

УДК 615.214.32:547.831.8:615.015.38:57.084.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1488>*I. M. Подольський*

Національний фармацевтичний університет

## ДИНАМІКА РОЗВИТКУ АНТИДЕПРЕСИВНОГО ЕФЕКТУ АТРИСТАМІНУ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Враховуючи особливості клінічного застосування речовин антидепресивної дії, а саме поступовість розвитку терапевтично значущого ефекту та значну тривалість курсів їх призначення, важливим аспектом експериментального вивчення перспективних антидепресантів є дослідження їх антидепресивної дії у динаміці при багаторазовому введенні.

**Мета дослідження** – дослідити в експерименті динаміку розвитку антидепресивного ефекту перспективного антидепресанта 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) при багаторазовому введенні.

**Матеріали та методи.** З метою дослідження динаміки розвитку антидепресивного ефекту атристаміну був обраний тест підвішування за хвіст, за допомогою якого неодноразово були підтверджені антидепресивні властивості досліджуваної сполуки. Введення атристаміну (100 мг/кг) та ізотонічного розчину (контрольна група) здійснювалось впродовж 14 днів. Дослідження показників депресивності тварин проводили у 1, 4, 7, 10 та 14 день експерименту.

**Результати.** Загальний час іммобільності мишей, що у тесті підвішування за хвіст є основним маркером антидепресивної дії, у групі тварин атристаміну у перший день дослідження (через 1 годину після одноразового введення речовини) практично не відрізнявся від такого у групі інтактного контролю. На 4 день дослідження загальний час іммобільності мишей групи атристаміну був достовірно меншим (–26,9 %) за показник тварин групи інтактного контролю. Латентний період першого зависання у тварин, які одержували атристамін, порівняно з таким у групі інтактного контролю був у середньому на 77 % тривалішим. На 7 день дослідження загальний час іммобільності тварин групи атристаміну був меншим на 30,2 %, латентний період першого зависання подовжився на 88,2 %, а середня тривалість одного епізоду іммобільності скоротилась на 43,5 %. На 10 та 14 дні експерименту результати тесту підвішування за хвіст у групі атристаміну підтверджують подальше посилення антидепресивного ефекту досліджуваної сполуки. Антидепресивна активність була на рівні 38,4 % та 37,7 % відповідно.

**Висновки.** У групі тварин, які одержували атристамін, після одноразового введення не спостерігаються достовірні зміни основних маркерів антидепресивної дії, що можна пояснити впливом фармакокінетичних або фармакогенетичних чинників. Аналіз результатів дослідження у подальші періоди експерименту показав, що антидепресивний ефект атристаміну сягає достовірного рівня на четверту добу і продовжує посилюватись, на сьому добу виходить на максимальний рівень за всіма показниками тесту підвішування за хвіст і залишається таким надалі.

**Ключові слова:** 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он; атристамін; антидепресивний ефект; тест підвішування за хвіст; багаторазове введення

*I. M. Podolsky**National University of Pharmacy*

### The dynamics of the antidepressant effect of atristamine in the repeated dose study

Taking into account the peculiarities of the clinical application of antidepressants, namely gradual development of a therapeutically significant effect and a considerable duration of courses of treatment, an important aspect of the experimental study of promising antidepressants is the study of their antidepressant effect in the dynamics in the repeated dose studies.

**Aim.** To study experimentally the dynamics of the antidepressant effect of a promising antidepressant atristamine using the repeated dose design of the experiment.

**Materials and methods.** The tail suspension test was chosen in order to study the dynamics of development of the atristamine antidepressant effect. Atristamine (100 mg/kg/day) and isotonic solution (control group) was injected for 14 days. The studies of depressive behaviour of animals were performed on days 1, 4, 7, 10 and 14 of the experiment.

**Results.** The total immobility time of mice, which in the tail suspension test was the main marker of the antidepressant activity, in the group of atristamine was practically the same as that in the intact control group on the first day of the study (1 hour after single administration). On day 4 of the study, the total immobility time of the animals in the atristamine group was significantly shorter (–26.9 %) than in the intact control group. The latency to the first immobility episode of animals receiving atristamine compared to those of the intact control group was 77 % longer. On day 7 of the study, the immobility time of the atristamine group animals was shorter by 30.2 %, the latency to the first immobility episode increased by 88.2 %, and the average duration of one episode of immobility reduced by 43.5 %. On days 10 and 14 of the experiment, the results of the tail suspension test in the atristamine group confirmed further enhancement of the antidepressant effect of the test compound. The antidepressant activity was 38.4 % and 37.7 %, respectively.

