

УДК 615.214.32:541.831.8: 57.034:57.084.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1471>*І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін*

Національний фармацевтичний університет

ВАРІАТИВНІСТЬ ВПЛИВУ АТРИСТАМІНУ ТА ІМІПРАМІНУ НА ДЕПРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ МИШЕЙ В АСПЕКТІ ЦИРКАДІАННИХ ЧИННИКІВ

До основних ендогенних факторів впливу на депресивну поведінку як тварин, так і людини відносять хронофізіологічні особливості секреції деяких гормонів та нейромедіаторів (у першу чергу, мелатоніну), які мають виразні циркадіанні та сезонні ритми. Саме тому можна припустити різну чутливість ЦНС тварин до впливу хімічних сполук антидепресивної дії при введенні їх у різні фази доби.

Мета дослідження – вивчити варіативність впливу перспективного антидепресанта атристаміну в порівнянні з класичним трициклічним антидепресантом іміпраміном на депресивність мишей з урахуванням хронофізіологічних (циркадіанних) чинників.

Матеріали та методи. Депресивну поведінку мишей досліджували у тесті підвішування за хвіст. У межах однієї доби було виконано 4 досліди у такі часові інтервали: 2:00-4:00, 8:00-10:00, 14:00-16:00, 20:00-22:00. Косинор-аналіз одержаних результатів проводили за допомогою програми Cosinor-Analysis 2.4.

Результати. Серед показників групи інтактного контролю не виявлено достовірних відмінностей впродовж доби. Тварини, яким вводили іміпрамін (25 мг/кг), мали менший загальний час іммобільності (маркер антидепресивної дії) у всіх часових періодах. Удень зменшення цього показника було максимальним і статистично значущим (-36,8 % проти інтактного контролю, $p < 0,05$). Уночі, навпаки, цей показник мало відрізнявся від тако-го у групі інтактного контролю (-12,2 %). Загальний час іммобільності мишей на тлі атристаміну (100 мг/кг) вранці не відрізнявся від показника групи інтактного контролю, вдень атристамін достовірно зменшував цей показник (-26,5 %, $p < 0,05$) відносно інтактного контролю, ввечері вплив досліджуваної сполуки на рівень депресивності мишей послаблювався, а вночі тварини цієї групи у середньому на 30 % довше перебували у стані «поведінкового відчаю» порівняно з контролем. Косинор-аналіз показав, що тварини усіх експериментальних груп мали 24-годинний синусоїдний хроноритм показників депресивності у тесті підвішування за хвіст. При цьому на тлі введення атристаміну та іміпраміну відбувається однотипне зміщення акрофаз показників депресивності мишей відносно фізіологічних значень. На відміну від трициклічного антидепресанта іміпраміну атристамін викликає виразні добові коливання показників депресивної поведінки мишей.

Висновки. Тільки у денний період доби (14:00-16:00) і атристамін, і іміпрамін достовірно зменшували загальний час іммобільності тварин. Спільною хронофармакологічною рисою впливу атристаміну та іміпраміну на рівень депресивності тварин є зниження антидепресивних властивостей обох речовин у нічний період доби.

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он; атристамін; іміпрамін; тест підвішування за хвіст; циркадіанні ритми; косинор-аналіз

*I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. V. Tsyvunin**National University of Pharmacy*

Variability of the effect of atristamine and imipramine on the depressive behavior of mice in the aspect of circadian factors

Chronophysiological features of secretion of some hormones and neurotransmitters (especially melatonin), which have distinct circadian and seasonal rhythms, are the main endogenous factors affecting the depressive behavior of both animals and humans. That is why it is possible to assume different sensitivity of the CNS in animals to the effect of antidepressant chemicals introduced in different phases of the day.

Aim. To study the variability of the effect of a promising antidepressant atristamine in comparison with the classical tricyclic antidepressant imipramine on the depressive behavior of mice taking into account chronophysiological (circadian) factors.

Materials and methods. The depressive behavior of mice was studied using the tail suspension test. Four experiments were performed within one day at the following time intervals: 2:00-4:00, 8:00-10:00, 14:00-16:00, 20:00-22:00. The cosinor analysis of the results was carried out using the Cosinor-Analysis 2.4 program.

