

Р. В. Луценко<sup>1</sup>, В. В. Цивунін<sup>2</sup>, О. О. Койро<sup>2</sup>, Ю. Б. Лар'яновська<sup>2</sup>

## Експериментальне дослідження кардіопротекторної дії 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду

<sup>1</sup>Українська медична стоматологічна академія  
Міністерства охорони здоров'я України, м. Полтава

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет  
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

**Ключові слова:** похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, кардіопротекторна дія, адреналіновий міокардит, щури

За даними ВООЗ, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною більш ніж половини смертей у Європейському регіоні, причому до 80 % передчасних випадків смерті від хвороб серця й інсульту можна запобігти [1, 2]. До 20 % осіб з ССЗ страждають на депресію, і наявність депресії та/або тривожних розладів щонайменше подвоює ризик летальності внаслідок гострого коронарного синдрому. Встановлено також, що коморбідні пацієнти з тяжкими психічними розладами помирають на 15–20 років раніше, найчастіше саме від ССЗ, адже в таких хворих ризик виникнення серцевого нападу принаймні вдвічі більший, ніж у загальній популяції [3–9].

Сучасні принципи лікування коморбідних пацієнтів спрямовані на обмеження поліпрагмазії та корекцію так званих «фармакологічних каскадів», які являють собою призначення додаткових лікарських засобів через розвиток ускладнень фармакотерапії [9]. Тому перспективним є пошук препаратів полімодальної дії, здатних одночасно виявляти як кардіопротекторну, так і нейромодулювальну дію. У цьому аспекті привертають увагу похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, зокрема, 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетамід, що в експерименті виявляє

широкий спектр нейротропної дії: антидепресивну, стреспротекторну, анксиолітичну й антиамнестичну [10–14].

**Мета дослідження** – вивчити вплив потенційного нейротропного засобу – 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду (умовна назва – сполука 18) – на перебіг експериментального ураження серця щурів.

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на 38 статевозрілих рандомбредних білих щурах самцях масою 270–300 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію – сталій температурі (+ 20–24 °С) та вологості (50 %) у добре вентильованих поліпропіленових клітках з вільним доступом до їжі (комбінований сухий корм для гризунів) та води [15]. Протокол досліджень відповідає біоетичним принципам і нормам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21 лютого 2006 року № 3477-IV (зі змінами).

Адреналіновий міокардит моделювали в щурів шляхом одноразового підшкірного введення розчину адреналіну гідротартрату («Адреналін-Дарниця», розчин для ін'єкцій, 1,8 мг/мл, ФК «Дарниця», Україна) у дозі 1 мг/кг [15]. Із урахуванням значної ролі вільнорадикального окиснення та виразного гіпоксичного ураження серцевого м'яза, а також беручи до уваги подібність фармакологічного профілю з

досліджуваною сполукою, як препарат порівняння обрали антиоксидант з доведеними антигіпоксичними, нейропротекторними та кардіопротекторними властивостями – етилметилгідроксипіридину сукцинат («Армадин», розчин для для ін'єкцій, 50 мг/мл, ЗАТ «Лекхім-Харків», Україна).

Сполуку 18 синтезовано та стандартизовано на кафедрі аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків) доктором фармацевтичних наук, професором С. В. Колісником.

Досліджувану речовину та препарат порівняння вводили в лікувально-профілактичному режимі за 30 хв до та через 1 год після моделювання ураження міокарда [15]: сполуку 18 – внутрішньоочеревинно (в/о) у середньо ефективній дозі 12 мг/кг, яку визначено в попередніх дослідях [11–15], етилметилгідроксипіридину сукцинат – в/о в дозі 100 мг/кг [16].

Функціональний стан міокарда оцінювали за показниками електрокардіограми (ЕКГ) – інтервалами PQ, QRS, QT, амплітудою зубців R, P, T, частотою серцевих скорочень (ЧСС), систолічним показником (СП), зміщенням сегмента ST відносно ізолінії [17]. ЕКГ у тварин реєстрували під наркозом (тіопентал натрію, 50 мг/кг в/о) у II стандартному відведенні на електрокардіографі ЕК1Т-03М2 через 24 год після моделювання міокардиту.