**Conclusions.** There were no significant changes in the main markers of the antidepressant effect in the group of animals receiving atristamine after single administration. This fact can be explained by the effects of pharmacokinetic or pharmacogenetic factors. The analysis of the results in the subsequent periods of the experiment showed that the

antidepressant effect of atristamine reached a reliable level on day 4 and continued to increase, on day 7 it achieved the maximum level by all markers of the tail suspension test and remained at this level to the end of the experiment.

**Key words:** 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one; atristamine; antidepressant effect; tail suspension test; repeated dose study

**И. Н. Подольский**

*Национальный фармацевтический университет*

### Динамика развития антидепрессивного эффекта атристамина при многократном введении

Учитывая особенности клинического применения веществ антидепрессивного действия, а именно постепенность развития терапевтически значимого эффекта и значительную продолжительность курсов их назначения, важным аспектом экспериментального изучения перспективных антидепрессантов является исследование их антидепрессивного действия в динамике при многократном введении.

**Цель исследования** – исследовать в эксперименте динамику развития антидепрессивного эффекта перспективного антидепрессанта 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-она (атристамина) при многократном введении.

**Материалы и методы.** С целью исследования динамики развития антидепрессивного эффекта атристамина был выбран тест подвешивания за хвост, с помощью которого неоднократно были подтверждены антидепрессивные свойства исследуемого соединения. Введение атристамина (100 мг/кг) и изотонического раствора (контрольная группа) осуществлялось в течение 14 дней. Исследование показателей депрессивности животных проводили на 1, 4, 7, 10 и 14 дни эксперимента.

**Результаты.** Общее время иммобильности мышей, которое в тесте подвешивания за хвост является основным маркером антидепрессивного действия, в группе животных атристамина в первый день исследования (через 1 час после однократного введения вещества) практически не отличалось от такового в группе интактного контроля. На 4 день исследования общее время иммобильности мышей группы атристамина было достоверно меньше (-26,9 %) показателя животных группы интактного контроля. Латентный период первого зависания у животных, получавших атристамин, по сравнению с таковым в группе интактного контроля был в среднем на 77 % продолжительнее. На 7 день исследования общее время иммобильности животных группы атристамина было меньше на 30,2 %, латентный период первого зависания удлинился на 88,2 %, а средняя продолжительность одного эпизода иммобильности сократилась на 43,5 %. На 10 и 14 дни эксперимента результаты теста подвешивания за хвост в группе атристамина подтверждают дальнейшее усиление антидепрессивного эффекта исследуемого соединения. Антидепрессивная активность составила 38,4 % и 37,7 % соответственно.

**Выводы.** В группе животных, получавших атристамин, после однократного введения не наблюдаются достоверные изменения основных маркеров антидепрессивного действия, что можно объяснить влиянием фармакокинетических или фармакогенетических факторов. Анализ результатов исследования в последующие периоды эксперимента показал, что антидепрессивный эффект атристамина достигает достоверного уровня на четвертые сутки и продолжает усиливаться, на седьмые сутки выходит на максимальный уровень по всем показателям теста подвешивания за хвост и остается таким в дальнейшем.

**Ключевые слова:** 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он; атристамин; антидепрессивный эффект; тест подвешивания за хвост; многократное введение

Вплив 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (рис. 1), який під назвою «Атристамін» вивчається як перспективний антидепресант [1-4], що додатково виявляє антиамнестичні [3, 4], церебропротекторні [5], антигіпоксичні [6, 7], актопротекторні [7] та анагетичні [8] властивості, на депресивну поведінку тварин у дозі 100 мг/кг неодноразово досліджено у тесті підвішування мишей за хвіст [3, 4, 9], а також у плавальному тесті Порсолта на щурах [5]. Але ці результати одержані після однократного [9] або три-чотирикратного [3, 4] введення. Враховуючи особливості клінічного застосування речовин антидепресивної дії, а саме поступовість розвитку терапевтично значущого ефекту [10] та значну тривалість курсів їх призначення [11], важливим аспектом експериментального вивчення перспективних антидепресантів є дослідження їх антидепресивної дії у динаміці при багаторазовому введенні.