Results. There were no significant differences during the day among the indicators of the intact control group. Animals treated with imipramine (25 mg/kg) had a lower total time of immobility (a marker of the antidepressant activity) in all time periods. In the daytime, the decrease of this indicator was maximal and statistically significant (-36.8 % against the intact control group, $p < 0.05$). At night, on the contrary, this parameter was slightly different from that in the intact control group (-12.2 %). The total time of immobility of mice on the background of atristamine (100 mg/kg) did not differ from that of the intact control group in the morning. In the daytime, atristamine significantly reduced this indicator (-26.5 %, $p < 0.05$) compared to the intact control. The effect of the test compound on the depressive behavior of mice was decreased in the evening. Animals of this group at night were on average 30 % longer in the state of "behavioral despair" compared to the control. The cosinor analysis showed that the animals of all experimental groups had a 24-hour sinusoidal chronorhythm of depressivity in the tail suspension test. The same type of displacement of acrophases of the depressive behavior parameters in mice relative to physiological values occurs after administration

of atristamine and imipramine. Unlike tricyclic antidepressant imipramine, atristamine causes a pronounced daily oscillation of depressive behavior of mice.

Conclusions. Atristamine and imipramine significantly reduced the total time of immobility of animals only in the daytime period (14:00-16:00). The common chronopharmacological feature of the effect of atristamine and imipramine on the depressive behavior of mice is reduction of the antidepressant activities of both substances at night.

Key words: 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one; atristamine; imipramine; the tail suspension test; circadian rhythms; cosinor analysis

И. Н. Подольский, С. Ю. Штрыголь, В. В. Цывунин

Национальный фармацевтический университет

Вариативность влияния атристамина и имипрамина на депрессивное поведение мышей в аспекте циркадианных факторов

К основным эндогенным факторам влияния на депрессивное поведение как животных, так и человека относят хронофизиологические особенности секреции некоторых гормонов и нейромедиаторов (в первую очередь мелатонина), которые имеют значительные циркадианные и сезонные ритмы. Именно поэтому можно предположить различную чувствительность ЦНС животных к воздействию химических соединений антидепрессивного действия при введении их в разные фазы суток.

Цель исследования – изучить вариативность влияния перспективного антидепрессанта атристамина в сравнении с классическим трициклическим антидепрессантом имипрамином на депрессивность мышей с учетом хронофизиологических (циркадианных) факторов.

Материалы и методы. Депрессивное поведение мышей исследовали в тесте подвешивания за хвост. В пределах одних суток было выполнено 4 опыта в такие временные интервалы: 2:00-4:00, 8:00-10:00, 14:00-16:00, 20:00-22:00. Косинор-анализ полученных результатов проводили с помощью программы Cosinor-Analysis 2.4.

Результаты. Среди показателей группы интактного контроля не выявлено достоверных различий в течение суток. Животные, которым вводили имипрамин (25 мг/кг), имели меньшее общее время иммобильности (маркер антидепрессивного действия) во всех временных периодах. Днём уменьшение этого показателя было максимальным и статистически значимым (-36,8 % против интактного контроля, $p < 0,05$). Ночью, наоборот, этот показатель мало отличался от такового в группе интактного контроля (-12,2 %). Общее время иммобильности мышей на фоне атристамина (100 мг/кг) утром не отличалось от показателя группы интактного контроля, днём атристамин достоверно уменьшал этот показатель (-26,5 %, $p < 0,05$) относительно интактного контроля, вечером влияние исследуемого соединения на уровень депрессивности мышей ослаблялось, а ночью животные этой группы в среднем на 30 % дольше находились в состоянии «поведенческого отчаяния» по сравнению с контролем. Косинор-анализ показал, что животные всех экспериментальных групп имели 24-часовой синусоидальный хроноритм показателей депрессивности в тесте подвешивания за хвост. При этом на фоне введения атристамина и имипрамина происходит однотипное смещение акрофаз показателей депрессивности мышей относительно физиологических значений. В отличие от трициклического антидепрессанта имипрамина атристамин вызывает значительные суточные колебания показателей депрессивного поведения мышей.

Выводы. Только в дневное время суток (14:00-16:00) и атристамин, и имипрамин достоверно уменьшали общее время иммобильности животных. Общей хронофармакологической особенностью влияния атристамина и имипрамина на уровень депрессивности животных является снижение антидепрессивных свойств обоих веществ в ночное время суток.

