная направленность процессов сохранялась на 60-й и 90-й минутах эксперимента.

В последний промежуток времени исследования антидепрессант достоверно усиливал только стереотипию. При этом диазепам достоверно не влиял на динамику развития стереотипного поведения и гипотермию, вызванную апоморфином.

Введение соединения Э-38 за 1 час перед применением апоморфина на 30-й минуте исследования не усиливало стереотипию, однако достоверно предупреждало развитие гипотермии по сравнению с контрольной патологией без коррекции (p<0,001). Через

Таблица 2. – Влияние производных 2-оксоиндолина на динамику развития стереотипного поведения, вызванного апоморфином (10 мг/кг) - Ме (25%; 75%)

Группы животных	Интенсивность стереотипии, балы			
	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.
1. Апоморфин, 10 мг/кг (контрольная патология), n=10	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
2. Имипрамин, 25 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	2,5 (2,0; 3,0)*	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)*	1,0 (0,0; 2,0)*
3. Диазепам, 2 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	1,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)
4. Соединение Э-38, 12 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)*	2,0 (1,0; 3,0)*	1,0 (0,0; 2,0)*
5. Соединение 18, 12 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	1,5 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с введением апоморфина (контрольная патология)

Таблица 3. – Влияние производных 2-оксоиндолина на динамику развития апоморфиновой гипотермии (0С) ($M \pm m$)

Группы животных	Ректальная температура, °С			
	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.
1. Интактный контроль, n=10	37,6±0,20	37,5±0,24	37,5±0,16	37,6±0,20
2. Апоморфин, 10 мг/кг (контрольная патология), n=10	35,2±0,15*	34,5±0,13*	35,5±0,11*	36,4±0,19*
3. Имипрамин, 25 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	36,1±0,22**	36,4±0,26**	36,4±0,18**	36,9±0,20
4. Диазепам, 2 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	35,1±0,11	34,7±0,14	35,3±0,11	36,4±0,13
5. Соединение Э-38, 12 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	37,1±0,20**	36,5±0,22**	37,2±0,18**	37,3±0,22**
6. Соединение 18, 12 мг/кг + апоморфин, 10 мг/кг, n=10	35,2±0,14	34,6±0,13	35,4±0,10	36,6±0,15

Примечания: * - $p < 0,05$ при сравнении с интактным контролем; ** - $p < 0,05$ при сравнении с введением апоморфина (контрольная патология)

60 мин. после начала эксперимента влияние этилового эфира 2-оксоиндолина проявлялось усилением интенсивности стереотипии в 1,3 раза ($p < 0,05$) и достоверным предотвращением снижения температуры тела. На фоне введения этого вещества через 90 мин. стереотипное поведение увеличивалось в 1,9 раза по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,01$). Аналогичная направленность изменения параметров отмечалась и в последний период наблюдения. При этом температура тела на 90 и 120 мин. достоверно увеличивалась и не отличалась от аналогичных показателей у интактных животных (табл. 2 и 3).

Профилактическое применение амида 2-оксоин-

долина существенно не влияло на выраженность стереотипного поведения и температуру тела на протяжении всего периода наблюдения за животными при введении апоморфина.

Таким образом, производное 2-оксоиндолина Э-38 модифицировало эффекты больших доз апоморфина. Это проявлялось уменьшением латентного периода начала стереотипии, увеличением её длительности и выраженности, а также предупреждением развития гипотермии. При этом соединение 18 не влияло на апоморфиновые эффекты у экспериментальных животных.

Известно, что апоморфиновая стереотипия обусловлена стимуляцией дофаминовых D2-рецепторов в полосатом теле и мезолимбической системе [1]. Высокие дозы апоморфина в гипоталамусе стимулируют пресинаптические дофаминовые рецепторы на норадренергических терминалях, что приводит к уменьшению выброса медиатора и развитию гипотермии, однако не исключено участие только норадренергических механизмов в апоморфиновой гипотермии [15, 19].