Одразу після закінчення ЕКГ-дослідження щурів виводили з експерименту шляхом декапітації, вилучали серце, а також збирали кров для подальших біохімічних досліджень.

Виразність деструктивних процесів у серцевому м'язі визначали за активністю міокард-специфічної МВ-фракції креатинфосфокінази (КК-МВ), а також маркерних ферментів цитолізу – аспаргатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) у плазмі крові щурів. Для оцінки тяжкості ураження міокарда використовували коефіцієнт де Рітіса (співвідношення активності АсАТ до АлАТ) [18]. Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом активних продуктів, що реа-

гують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), у плазмі крові та гомогенаті міокарда щурів, стан антиоксидантної системи – за активністю ферментів супероксиддисмутази (СОД) та каталази в гомогенаті міокарда [19].

Активність КК-МВ визначали шляхом імуноінгібування кінетичним методом за допомогою набору «DAS-SpectroMed s.r.l.» (Молдова), активність АсАТ та АлАТ – методом Райтмана-Френкеля за допомогою наборів «Філісіт-Діагностика» (Україна) [18]. Вміст ТБК-АП вимірювали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично [19], активність СОД – згідно з [20], активність каталази – за модифікованим методом [21] із використанням коефіцієнта молярної екстинкції перекису водню  $2,22 \cdot 10^4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Показники прооксидантно-антиоксидантного статусу міокарда щурів розраховували на 1 г вологої тканини. Фотометричні виміри здійснювали за допомогою спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000.

Серця щурів усіх груп фіксували в 10 % розчині формаліну після повної зупинки скорочень органа. Поперечну пластинку з серця тварин вирізали крізь увесь орган на рівні середини обох шлуночків. Зразки зневоднювали в спиртах зростаючої міцності, занурювали в парафін. Зрізи отримували на санному мікротомі, монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном й еозином [22]. Ілюстраційний матеріал готували за допомогою світлового мікроскопа Granum з цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета програм STATISTICA 8.0 із розрахунком середнього значення, стандартної похибки середнього, рівня значущості (p). Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) – у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U) – за його відсутності. У разі обліку результатів в альтернативній формі (відсоток тварин зі зсувом

сегмента ST відносно ізолінії) використовували кутове перетворення Фішера ( $\phi$ ) [23].

**Результати та їх обговорення.** Через 1 добу після моделювання адреналінового міокардиту не було летальності тварин ані в групі контрольної патології (КП), ані в групах тварин, що отримували сполуку 18 або препарат порівняння. Експериментальна патологія характеризувалася специфічними змінами як показників ЕКГ, так і біохімічних маркерів у плазмі крові та серцевому м'язі щурів. Аналіз ЕКГ (табл. 1) свідчить про виразне порушення функціонального стану міокарда щурів на тлі адреналіну.

На тлі синусового ритму в усіх тварин у групі КП спостерігали достовірне зменшення інтервалу PQ на 18 % щодо інтактного контролю, що свідчить про прискорення передсердно-шлуночкової провідності [32]. На порушення збудження передсердь у щурів з адреналіновим міокардитом вказує виразне зниження вольтажу зубця P (у 3 рази,  $p <$

0,001) порівняно з умовно здоровими тваринами [17]. Тенденційне подовження інтервалу QT у щурів з міокардитом на 12,5 % ( $p = 0,09$ ) проти інтактного контролю вочевидь є маркером аритмогенної дії адреналіну [17].

Збільшення ЧСС у групі КП на 7 % порівняно з інтактним контролем не було статистично значущим через високу дисперсію показника.