Ключевые слова: 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-он; атристамин; имипрамин; тест подвешивания за хвост; циркадианные ритмы; косинор-анализ

Доведені є той факт, що рівень депресивності як тварин, так і людини є складною інтегральною характеристикою функціонального стану ЦНС, яка постійно перебуває під впливом чисельних факторів екзо- та ендогенного походження. До основних ендогенних факторів впливу на депресивність відносять хронофізіологічні особливості секреції деяких гормонів та нейромедіаторів (у першу чергу, мелатоніну), які мають виразні циркадіанні та сезонні ритми [1].

Останнім часом з'являється дедалі більше доказів ролі «біологічного годинника» у розвитку депресивних розладів. При сезонній депресії та при біполярних розладах цілком імовірно, що зміни циркадіанних ритмів відіграють важливу роль у генезисі розладів [2]. Доступні дані останніх досліджень доводять первісну за-

лученість циркадіанної системи до етіології та патогенезу уніполярної депресії (MDD) [3]. Саме тому можна припустити різну чутливість ЦНС тварин до впливу хімічних сполук антидепресивної дії при введенні їх у різні фази доби. Отже, дослідження хронофармакологічних характеристик перспективних біологічно активних сполук з антидепресивними властивостями є важливим етапом в аспекті як подальшої оптимізації режиму введення, так і виявлення можливих взаємодій з мелатонінергічною системою. Особливого розвитку цей напрямок набув після впровадження у медичну практику агоністів мелатоніну та інших антидепресантів з доведеним впливом на мелатонінові рецептори, які додатково виявляють хронобіотичні властивості [4].

Об'єктом дослідження є 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-он, який під назвою

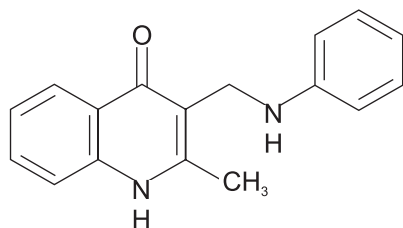


Рис. 1. Структурна формула 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну)

«Атристамін» вивчається як перспективний антидепресант [5-8], що додатково виявляє антиамнестичні [7, 8], церебропротекторні [9], антигіпоксичні [10, 11], актопротекторні [11] та анагетичні [12] властивості. Вплив атристаміну на депресивну поведінку тварин у дозі 100 мг/кг неодноразово досліджено у тесті підвішування мишей за хвіст [7, 8], а також у плавальному тесті Порсолта на щурах [9]. Але ці результати одержані у світлий (ранковий та денний) час доби – з 9 до 16 години.

Мета роботи – дослідити в експерименті варіативність впливу атристаміну в порівнянні з класичним трициклічним антидепресантом іміпраміном на депресивність мишей з урахуванням хронофізіологічних (циркадіанних) чинників.

Матеріали та методи

Експериментальні тварини. Дослідження проведено на 96 рандомбредних мишах-самцях масою 18-24 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 [13]. До початку експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природного світлового режиму «день-ніч» з вільним доступом до води та їжі.

Хімічні сполуки та реактиви. В експерименті використовували атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он), синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету (рис. 1) [14], та іміпрамін (Меліпрамін, «EGIS Pharmaceuticals PLC», Угорщина) у вигляді розчину для ін'єкцій 25 мг/2 мл.

Дизайн експерименту. З метою виявлення впливу атристаміну та іміпраміну на депресивну поведінку мишей був обраний тест підвішування за хвіст [15], за допомогою якого неодноразово були підтверджені антидепресивні властивості досліджуваної сполуки [7, 8].

Експеримент було проведено навесні (у травні). В межах однієї доби виконано 4 досліди у такі часові інтервали: 2:00-4:00, 8:00-10:00, 14:00-16:00, 20:00-22:00. Уночі (2:00-4:00) та ввечері (20:00-22:00) під час роботи використовували

інфрачервону лампу для усунення впливу світлового чинника на синтез мелатоніну [16], вранці (8:00-10:00) та вдень (14:00-16:00) – природне освітлення. Для кожного з чотирьох дослідів були випадковим чином сформовані 3 групи по 8 тварин:

1 – група інтактного контролю, тваринам якої за годину до тесту вводили внутрішньошлунково (в/ш) відповідний об'єм фізіологічного розчину із розрахунку 10 мл/кг;

2 – група тварин, які одержували атристамін в/ш у вигляді водної тонкодисперсної суспензії, стабілізованої Твіном-80, у встановленій у попередніх дослідженнях [5, 7, 8] ефективній дозі 100 мг/кг за годину до тесту;

3 – група тварин, яким вводили іміпрамін у дозі 25 мг/кг [17] внутрішньоочеревинно за тією ж схемою.