**Мета роботи** – дослідити в експерименті динаміку розвитку антидепресивного ефекту атристаміну при багаторазовому введенні.

### Матеріали та методи

**Експериментальні тварини.** Дослідження проведено на 16 рандомбредних мишах-самцях масою 20-26 г відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою [12]. До початку експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природнього світлового режиму «день-ніч» з вільним доступом до води та їжі [13].

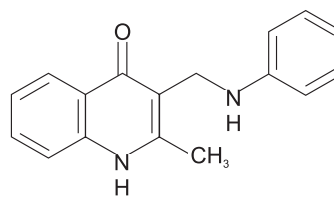


Рис. 1. Структурна формула 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну)

*Хімічні сполуки та реактиви.* В експерименті використовували атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он), синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету [14].

*Дизайн експерименту.* З метою дослідження динаміки розвитку антидепресивного ефекту атристаміну був обраний тест підвішування за хвіст [15], за допомогою якого неодноразово були підтвержені антидепресивні властивості досліджуваної сполуки [3, 4, 9].

Для дослідів були випадковим чином сформовані 2 групи по 8 тварин:

1 – група інтактного контролю, тваринам якої щоденно впродовж 14 днів в один і той же час вводили внутрішньошлунково (в/ш) відповідний об'єм фізіологічного розчину із розрахунку 10 мл/кг;

2 – група тварин, які за аналогічною схемою одержували атристамін в/ш у вигляді водної тонкодисперсної суспензії, стабілізованої Твіном-80, у встановленій у попередніх дослідженнях [1-4, 9] ефективній дозі 100 мг/кг.

Дослідження показників депресивності тварин проводили на 1, 4, 7, 10 та 14 день експерименту. У кожному випробуванні тварина перебувала впродовж 6 хвилин. Реєстрували загальний час іммобільності тварин, кількість епізодів іммобільності та латентний період першого зависання, а також розраховували середню тривалість одного епізоду іммобільності. Визначали антидепресивну активність (AA) за формулою:

$$AA = \frac{T_{ik} - T_a}{T_{ik}} \times 100 \%,$$

де:  $T_{ik}$  – середнє арифметичне загального часу іммобільності тварин групи інтактного контролю;  $T_a$  – середнє арифметичне загального часу іммобільності тварин групи атристаміну.

Введення досліджуваної сполуки та ізотонічного розчину у дні проведення дослідів відбувалось за годину до початку тестування тварин.

*Статистична обробка результатів.* Результати обробляли статистично з використанням програмного пакету «STATISTICA 10.0» [16]. Обчислювали медіани, 25 % і 75 % процентилі ( $Q_{50}$  ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )), а також традиційно вживані середні арифметичні та їх стандартні помилки ( $M \pm SEM$ ). Порівняння центральних тенденцій незалежних вибірок проводилося за непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні. Внутрішньогрупові відмінності в динаміці оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. Статистично значущими вважали результати за  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

**Група інтактного контролю.** Аналіз результатів групи інтактного контролю (табл., рис. 2)

виявив, що у повторних дослідах спостерігаються зміни показників тварин, які можуть трактуватись як підвищення рівня депресивності. Так, загальний час іммобільності мишей на 4, 7, 10 та 14 день дослідження був достовірно більшим порівняно з результатом у перший день дослідження. Латентний період першого зависання тварин у повторних дослідах на 4 та 7 дні був меншим на рівні тенденції, тоді як на 10 та 14 дні достовірно скорочувався порівняно з вихідним показником у перший день. Розрахований показник середньої тривалості одного епізоду у групі інтактного контролю на 7, 10 та 14 дні теж достовірно збільшувався. Кількість епізодів іммобільності була єдиним показником, який не мав достовірних коливань впродовж усього експерименту.