В развитии гипотермии участвует и серотонинергическая система головного мозга, подтверждающаяся особенностями действия апоморфина на животных с разным уровнем метаболизма серотонина, а также способностью препарата блокировать серотониновые 5-HT1- и 5-HT2-рецепторы [8, 13].

Полученные результаты указывают, что вещество Э-38 увеличивает апоморфиновую стереотипию путём активации дофаминергической нейротрансмиссии или за счет повышения чувствительности дофаминовых рецепторов к эндогенному медиатору. Коррекция апоморфиновой гипотермии, очевидно, обусловлена стимуляцией серотониновых 5-HT1A- и/или 5-HT2C-рецепторов в гипоталамусе, которые участвуют в терморегуляции [9]. Эти предположения подтверждаются предыдущими исследованиями, в которых показана роль серотонинопозитивного компонента в антидепрессивном действии соединения Э-38 [6].

Известно, что профилактическое введение антидепрессантов, не относящихся к ингибиторам моноаминоксидазы, уменьшает или полностью устраняет гипотермию и усиливает другие эффекты апоморфина, в частности приноживание, лизание и грызение [5, 12]. При этом для антидепрессивных препаратов из группы ингибиторов моноаминоксидазы характерно усиление и пролонгирование гипотермического эффекта апоморфина [18].

Нейрофармакологическое взаимодействие вещества Э-38 с апоморфином позволяет предположить участие дофаминергического и серотонинергического компонентов в механизмах реализации антидепрессивного действия этилового эфира 2-оксоиндолина.

Выводы

1. Введение соединения Э-38 в дозе 12 мг/кг усиливает стереотипию и уменьшает гипотермию, вызванную большими дозами апоморфина (10 мг/кг).
2. Эффекты этилового эфира 2-оксоиндолина на фоне апоморфина сопоставимы с такими же у референс-препарата имипрамина (25 мг/кг).

Literatura

1. Val'dman, A. V. Psihofarmakoterapija nevroticheskikh rasstrojstv: Yeksperimental'nyi, teoreticheskii i klinko-farmakologicheskii analiz / A. V. Val'dman,

Литература

1. Вальдман, А. В. Психофармакотерапия невротических расстройств: Экспериментальный, теоретический и клинко-фармакологический анализ / А. В. Вальдман,