Реєстрували загальний час іммобільності тварин, кількість епізодів пасивного зависання та латентний час першого акту пасивного зависання. Розраховували середній час одного зависання.

Косінор-аналіз. За допомогою програми «Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP» визначали мезори, амплітуди, акрофази та батіфази одержаних у досліді показників [18], а також розраховували відповідні хронограми.

Статистична обробка результатів. Одержані результати наведені у формі середніх арифметичних та їхніх стандартних помилок ($M \pm m$). Результати обробляли статистично з використанням програмного пакету «STATISTICA 10.0». Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента при нормальному розподілі та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні за його відсутності. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Серед показників групи інтактного контролю (табл. 1) не виявлено достовірних відмінностей впродовж доби, що, однак, не виключає глибинну циркадіанну варіативність рівня депресивності, яку неможливо виявити у тесті підвішування за хвіст.

Тварини, яким вводили іміпрамін, мали менший загальний час іммобільності (маркер антидепресивної дії) у всіх часових періодах (табл. 1). Удень зменшення цього показника було максимальним і статистично значущим ($-36,8$ % проти інтактного контролю, $p < 0,05$). Уночі, навпаки, цей показник мало відрізнявся від такого у групі інтактного контролю ($-12,2$ %). Можна зробити висновок, що чутливість тварин до дії іміпраміну вночі нижча, ніж в інші досліджувані періоди доби. Слід відмітити й достовірне зниження кількості епізодів пасивного зависання

Таблиця 1

Показники депресивності мишей у групах інтактного контролю, атристаміну та іміпраміну у тесті підвішування за хвіст у різні періоди доби, $M \pm m$

| Група тварин | Кількість тварин у групі | Загальний час іммобільності тварин, с | Кількість епізодів пасивного зависання | Середній час одного зависання, с | Латентний час першого зависання, с |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|------------------------------------|
| 02:00-04:00 | | | | | |
| Інтактний контроль | 8 | 141,3±22,9 | 14,8±2,2 | 9,9±2,2 | 47,4±8,1 |
| Атристамін, 100 мг/кг | 8 | 184,4±11,2 ^{^^} (+30,5 %) | 10,8±1,6 | 21,0±4,1* | 34,3±4,0 |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 8 | 124,1±9,7 (-12,2 %) | 10,3±1,4 | 15,2±3,7 | 52,8±7,4 (#-m) |
| 08:00-10:00 | | | | | |
| Інтактний контроль | 8 | 151,5±19,3 | 18,0±2,3 | 9,3±1,7 | 44,1±10,0 |
| Атристамін, 100 мг/кг | 8 | 155,5±19,3 (+2,6 %) | 17,9±2,0 (#-n) | 9,5±1,6 (#-n) | 39,1±9,0 |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 8 | 100,0±19,2 (-34,0 %) | 14,0±2,3 | 9,4±3,7 | 35,1±3,4 |
| 14:00-16:00 | | | | | |
| Інтактний контроль | 8 | 159,1±15,6 | 13,6±1,4 | 14,1±4,1 | 43,1±5,7 |
| Атристамін, 100 мг/кг | 8 | 116,9±7,2* (-26,5 %) (###-n) | 17,0±1,3 [^] (##-n) | 7,1±0,7* (##-n) | 69,1±10,3* (##-n / #-m) |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 8 | 100,5±13,6* (-36,8 %) | 11,8±1,6 | 9,6±1,8 | 63,8±13,2 |
| 20:00-22:00 | | | | | |
| Інтактний контроль | 8 | 139,1±17,9 | 14,8±1,3 | 10,2±1,6 | 44,4±5,1 |
| Атристамін, 100 мг/кг | 8 | 113,6±19,5 (-18,3 %) (##-n) | 12,4±2,4 | 9,5±2,0 (#-n) | 78,6±10,4* (##-n / #-m) |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 8 | 93,8±18,8 (-32,6 %) | 9,5±1,3* | 9,8±2,1 | 58,1±7,8 (#-m) |