Зазначені зміни показників цілком узгоджуються з даними літератури [17, 18]. Усі методики вивчення психоемоційного стану тварин, зокрема тест підвішування за хвіст, мають певні особливості при повторному застосуванні, що обов'язково має бути враховано при інтерпретації результатів. Цілком можливо, що повторне дослідження тварин у тесті підвішування за хвіст нівелює новизну ситуації та знижує анксиогенну реакцію на тест, змінюючи базову фенотипічну відповідь, що є проявом звикання. Ситуація первинного досвіду у тесті підвішування за хвіст може посилювати тривожність та поведінку боротьби (stuggling behaviors), тоді як у повторних випробуваннях може вимірюватись вивчена депресивна поведінкова реакція або поведінка, подібна до хронічного легкого стресу [17].

**Група атристаміну, день 1.** Загальний час іммобільності мишей, що у тесті підвішування за хвіст є основним маркером антидепресивної дії, у групі тварин атристаміну у перший день дослідження (через 1 годину після одноразового введення речовини) практично не відрізнявся від такого у групі інтактного контролю (табл. та рис. 2). Раніше при дослідженні варіативності впливу атристаміну на депресивність мишей з урахуванням циркадіанних чинників було показано, що в денний проміжок часу атристамін після одноразового введення достовірно зменшував цей показник ( $-26,5 \%$ ,  $p < 0,05$ ) відносно інтактного контролю [9]. Відсутність ефекту у теперішньому досліді підкреслює значний вплив фармакокінетичних або фармакогенетичних (оскільки використані нелінійні тварини) факторів на виявлення ефекту досліджуваної сполуки при одноразовому введенні, що призводить до нестабільних результатів.

Серед інших показників, одержаних для тварин групи атристаміну у перший день експерименту, слід відмітити подовження латентного періоду першого зависання на 31,6 % ( $p = 0,052$ ).

Таблиця

**Динаміка показників депресивності мишей у групах інтактного контролю та атристаміну при повторних дослідженнях у тесті підвішування за хвіст за багаторазового введення;  $Q_{50}(Q_{25}-Q_{75})$ ;  $M \pm SEM$**

День спостереження	Група	Загальний час іммобільності, с	АА, %	Латентний період першого зависання, с	Кількість епізодів іммобільності	Середня тривалість одного епізоду, с
1	Контроль	103,5 (94,0–117,5) 102,5±9,2	7,3	45,0 (37,5–52,5) 44,0±3,8	14,5 (10,5–17,0) 14,0±1,6	7,1 (6,3–8,8) 7,8±0,9
	Атристамін, 100 мг/кг	93,5 (71,0–115,0) 95,0±9,4		58,0 (50,0–67,5) 57,9±4,7 (p=0,052)	17,5 (13,0–19,0) 16,6±1,8	5,3 (4,4–6,8) 6,2±1,0
4	Контроль	121,0 <sup>#</sup> (99,0–140,5) 122,8±11,5	26,9	31,5 (23,0–39,0) 30,6±3,8	12,0 (7,0–14,0) 11,1±1,6	12,4 (6,9–16,5) 13,3±2,7
	Атристамін, 100 мг/кг	79,0* (71,0–114,0) 89,8±9,0 (p=0,041)		51,0** (44,5–66,5) 54,3±4,9 (p=0,005)	11,5 (9,0–16,5) 13,3±1,9	7,2 (5,8–9,3) 7,3±0,8
7	Контроль	134,5 <sup>#</sup> (116,0–155,0) 134,6±9,1	30,2	30,5 (22,5–42,5) 32,3±4,4	8,5 (6,5–12,0) 10,3±1,9	15,2 <sup>#</sup> (12,5–17,1) 14,7±1,4
	Атристамін, 100 мг/кг	87,5* (73,0–102,0) 93,9±11,7 (p=0,016)		57,5** (47,0–71,0) 60,8±6,3 (p=0,005)	11,5 (8,5–13,5) 11,6±1,2	8,3** (7,0–9,7) 8,3±0,8 (p=0,005)
10	Контроль	144,5 <sup>#</sup> (105,0–173,5) 140,5±12,3	38,4	29,0 <sup>#</sup> (19,5–37,5) 29,6±4,4	10,5 (7,0–15,5) 12,1±2,3	15,2 <sup>#</sup> (12,4–16,3) 14,2±1,0
	Атристамін, 100 мг/кг	86,0** (70,5–96,5) 86,5±10,5 (p=0,007)		66,0** (51,5–71,5) 65,4±7,9 (p=0,003)	13,0 (10,0–14,5) 12,4±1,2	6,8** (6,0–7,1) 6,9±0,4 (p=0,001)
14	Контроль	143,0 <sup>#</sup> (116,5–160,5) 143,5±11,4	37,7	26,5 <sup>#</sup> (16,5–32,5) 27,3±5,2	12,5 (9,5–16,0) 12,5±1,8	10,9 <sup>#</sup> (9,7–14,6) 13,2±2,0
	Атристамін, 100 мг/кг	92,0** (63,0–110,0) 89,4±10,4 (p=0,005)		65,5** (52,5–71,5) 64,8±4,8 (p=0,003)	10,0 (7,0–14,0) 10,4±1,6	8,9 (7,5–11,2) 9,2±0,8