На розвиток ішемії серцевого м'яза в щурів групи КП вказують виразна елевація сегмента ST (у 4,7 рази,  $p < 0,001$ ), значуще зростання (майже в 2,5 рази,  $p < 0,01$ ) відсотка тварин зі зсувом сегмента ST відносно ізолінії, а також зниження вольтажу зубця T (у 1,5 рази,  $p < 0,01$ ) порівняно з інтактним контролем [17]. Незначна елевація сегмента ST, яку спостерігали в 3 із 8 тварин групи інтактного контролю (38 %), імовірно пов'язана зі впливом наркозного препарату тіопенталу натрію. Достовірне збільшення СП (на 19 % щодо інтактного контролю) вказує на зниження скоротливої функції міокарда внаслідок

Таблиця 1

*Електрокардіографічні показники функціонального стану серцевого м'яза щурів за умов адреналінового міокардиту, впливу сполуки 18 та етилметилгідроксипіридину сукцинату ( $n = 8-10$ )*

Показник	Інтактний контроль	Адреналіновий міокардит		
		контрольна патологія	сполука 18, 12 мг/кг	етилметилгідроксипіридину сукцинат, 100 мг/кг
PQ, с	0,049 ± 0,001	0,040 ± 0,001***	0,046 ± 0,002 <sup>#, ^</sup>	0,040 ± 0,001***
QRS, с	0,028 ± 0,003	0,031 ± 0,002	0,034 ± 0,002	0,031 ± 0,001
QT, с	0,080 ± 0,003	0,090 ± 0,004	0,078 ± 0,002 <sup>#</sup>	0,080 ± 0,003
R, мВ	0,50 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,53 ± 0,03 <sup>^</sup>	0,42 ± 0,03
P, мВ	0,12 ± 0,01	0,04 ± 0,01***	0,10 ± 0,01 <sup>##</sup>	0,07 ± 0,01*
T, мВ	0,15 ± 0,02	0,10 ± 0**	0,13 ± 0,01 <sup>###, ^^</sup>	0,11 ± 0*
ЧСС, уд/хв	385,75 ± 16,02	412,70 ± 8,64	407,0 ± 7,88	428,60 ± 11,86*
СП, %	51,72 ± 1,41	61,61 ± 2,56**	52,90 ± 1,77 <sup>#</sup>	56,78 ± 1,70*
Елевація сегмента ST, мм	0,19 ± 0,09	0,90 ± 0,12***	0,55 ± 0,16	0,55 ± 0,14
Щури з елевацією сегмента ST, %	38	90**	60	70

*Примітка.* Статистично значущі відмінності: з інтактним контролем – \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; з контрольною патологією – <sup>#</sup> $p < 0,05$ , <sup>##</sup> $p < 0,01$ , <sup>###</sup> $p < 0,001$ ; з групою тварин, що отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат – <sup>^</sup> $p < 0,05$ , <sup>^^</sup> $p < 0,01$ .

його виснаження під впливом адреналіну [17].

Ішемічно-некротичні зміни в тварин групи КП підтверджуються вірогідним зростанням активності головного індикатора некрозу серцевого м'яза – МВ-ізоформи КК на 16 % проти інтактного контролю (табл. 2). Крім того, адреналін спричинив значуще зростання активності маркерних ферментів цитолізу АсАТ і АлАТ у 3,7 та 4,6 разу відповідно, а також тенденційно знизив коефіцієнт де Рітиса в 1,5 разу відносно інтактного контролю, що також вказує на деструкцію кардіоміоцитів [18].

Активнація під впливом адреналіну вільнорадикальних процесів у щурів групи КП [20] підтверджується статистично значущим проти інтактного контролю збільшенням ТБК-АП як у плазмі крові, так і особливо в гомогенаті органа-мішені – серці (на 13 і 39 % відповідно, табл. 2). На тлі зростання ТБК-АП у серцевому м'язі щурів з міокардитом виснажувався пул фермент-

них антиоксидантів СОД і каталази (у 1,5 і 1,7 разу щодо інтактного контролю,  $p < 0,01$ ).

За умов адреналінового міокардиту сполука 18 значно покращувала показники ЕКГ (табл. 1). Нормалізація інтервалів PQ і QT свідчить про запобігання негативного впливу адреналіну на передсердну та шлуночкову провідність, а також його аритмогенної дії. Крім того, під впливом досліджуваної сполуки спостерігали достовірне щодо КП збільшення вольтажу зубців Р і Т, депресію яких спричиняв адреналін.