Примітки:

1) * – статистично значущі відмінності з синхронними показниками групи інтактного контролю у відповідному часовому інтервалі, $p < 0,05$;

2) [^], ^{^^} – статистично значущі відмінності з синхронними показниками групи іміпраміну у відповідному часовому інтервалі, $p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно;

3) #, ##, ### – статистично значущі відмінності з показниками аналогічної групи в іншому часовому інтервалі (n – ніч, m – ранок); $p < 0,05$, $p < 0,01$ та $p < 0,001$ відповідно.

мишей порівняно з інтактним контролем у вечірній часовий проміжок (20:00-22:00). Порівняльний аналіз показників тварин групи іміпраміну в різні часові періоди показав, що лише латентний час першого зависання ввечері та вночі були достовірно більшими за цей показник вранці.

Результати тварин, які отримували атристамін, мали значно більшу варіативність показників впродовж доби (табл. 1). Загальний час іммобільності мишей вранці не відрізнявся від показника групи інтактного контролю, вдень атристамін достовірно зменшував цей показник (-26,5 %,

$p < 0,05$) відносно інтактного контролю, ввечері вплив досліджуваної сполуки на рівень депресивності мишей послаблювався, а вночі тварини цієї групи у середньому на 30 % довше перебували у стані «поведінкового відчаю» порівняно з контролем. Слід відмітити, що вдень та ввечері тварини групи атристаміну мали на 60,3 % ($p < 0,05$) та 77,0 % ($p < 0,05$) відповідно довший латентний час першого зависання, що добре корелює з показниками загального часу іммобільності як маркерного індикатора рівня депресивності тварин. У нічний період доби, навпаки, тварини зазначеної групи мали у 2,1 рази досто-

Таблиця 2

Хронофармакологічна характеристика впливу атристаміну та іміпраміну на депресивну поведінку мишей у тесті підвішування за хвіст за результатами косінор-аналізу

| Група тварин | Загальний час іммобільності тварин, с | Кількість епізодів пасивного зависання | Середній час одного зависання, с | Латентний час першого зависання, с |
|-----------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|------------------------------------|
| Мезор | | | | |
| Інтактний контроль | 147,8 | 15,3 | 10,9 | 44,8 |
| Атристамін, 100 мг/кг | 142,6 | 14,5 | 11,8 | 55,3 |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 104,6 | 11,4 | 11,0 | 52,4 |
| Амплітуда | | | | |
| Інтактний контроль | 10,9 | 1,7 | 2,1 | 2,1 |
| Атристамін, 100 мг/кг | 39,7 | 4,2 | 6,9 | 26,3 |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 12,2 | 2,4 | 2,8 | 12,7 |
| Акрофаза | | | | |
| Інтактний контроль | 13:00 (158,6) | 08:00 (17,0) | 16:00 (13,0) | 03:00 (46,9) |
| Атристамін, 100 мг/кг | 05:00 (182,3) | 12:00 (18,7) | 03:00 (18,7) | 18:00 (81,6) |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 04:00 (116,8) | 10:00 (13,7) | 03:00 (13,8) | 19:00 (65,1) |
| Батіфаза | | | | |
| Інтактний контроль | 01:00 (136,9) | 20:00 (13,6) | 04:00 (8,7) | 15:00 (42,6) |
| Атристамін, 100 мг/кг | 17:00 (102,9) | 00:00 (10,3) | 15:00 (4,8) | 06:00 (29,0) |
| Іміпрамін, 25 мг/кг | 16:00 (92,4) | 22:00 (9,0) | 15:00 (8,2) | 07:00 (39,7) |

вірно більший показник середнього часу одного зависання порівняно з таким у групі інтактного контролю.

При аналізі показників тварин групи атристаміну у різні періоди доби привертає увагу той факт, що усі чотири показники цього тесту вдень достовірно відрізняються від нічних показників цієї ж групи, що підкреслює значну добову варіативність впливу атристаміну на рівень депресивності мишей. Цей факт може вказувати на наявність мелатонінергічного компонента в механізмі антидепресивної дії атристаміну.