Примітки:

1) \* і \*\* – статистично значущі відмінності з синхронними показниками групи інтактного контролю,  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  за U-критерієм Манна-Уїтні;

2) # – статистично значущі відмінності з показниками цієї ж групи в перший день дослідження;  $p < 0,05$  за парним критерієм Вілкоксона.

Оскільки цей показник є дуже чутливим та диференційовальним в аспекті розрізнення антидепресивного та психостимулювального ефектів хімічних сполук [19], то одержані результати навіть за відсутності достовірних відмінностей інших показників свідчать на користь позитивного впливу атристаміну на депресивність тварин.

**Група атристаміну, день 4.** Більшість результатів попередніх досліджень антидепресивних властивостей атристаміну була одержана саме

після чотирикратного введення, але у більшості випадків тварин досліджували на четверту добу у тесті підвішування за хвіст вперше [3, 4]. Тільки при вивченні церебропротекторних властивостей досліджуваної сполуки після перенесеної ЧМТ на щурах тварини мали попередній досвід тестування у плавальному тесті Порсолта [5].

Загальний час іммобільності мишей групи атристаміну на 4 день дослідження (табл., рис. 2)

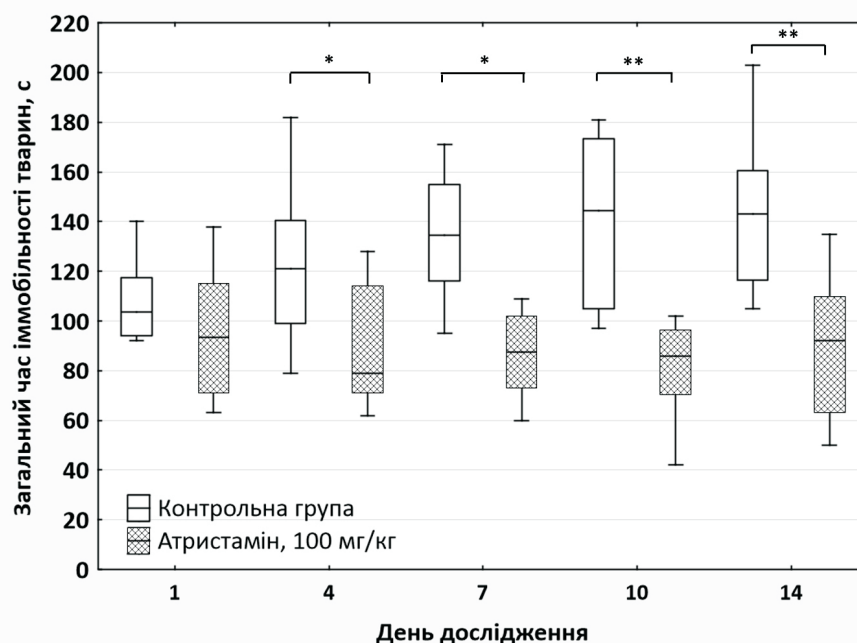


Рис. 2. Динаміка показників загального часу іммобільності мишей при повторних дослідженнях у тесті підвищування за хвіст (\*, \*\* – статистично значущі відмінності з синхронними показниками групи інтактного контролю,  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  за U-критерієм Манна-Уїтні)