- Ю. А. Александровский. – Москва: Медицина, 1987. – 288 с.
2. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р. В. Луценко, Т. О Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко [та ін.] // *Клінічна фармація*. – 2009. – Т.13, № 1. – С. 47-49.
 3. Луценко, Р. В. Анксиолитическое действие производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты: компьютерное прогнозирование и экспериментальное подтверждение / Р. В. Луценко, В. Н. Бобырев, Т. А. Девяткина // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 553-560.
 4. Машковский, М. Д. Фармакология антидепрессантов / М. Д. Машковский, Н. И. Андреева, А. И. Полежаева; под ред. М. Д. Машковского. – Москва: Медицина, 1983. – 240 с.
 5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев [и др.]; под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд. – Москва: Медицина, 2005. – 832 с.
 6. Сидоренко, А. Г. Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / А. Г. Сидоренко, В. М. Бобир'ов // *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова*. – 2011. – Т.15, №1. – С. 41-44.
 7. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome / L. Scahill, J.F. Leckman, R.T. Schultz [et al.] // *Neurology*. – 2003. – №60. – P. 1130-1135.
 8. Eleftheriou B.E. Psychopharmacogenetics / B. E. Eleftheriou – New York - London: Plenum press, 1975. – 471p.
 9. Gudelsky G. A. Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat. Evidence for opposing roles of 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors / G. A. Gudelsky, J. I. Koenig, H.Y. Meltzer // *Neuropharmacology*. – 1986. – Vol. 25, №12. – P. 1307-1313.
 10. Lenze E.J. A lifespan view of anxiety disorders. / E. J. Lenze, J. L. Wetherell // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol.13, №4. – P. 381-399.
 11. Miller G.M. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity / G.M. Miller // *J. Neurochem.* – 2010. – № 116 (2). – P. 164-176.
 12. Puech A.J. Imipramine antagonism of apomorphine-induced hypothermia: A non-dopaminergic interaction / A.J. Puech, H. Francès, P. Simon // *European Journal of Pharmacology*. – 1978. – Vol. 47, №1. – P. 125-127.
 13. Salmi P. Evidence for functional interactions between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in rat thermoregulatory mechanisms / P. Salmi, S. Ahlenius // *Pharmacol and Toxicol.* – 1998. – №82. – P. 122-127.
 14. Schneier F.R. Dopamine transporters, D₂ receptors, and dopamine release in generalized social anxiety disorder / F.R. Schneier, A. Abi-Dargham, D. Martinez et al. // *Depress Anxiety*. – 2009. – №26. – P. 411-418.
 15. Singh R. Screening Models of Depression in Animals: A Review / R. Singh, A. Semwal, S. Kakar // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 4, № 5. – P. 343-348.
 16. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H.-U Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm [et al.]. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2011. – №21. – P. 655-679.
 17. Two acute psychotic episodes after administration of bupropion: a case of involuntary rechallenge / H. Javelot, A. Baratta, L. Weiner et al. // *Pharmacy World / Science: PWS*. – 2009. – №31 (2). – P. 238-240.
 18. Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / H.G. Vogel. – 3rd Edition. // Springer, Verlag Berlin: Heidelberg, New York, 2008. – 2129 p.
 19. Wong D. The discovery of fluoxetine hydrochloride
- YU. A. Aleksandrovskii. – Moskva: Medicina, 1987. – 288 s.
2. Doslidzhennja antidepresivnoï aktivnosti pohidnih 2-oksoindolin-3-glioksilovoï kisloti v testi Porsolta / R. V. Lucenko, T. O Dev'jatkina, A. G. Sidorenko [ta in.] // *Klinichna farmacija*. – 2009. – T.13, № 1. – S. 47-49.
 3. Lucenko, R. V. Anksioliticheskoe deistvie proizvodnyh 2-oksiindolin-3-glioksilovoï kisloty: komp'yuternoe prognozirovanie i yeksperimental'noe podtverzhdenie / R. V. Lucenko, V. N. Bobyrev, T. A. Devjatkina // *Kazanskii medicinskii zhurnal*. – 2013. – T. 94, № 4. – S. 553-560.
 4. Mashkovskii, M. D. Farmakologija antidepressantov / M. D. Mashkovskii, N. I. Andreeva, A. I. Polezhaeva; pod red. M. D. Mashkovskogo. – Moskva: Medicina, 1983. – 240 s.
 5. Rukovodstvo po yeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshstv / R. U. Habriev [i dr.]; pod obsh. red. R. U. Habrieva. – 2-e izd. – Moskva: Medicina, 2005. – 832 s.
 6. Sidorenko, A. G. Antidepresivna aktivnist' pohidnih 2-oksoindolin-3-glioksilovoï kisloti / A. G. Sidorenko, V. M. Bobir'ov // *Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medicnogo universitetu im. M.I. Pirogova*. – 2011. – T.15, №1. – S. 41-44.
 7. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome / L. Scahill, J.F. Leckman, R.T. Schultz [et al.] // *Neurology*. – 2003. – №60. – R. 1130-1135.
 8. Eleftheriou B.E. Psychopharmacogenetics / B. E. Eleftheriou – New York - London: Plenum press, 1975. – 471p.
 9. Gudelsky G.A. Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat. Evidence for opposing roles of 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors / G. A. Gudelsky, J. I. Koenig, H.Y. Meltzer // *Neuropharmacology*. – 1986. – Vol. 25, №12. – R. 1307-1313.
 10. Lenze E. J. A lifespan view of anxiety disorders. / E. J. Lenze, J.L. Wetherell // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol.13, №4. – P. 381-399.
 11. Miller G.M. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity / G.M. Miller // *J. Neurochem.* – 2010. – № 116 (2). – R. 164-176.
 12. Puech A.J. Imipramine antagonism of apomorphine-induced hypothermia: A non-dopaminergic interaction / A.J. Puech, H. Francès, P. Simon // *European Journal of Pharmacology*. – 1978. – Vol. 47, №1. – R. 125-127.
 13. Salmi P. Evidence for functional interactions between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in rat thermoregulatory mechanisms / P. Salmi, S. Ahlenius // *Pharmacol and Toxicol.* – 1998. – №82. – R. 122-127.
 14. Schneier F.R. Dopamine transporters, D₂ receptors, and dopamine release in generalized social anxiety disorder / F.R. Schneier, A. Abi-Dargham, D. Martinez et al. // *Depress Anxiety*. – 2009. – №26. – R. 411-418.
 15. Singh R. Screening Models of Depression in Animals: A Review / R. Singh, A. Semwal, S. Kakar // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 4, № 5. – R. 343-348.
 16. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H.-U Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm [et al.]. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2011. – №21. – P. 655-679.
 17. Two acute psychotic episodes after administration of bupropion: a case of involuntary rechallenge / H. Javelot, A. Baratta, L. Weiner et al. // *Pharmacy World / Science: PWS*. – 2009. – №31 (2). – R. 238-240.
 18. Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / H.G. Vogel. – 3rd Edition. // Springer, Verlag Berlin: Heidelberg, New York, 2008. – 2129 r.
 19. Wong D. The discovery of fluoxetine hydrochloride