Таким чином, достовірне зменшення часу іммобільності тварин, подовження латентного часу першого зависання та скорочення середнього часу одного зависання під впливом атристаміну порівняно з показниками групи інтактного контролю в денний період доби (14:00-16:00) повністю узгоджуються з відомою антидепресивною дією досліджуваної сполуки, виявленою саме у денних дослідах. Протилежна спрямованість зазначених показників у нічний період доби (02:00-04:00) порівняно з інтактним контролем може бути пов'язана як з можливим безпосереднім впливом атристаміну на мелатонінові рецептори, так і з синергетичною модуляцією седативного, анксиолітичного та гіпногенного ефектів ендogenous мелатоніну [19].

З метою конкретизації виявлених змін показників депресивності мишей впродовж доби за допомогою косінор-аналізу [18] були розраховані основні хронофармакологічні характеристики. З огляду на той факт, що у кожний часо-

вий інтервал результати одержані для різних тварин, нами був застосований трансверсний (cross-sectional) підхід до підготовки вихідних даних для косінор-аналізу, який припускає генералізацію окремих результатів у популяції [18]. Результати косінор-аналізу наведені у табл. 2.

Одержані дані свідчать, що мезори усіх показників тварин, які одержували атристамін, практично не відрізняються від таких у інтактних тварин. При цьому тварини, яким вводили іміпрамін, характеризувались суттєвим зменшенням мезору загального часу іммобільності тварин (-29,2 %) та кількості епізодів пасивного зависання (-25,5 %). Аналіз розрахованих амплітуд виявив, що показники тварин на тлі атристаміну значно (у декілька разів) перевищують такі у інтактних тварин та у групах іміпраміну. Цей факт підкреслює значну варіативність впливу досліджуваної сполуки на депресивність мишей впродовж доби.

Аналіз розрахованих хронограм на прикладі показників загального часу іммобільності тварин у всіх групах (рис. 2) дозволяє якісно [18] оцінити хронофармакологічні особливості впливу атристаміну та іміпраміну на депресивну поведінку мишей у тесті підвішування за хвіст та зробити певні висновки. По-перше, тварини усіх груп мали 24-годинний синусоїдний хроноритм показників депресивності у тесті підвішування за хвіст. По-друге, на тлі введення атристаміну та іміпраміну відбувається однотипне зміщення акрофаз і, відповідно, батіфаз показників депресивності мишей відносно інтактного контролю.

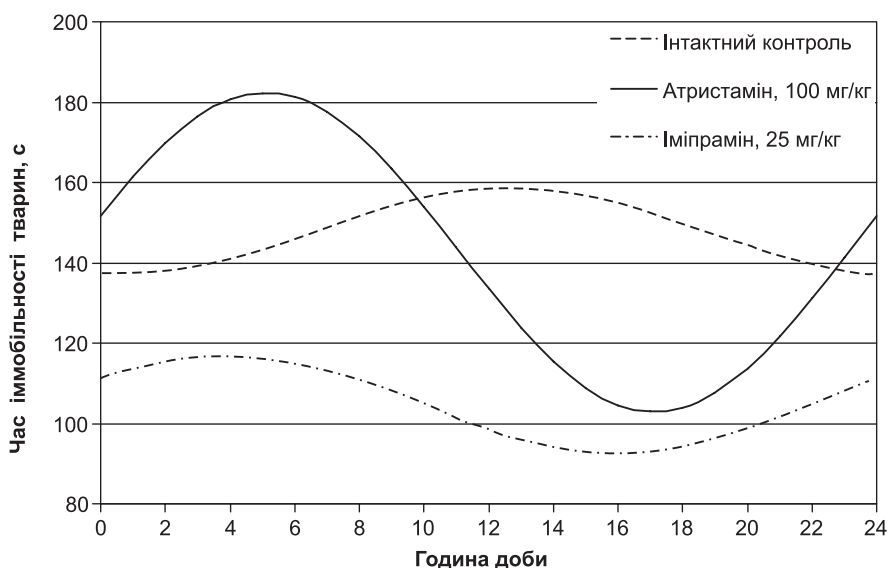


Рис. 2. Хронограми показників загального часу іммобільності мишей

При цьому акрофази антидепресивної активності (відповідають батіфазам загального часу іммобільності тварин і середнього часу одного зависання та акрофазі латентного часу першого зависання) обох речовин припадають на денні та вечірні години. По-третє, на відміну від трициклічного антидепресанта іміпраміну атристамін викликає виразні добові осциляції показників рівня депресивності мишей. Цей факт може мати як позитивні, так і негативні віддзеркалення при подальшому впровадженні у клінічну практику, але обов'язково має бути врахований та ретельно досліджений.