був достовірно меншим ( $-26,9\%$ ,  $p < 0,05$ ) за показник тварин групи інтактного контролю. Латентний період першого зависання у тварин, які одержували атристамін, порівняно з таким у групі інтактного контролю був у середньому на  $77\%$  ( $p < 0,01$ ) тривалішим. Слід відмітити, що кількість епізодів іммобільності була майже на рівні контрольної групи, отже розрахунковий показник середньої тривалості одного епізоду на рівні тенденції скоротився майже вдвічі, що є додатковим свідченням значного антидепресивного впливу атристаміну на четверту добу експерименту.

**Група атристаміну, день 7.** На 7 день експерименту у групі мишей, які одержували атристамін, порівняно з тваринами контрольної групи продовжують змінюватись показники депресивності, що вказує на подальше посилення антидепресивної дії досліджуваної сполуки. Так, загальний час іммобільності тварин був меншим на  $30,2\%$  ( $p < 0,05$ ), латентний період першого зависання подовжився на  $88,2\%$  ( $p < 0,01$ ), а середня тривалість одного епізоду іммобільності скоротилась на  $43,5\%$  ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, на сьому добу експерименту всі основні маркери антидепресивної дії тесту підвищування за хвіст (загальний час іммобільності, латентний період першого зависання та середня тривалість одного епізоду) у групі тварин, які одержували атристамін, достовірно відрізнялись від таких у групі інтактного контролю.

**Група атристаміну, дні 10 та 14.** На 10 та 14 дні експерименту результати тесту підвищування за хвіст у групі атристаміну підтверджують

подальше посилення антидепресивного ефекту досліджуваної сполуки (табл., рис. 2). Антидепресивна активність була на рівні  $38,4\%$  та  $37,7\%$  відповідно. Але можна констатувати, що динаміка змін показників антидепресивної дії атристаміну на другому тижні експерименту несуттєва, тобто до десятої доби експерименту ефект речовини сягнув свого максимуму. Іншим важливим моментом у порівнянні результатів дослідів на 10 та 14 день є відсутність негативної динаміки показників у тесті підвищування за хвіст.

Таким чином, за результатами експерименту показано, що антидепресивний ефект атристаміну після одноразового введення не є стабільним внаслідок впливу фармакокінетичних або фармакогенетичних чинників, враховуючи результати попередніх досліджень [9], продовжує посилюватись і до четвертої доби за загальним часом іммобільності і латентним періодом першого зависання сягає достовірного рівня, а на сьому добу виходить на максимальний рівень за усіма показниками і залишається таким надалі. Слід зауважити, що динаміка розвитку антидепресивного ефекту простежується не за рахунок зміни абсолютних показників тесту підвищування за хвіст у тварин групи атристаміну, а при зіставленні з даними мишей групи інтактного контролю (рис. 2). Аналогічна ситуація спостерігалась у плавальному тесті Порсолта при дослідженні церебропротекторної дії атристаміну на моделі ЧМТ у щурів [5], а саме загальний час пасивного плавання щурів у повторному досліді у групі атристаміну залишився на тому

самому рівні, тоді як тварини групи інтактного контролю значно додали (+40,0 %) у цьому показнику. Більш того, відсутність негативної динаміки показників тварин групи атристаміну при багаторазовому введенні у тесті підвищування за хвіст у повторних дослідах (рис. 2) може свідчити на користь стрепротекторних властивостей сполуки, які за сукупністю доведених для даної молекули активностей є цілком логічними, але не були досліджені в експерименті.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджено динаміку розвитку антидепресивного ефекту атристаміну при багаторазовому введенні впродовж 14 днів з контрольним вимірюванням показників депресивності тварин у тесті підвищування за хвіст на 1, 4, 7, 10 та 14 день.

2. У повторних дослідах спостерігаються достовірне збільшення часу іммобільності інтакт-

них тварин, зменшення латентного періоду першого зависання та подовження середньої тривалості одного епізоду іммобільності, що може трактуватись як прояв звикання.