На редукцію адреналін-індукованої ішемії міокарда опосередковано вказують зменшення елевації сегмента ST і кількості тварин з такими змінами (у 1,6 разу та на 30% відповідно) до значень, що статистично не відрізняються від показників групи інтактного контролю.

Запобігання негативного впливу адреналіну на скоротливу функцію серця під впливом сполуки 18 верифі-

Таблиця 2

*Біохімічні показники стану серцевого м'яза щурів за умов адреналінового міокардиту, впливу сполуки 18 та етилметилгідроксипіридину сукцинату ( $M \pm m, n = 8-10$ )*

Показник	Інтактний контроль	Адреналіновий міокардит		
		контрольна патологія	сполука 18, 12 мг/кг	етилметилгідроксипіридину сукцинат, 100 мг/кг
<i>Плазма крові</i>				
КК-МВ, МО/л	672,6 ± 32,5	778,3 ± 18,9**	708,5 ± 18,9#	754,6 ± 22,6*
АсАТ, мкмоль/(год · мл)	0,90 ± 0,10	3,36 ± 0,08***	2,31 ± 0,12***, ###, ^^	3,53 ± 0,08***
АлАТ, мкмоль/(год · мл)	0,67 ± 0,21	3,06 ± 0,19***	1,46 ± 0,19*, ###, ^^	3,14 ± 0,14***
Коефіцієнт де Рітиса	1,67 ± 0,39	1,14 ± 0,08	1,79 ± 0,24*, ^	1,15 ± 0,06
ТБК-АП, мкмоль/л	6,33 ± 0,07	7,14 ± 0,18**	6,70 ± 0,12*	6,79 ± 0,08***
<i>Міокард</i>				
СОД, од. / (хв · г)	24,20 ± 1,72	15,83 ± 0,79**	18,50 ± 0,92*, #	16,17 ± 1,62**
Каталаза, мкмоль/ (хв · г)	53,00 ± 3,94	31,67 ± 2,62**	42,33 ± 2,23*, #, ^	33,67 ± 3,27**
ТБК-АП, мкмоль/г	132,80 ± 9,90	184,17 ± 8,72**	155,33 ± 6,09#, ^	178,67 ± 8,29**

Примітка. Статистично значущі відмінності: з інтактним контролем – \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; з контрольною патологією – # $p < 0,05$ , ### $p < 0,001$ ; з групою тварин, що отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат – ^ $p < 0,05$ , ^^ $p < 0,001$ .

ковано за статистично значущим зниженням СП до рівня тварин групи інтактного контролю.

Досліджувана сполука 18 нормалізувала біохімічні зміни, що їх спричинив адреналін (табл. 2). На зменшення ступеня ішемічно-деструктивних процесів у міокарді вказують статистично значуще щодо групи КП зниження активності КК-МВ, АсАТ і АлАТ, а також відновлення значення коефіцієнта де Рітиса до рівня інтактного контролю.

Крім того, на тлі сполуки 18 спостерігали зменшення інтенсивності процесів ПОЛ за достовірним зниженням ТВК-АП у міокарді тварин на 19 % щодо КП. Хоча подібні зміни мали місце також у плазмі крові, різниця між показниками групи сполуки 18 і групи КП (7 %) не досягала рівня статистичної значущості ( $p = 0,06$ ). Одночасно сполука 18 стимулювала пригнічену антиоксидантну систему міокарда, що встановлено за достовірним збільшенням активності СОД і каталази щодо групи КП на 17 і 34 % відповідно.

Препарат порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинат на моделі адреналінового міокардиту не чинив позитивного впливу на електрокардіографічні та біохімічні показники функції серця щурів. Більшість проаналізованих індикаторів у тварин групи препарату порівняння не відрізнялись від таких у щурів групи КП. Окремо варто

зазначити, що етилметилгідроксипіридину сукцинат, на відміну від адреналіну та сполуки 18, спричиняв статистично достовірне підвищення ЧСС тварин на 11 % щодо інтактного контролю (табл. 1).