ВИСНОВКИ

1. У тесті підвішування за хвіст досліджено варіативність впливу перспективного антидепресанта атристаміну та класичного трициклічного антидепресанта іміпраміну на депресивну поведінку мишей в аспекті циркадіанних чинників.

2. Показано, що інтактні тварини не мають достовірних відмінностей у показниках рівня

депресивності впродовж доби у тесті підвішування за хвіст.

3. Доведено, що тільки у денний період доби (14:00-16:00) і атристамін, і іміпрамін достовірно зменшують загальний час іммобільності тварин (маркер антидепресивної активності). Також спільною хронофармакологічною рисою впливу атристаміну та іміпраміну на рівень депресивності тварин є зниження антидепресивних властивостей обох речовин у нічний період доби.

4. Косінор-аналіз виявив, що тварини усіх груп мали 24-годинний синусоїдний хроноритм показників депресивності за тестом підвішування за хвіст. При цьому на тлі введення атристаміну та іміпраміну відбувається однотипне зміщення акрофаз показників депресивності мишей відносно фізіологічних значень. На відміну від трициклічного антидепресанта іміпраміну атристамін викликає виразні добові коливання показників депресивної поведінки мишей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

- Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating / Z. M. Weil, A. K. Hotchkiss, M. L. Gatién et al. // *Brain Res. Bull.* – 2006. – Vol. 68, Issue 6. – P. 425–429. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.09.016>
- Melatonin in mood disorders / V. Srinivasan, M. Smits, W. Spence et al. // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 7, Issue 3. – P. 138–151. <https://doi.org/10.1080/15622970600571822>
- Circadian rhythms, melatonin and depression / M. A. Quera Salva, S. Hartley, F. Barbot et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17, Issue 15. – P. 1459–1470. <https://doi.org/10.2174/138161211796197188>
- Pharmacological properties of the antidepressant agomelatine / B. Guardiola-Lemaitre, C. De Bodinat, P. Delagrangé et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 171, Issue 15. – P. 3604–3619. <https://doi.org/10.1111/bph.12720>
- 2-Метил-3-фениламинометилхинолин-4-он – потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С. Ю. Штрыголь, В. А. Зубков, И. Н. Подольский, И. С. Гриценко // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7–9.
- Podolsky, I. M. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R',-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones in vivo / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. O. Zubkov // *Saudi Pharm. 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.

8. Подольський, І. М. Дозозалежність ефектів перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону / І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 46–51. <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1408>
9. 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. Chem. Pharm. Res. – 2015. – Vol. 7, Issue 4. – P. 518–524.
10. Антигіпоксична активність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону – перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями / І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь, В. Ф. Осташко, Н. В. Бездітко // Укр. біофармац. журн. – 2013. – № 2 (25). – С. 46–49.
11. Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії. Пат. UA 102900 на винахід, МПК (2013.01) А 61 К 31/47 (2006.01), С 07 D 215/233 (2006.01), С 07 D 215/12 (2006.01), А 61 Р 25/00, А 61 Р 25/32 (2006.01) / Штриголь 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.
12. 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.
13. 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.
14. 3-Диметиламінометил-2-метил-1Н-хінолін-4-он – ефективний реагент в синтезі 3-амінометилзамещених хинолонов / В. А. Зубков, І. С. Гриценко, С. Г. Таран і др. // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2005. – Т. 3, № 2 (10). – С. 23–27.
15. 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. <https://doi.org/10.1007/bf00428203>
16. The Influence of Red Light Exposure at Night on Circadian Metabolism and Physiology in Sprague-Dawley Rats / R. T. Dauchy, M. A. Wren, E. M. Dauchy et al. // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2015. – Vol. 54, Issue 1. – P. 40–50.
17. Штриголь, С. Ю. Модуляція фармакологічних ефектів при різних солевих режимах: монографія / С. Ю. Штриголь. – Х. : Ависта-VLT, 2007. – 360 с.
18. Cornelissen, G. Cosinor-based rhythmometry / G. Cornelissen // Theor. Biol. Med. Model. – 2014. – Vol. 11, Issue 1. – P. 1–24. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>
19. Analgesic, Anxiolytic and Anaesthetic Effects of Melatonin: New Potential Uses in Pediatrics / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16, Issue 1. – P. 1209–1220. <https://doi.org/10.3390/ijms16011209>