19. Wong D. The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac) / D. Wong, W.P. Kenneth F.P. Bymaster // Nature Reviews Drug Discovery. – 2005. – Vol. 4, №12. – P. 764-774.

IMPACT OF ETHYL ETHER AND AMIDE 2- OXOINDOLIN -3-GLYOXYLIC ACID ON APOMORPHINE EFFECTS IN RATS

Sidorenko A. G., Lutsenko R. V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy",
Poltava, Ukraine

Neurotic disorders and depression play an important role in the structure of mental diseases and require an effective pharmacological correction. Dopaminergic system plays an important role in the pathogenesis of these diseases.

The aim of the research is to study the influence of ethyl ester of 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden)-acetamino] oil acid (E-38 substance) and amide 2-hydroxy-N-naphthalene-1-il-2(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden) (substance 18) on apomorphine effects in rats.

Materials and methods. Experiments were done on 60 white rats of Wistar. Ethyl ether and amide 2-oxoindolin (12 mg/kg), imipramine (25 mg/kg) and diazepam (2 mg/kg) were administered intraperitoneally one hour prior to apomorphine administration (10 mg/kg). Latent period of stereotyped movements (sec.), duration (min.) and intensity (grades) were studied. Body temperature was also measured within 30 minute interval four-times.

Results and discussion. Preventive administration of E-38 with apomorphine decreased the latent period 1,3 folds ($p < 0,01$) and significantly increased the total time of reactions compared with the administration of apomorphine only. Ethyl ether and amide 2-oxoindolin significantly prevented hypothermia at the 30th min and later, at the 60th min they intensified stereotypy 1,3 folds ($p < 0,05$), at the 90th min they intensified it 1,9 folds compared with control pathology ($p < 0,01$). Similar change of this parameter was noted at the 120th minute of the observation. E-38 did not affect apomorphine effects in experimental animals (rats).

Conclusions. E-38 intensified apomorphine effects in rats. The activity of ethyl ether and 2-oxoindolin is compared with that of imipramine.

Keywords: ethyl ether and amide 2-oxoindolin, imipramine, diazepam, apomorphine stereotypy, hypothermia, antidepressive action, dopamine, rats.

Поступила: 22.02.2016

Отрецензирована: 21.06.2016