За гістологічного дослідження міокард інтактних щурів має вигляд єдиного масиву пучків однакових за товщиною рівномірно забарвлених серцево-м'язових волокон із незміненою синцитіальною структурою. Кардіоміоцити у волокнах розташовано послідовно один за одним. Ядра кардіоміоцитів – витягнутої або овальної форми, звичайні за розміром і локалізацією, нормохромні, з чіткою хроматиною субстанцією, ядерцем. Чітко прослідковується поперечна посмугованість міофібрил. Міжволокневі та міжпучкові прошарки – помірні, вміст сполучнотканинних клітин у них – незначний. Дрібні вени у зовнішніх шарах міокарда – повнокровні. Артерії дрібного та середнього калібру мають звичайні за товщиною судинні стінки, просвіт судин – помірний (рис. 1).

Через 1 добу після введення адреналіну в міокарді лівого шлуночка щурів групи КП виявлено набряк кардіоміоцитів, втрату поперечної посмугованості міофібрил, венозну гіперемію. М'язові волокна – візуально товщі, ніж в інтактному контролі (рис. 2). Строма між волокнами – дифузно інфільтрована макрофагами та лімфоцитами. Спазм

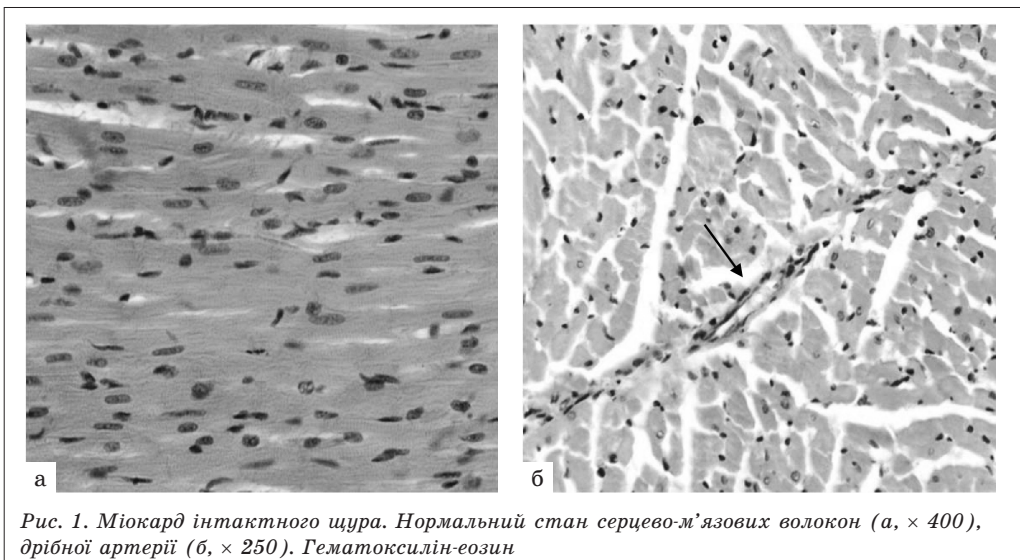
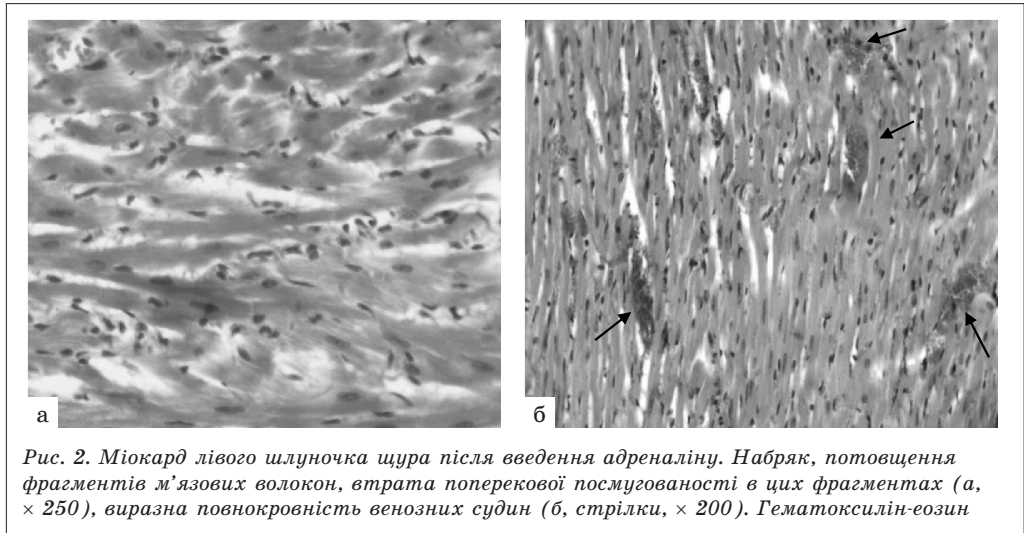