References

1. Weil, Z. M., Hotchkiss, A. K., Gatién, M. L., Pieke-Dahl, S., & Nelson, R. J. (2006). Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating. *Brain Research Bulletin*, 68(6), 425–429. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.09.016>
2. Srinivasan, V., Smits, M., Spence, W., Lowe, A. D., Kayumov, L., Pandi-Perumal, S. R., ... Cardinali, D. P. (2006). Melatonin in mood disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7(3), 138–151. <https://doi.org/10.1080/15622970600571822>
3. A. Quera Salva, M., Hartley, S., Barbot, F., C. Alvarez, J., Lofaso, F., & Guilleminault, C. (2011). Circadian Rhythms, Melatonin and Depression. *Current Pharmaceutical Design*, 17(15), 1459–1470. <https://doi.org/10.2174/138161211796197188>
4. Guardiola-Lemaitre, B., De Bodinat, C., Delagrangé, P., Millan, M. J., Munoz, C., & Mocaër, E. (2014). Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *British Journal of Pharmacology*, 171(15), 3604–3619. <https://doi.org/10.1111/bph.12720>
5. Shtrygol', S. Iu., Zubkov, V. A., Podol'skii, I. N., Gritsenko, I. S. (2012). *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija*, 75 (4), 7–9.
6. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Y., & 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>
7. Shtrygol', S. Ju., Zubkov, V. O., Gritsenko, I. S., Podolsky, I. M., Shatilov, O. V. (2010). *Klinična farmaciâ*, 14 (1), 35–38.
8. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu. (2016). *Klinična farmaciâ*, 20 (4), 46–51. <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1408>
9. 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.
10. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu., Ostashko, V. F., Bezditko, N. V. (2013). *Ukraïns'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 2 (25), 46–49.
11. Shtrygol', S. Yu., Podolsky, I. M., Zubkov, V. O., Gritsenko, I. S. (2013). Zastosuvannia 2-metyl-3-fenilaminometylkhinolin-4-onu yak zasobu antyhipoksychnoi, aktoprotektoornoï ta antyalkoholnoi dii. Patent UA 102900 na vynakhid, 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). № а 2011 13575; declared 18.11.2011; published 27.08.2013, № 16, 4.
12. 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.
13. 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.
14. Zubkov, V. A., Gritsenko, I. S., Taran, S. G., Podolsky, I. N., Kamenetska, O. L. (2005). *Žurnal organičnoï ta farmacevtičnoï himiï*, 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. <https://doi.org/10.1007/bf00428203>
16. Dauchy, R. T., Wren, M. A., Dauchy, E. M., Hoffman, A. E., Hanifin, J. P., Warfield, B., ... Blasko, D. E. (2015). The Influence of Red Light Exposure at Night on Circadian Metabolism and Physiology in Sprague-Dawley Rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, 54(1), 40–50.
17. Shtrygol', S. Yu. (2007). *Modulyatsiya farmakologicheskikh efektov pri razlichnykh solevykh rezhimakh: Monografiya*. Kharkov: Avista-VLT, 360.

18. Cornelissen, G. (2014). Cosinor-based rhythmometry. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11(1), 1–24. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>
19. Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Aversa, S., Arrigo, T., Reiter, R., & Gitto, E. (2015). Analgesic, Anxiolytic and Anaesthetic Effects of Melatonin: New Potential Uses in Pediatrics. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 1209–1220. <https://doi.org/10.3390/ijms16011209>

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 (Ph.D.), 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>)

Штрыголь С. Ю., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

Shtrygol' S. Yu., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy

Штрыголь С. Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Национальный фармацевтический университет

Цьвунін В. В., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-2980-5035>)

Tsyvunin V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-2980-5035>)

Цьвунин В. В., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-2980-5035>)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, кафедра медичної хімії НФаУ. Тел. +380572679204.

E-mail: 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

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, кафедра медицинской химии НФаУ. Тел. +380572679204. E-mail: medchem@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 24.09.2018 р.