3. Показано, що у групі тварин, які одержували атристамін, після одноразового введення не спостерігаються достовірні зміни основних маркерів антидепресивної дії, що можна пояснити впливом фармакокінетичних або фармакогенетичних чинників.

4. Аналіз результатів дослідження у подальші періоди експерименту показав, що антидепресивний ефект атристаміну сягає достовірного рівня на четверту добу і продовжує посилюватись, а на сьому добу виходить на максимальний рівень за усіма показниками тесту підвищування за хвіст і залишається таким надалі.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Перелік використаних джерел інформації

- 2-Метил-3-фениламинометилхінолін-4-он – потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С. Ю. Штрыголь, В. А. Зубков, И. Н. Подольский, И. С. Гриценко // Экспериментальная и клиническая фармакол. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7-9.
- Podolsky, I. M. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones *in vivo* / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. O. Zubkov // Saudi Pharmac. J. – 2018. – Vol. 26, Issue 1. – P. 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>
- Скринінгові дослідження 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів як потенційних психотропних засобів / С. Ю. Штрыголь, В. О. Зубков, І. С. Гриценко та ін. // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 35-38.
- Подольський, І. М. Дозозалежність ефектів перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламинометил)-1Н-хінолін-4-ону / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 46-51. <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1408>
- Podolsky, I. M. Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol' // J. of Chemical and Pharmac. Res. – 2015. – Vol. 7, Issue 4. – P. 518-524.
- Антигіпоксична активність 2-метил-3-феніламинометилхінолін-4-ону – перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, В. Ф. Осташко, Н. В. Бездітко // Укр. біофармац. журн. – 2013. – № 2 (25). – С. 46-49.
- Застосування 2-метил-3-феніламинометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії. Пат. UA 102900 на винахід, МПК (2013.01) А61К 31/47 (2006.01), С07D 215/233 (2006.01), С07D 215/12 (2006.01), А61Р 25/00, А61Р 25/32 (2006.01) / Штрыголь С. Ю., Подольський І. М., Зубков В. О., Гриценко І. С. – № а 2011 13575; заявл.: 18.11.2011; опубл.: 27.08.2013. – Бюл. № 16. – 4 с.
- Podolsky, I. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one / I. Podolsky, S. Shtrygol' // The Pharma Innovation J. – 2017. – Vol. 6, Issue 8 (C). – P. 156-160.
- Подольський, І. М. Варіативність впливу атристаміну та іміпраміну на депресивну поведінку мишей в аспекті циркаданих чинників / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, В. В. Цивунін // Клінічна фармація. – 2018. – Т. 22, № 4 – С. 34-41. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1471>
- Rapid-Acting Antidepressants / J. M. Witkin, D. E. Knutson, G. J. Rodriguez, S. Shi // Current Pharmac. Design. – 2018. – Issue 24. – P. 1-8. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
- Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults / J. Read, A. Gee, J. Diggle, H. Butler // Addictive Behaviors. – 2019. – Vol. 88. – P. 82-85. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.021>
- Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official J. of the European Communities. – 2010. – L 276. – P. 33-79.
- Deacon, R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // Nature Protocols. – 2006. – Vol. 1(2). – P. 936-946. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.120>
- 3-Диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолін-4-он – эффективный реагент в синтезе 3-аминометилзамещенных хинолонов / В. А. Зубков, И. С. Гриценко, С. Г. Таран та ін. // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2005. – Т. 3, № 2 (10). – С. 23-27.
- The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, P. Simon // Psychopharmacol. (Berl). – 1985. – Vol. 85. – P. 367-370.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2006. – 312 с.
- Quantitative traits for the tail suspension test: Automation, optimization, and BXD RI mapping / H. V. Lad, L. Liu, J. L. Payá-Cano et al. // Mammalian Genome. – 2007. – Vol. 18, Issue 6-7. – P. 482-491. <https://doi.org/10.1007/s00335-007-9029-1>
- Dynamically Timed Stimulation of Corticolimbic Circuitry Activates a Stress-Compensatory Pathway / D. Carlson, L. K. David, N. M. Gallagher et al. // Biol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 82, Issue 12. – P. 904-913. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.008>

19. Castagné, V. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse / V. Castagné, R. D. Porsolt, P. Moser // *Eur. J. of Pharmacol.* – 2009. – Vol. 616, Issue 1. – P. 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.018>

## References

1. Shtrygol', S. Iu., Zubkov, V. A., Podol'skiĭ, I. N., Gritsenko, I.S. (2012). *Eksperymental'naiia i klinicheskaia farmakologija*, 75 (4), 7-9.
2. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu., Zubkov, V. O. (2018). The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R',R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones in vivo. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26 (1), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>
3. Shtrygol', S. Ju., Zubkov, V. O., Gritsenko, I. S., Podolsky, I. M., Shatilov, O. V. (2010). *Klinična farmaciâ*, 14 (1), 35-38.
4. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu. (2016). *Klinična farmaciâ*, 20 (4), 46-51. <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1408>
5. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu. (2015). Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (4), 518-524.
6. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu., Ostashko, V. F., Bezditko, N. V. (2013). *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 2 (25), 46-49.
7. Shtrygol', S. Yu., Podolsky, I. M., Zubkov, V. O., Gritsenko, I.S. (2013). Zastosuvannia 2-metyl-3-fenilaminometylkhinolin-4-onu yak zasobu antyhipoksychnoi, aktoprotekornoï ta antyalkoholnoi dii. *Patent UA 102900 na vynakhid, MPK (2013.01) A61K 31/47 (2006.01), C07D 215/233 (2006.01), C07D 215/12 (2006.01), A61P 25/00, A61P 25/32 (2006.01)*. № a 2011 13575; declared 18.11.2011; published 27.08.2013, № 16, 4.
8. Podolsky, I., Shtrygol', S. (2017). The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one. *The Pharma Innovation Journal*, 6 (8C), 156-160.
9. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu., Tsyvunin, V. V. (2018). *Klinična farmaciâ*, 22 (4), 34-41. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1471>
10. Witkin, J. M., Knutson, D. E., Rodriguez, G. J., Shi, S. (2018). Rapid-Acting Antidepressants. *Current Pharmaceutical Design*, 24, 1-8. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
11. Read, J., Gee, A., Diggle, J., Butler, H. (2019). Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults. *Addictive Behaviors*, 88, 82-85. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.021>
12. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). *Official Journal of the European Communities*, L 276, 33-79.
13. Deacon, R. M. (2006). Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments. *Nature Protocols*, 1(2), 936-946. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.120>
14. Zubkov, V. A., Gritsenko, I. S., Taran, S. G., Podolsky, I. N., Kamenetska, O. L. (2005). *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 3(2), 23-27.
15. Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 85, 367-370.
16. Rebrova, O. Yu. (2006). Statisticheskiy analiz meditsinskih danniyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moscow: Mediasfera, 312.
17. Lad, H. V., Liu, L., Payá-Cano, J. L., Fernandes, C., Schalkwyk, L. C. (2007). Quantitative traits for the tail suspension test: Automation, optimization, and BXD RI mapping. *Mammalian Genome*, 18(6-7), 482-491. <https://doi.org/10.1007/s00335-007-9029-1>
18. Carlson, D., David, L. K., Gallagher, N. M., Vu, M.-A. T., Shirley, M., ..., Dzirasa, K. (2017). Dynamically Timed Stimulation of Corticolimbic Circuitry Activates a Stress-Compensatory Pathway. *Biological Psychiatry*, 82(12), 904-913. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.008>
19. Castagné, V., Porsolt, R. D., Moser, P. (2009). Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *European Journal of Pharmacology*, 616(1), P. 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.018>

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

**Подольський І. М.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медичної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>)

**Podolsky I. M.**, Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Medicinal Chemistry Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>)

**Подольский И. Н.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, кафедра медичної хімії, тел. +380572679204. E-mail: [medchem@nuph.edu.ua](mailto:medchem@nuph.edu.ua)

Mailing address: 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine, National University of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry, +380572679204. E-mail: [medchem@nuph.edu.ua](mailto:medchem@nuph.edu.ua)

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, Национальный фармацевтический университет, кафедра медицинской химии. тел. +380572679204. E-mail: [medchem@nuph.edu.ua](mailto:medchem@nuph.edu.ua)