Рис. 1. Міокард інтактного щура. Нормальний стан серцево-м'язових волокон (а,  $\times 400$ ), дрібної артерії (б,  $\times 250$ ). Гематоксилін-еозин



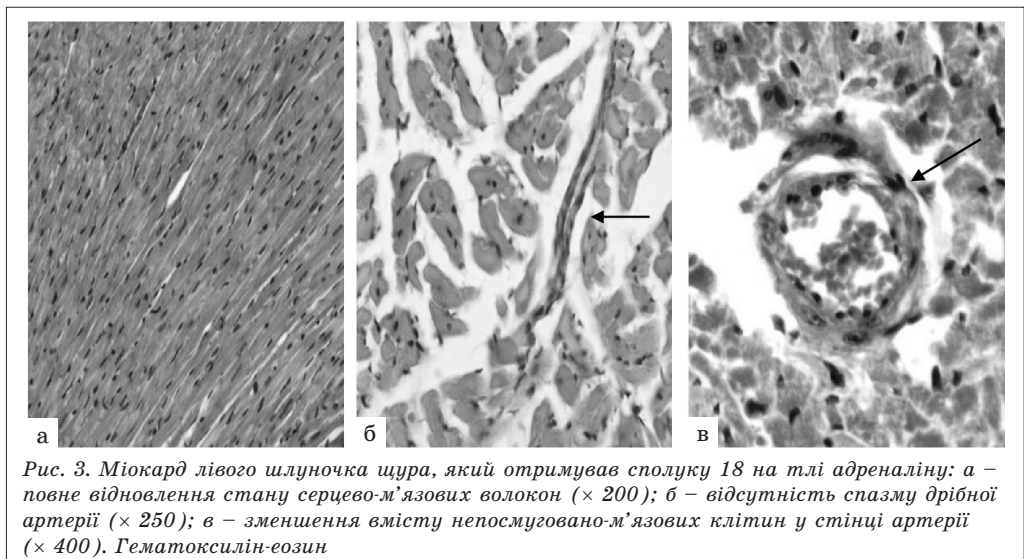


судин і дрібні перивазальні макрофагально-лімфоцитарні інфільтрати свідчать про розвиток ішемії серцевого м'яза. Імовірно, ішемія викликає загибель кардіоміоцитів, і макрофагально-лімфоцитарні інфільтрати утворюються для утилізації загинувших клітин.

Сполука 18 запобігає розвитку адреналін-індукованих ушкоджень міокарда (рис. 3). У всіх щурів серцево-м'язові волокна звичайної товщини, без ознак набряку, з незміненою поперечною посмугованістю міофібрил. Стан саркоплазми та ядер кардіоміоцитів відповідає нормі. Строма між волокнами має звичайну структуру (рис. 3а). Стінки венул й артеріол – із гарним тургором, венозного застою немає (рис.

3б). Отже, ознаки ішемії міокарда є відсутніми. Стінки середніх артерій тонші, аніж у щурів групи КП, із меншим умістом непосмуговано-м'язових клітин (рис. 3в).

На тлі препарату порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинату в міокарді, як і в щурів групи КП, спостерігали набряк волокон, втрату поперечної посмугованості міофібрил, збагачення строми між волокнами макрофагами та лімфоцитами. Однак виразність цих змін варіювала й у цілому була меншою, ніж у тварин групи КП. Крім того виявлено окремі невеликі навколочітинні інфільтрати, що ніби «заміщують» дрібні фрагменти пошкоджених волокон (рис. 4). Частина тонко-



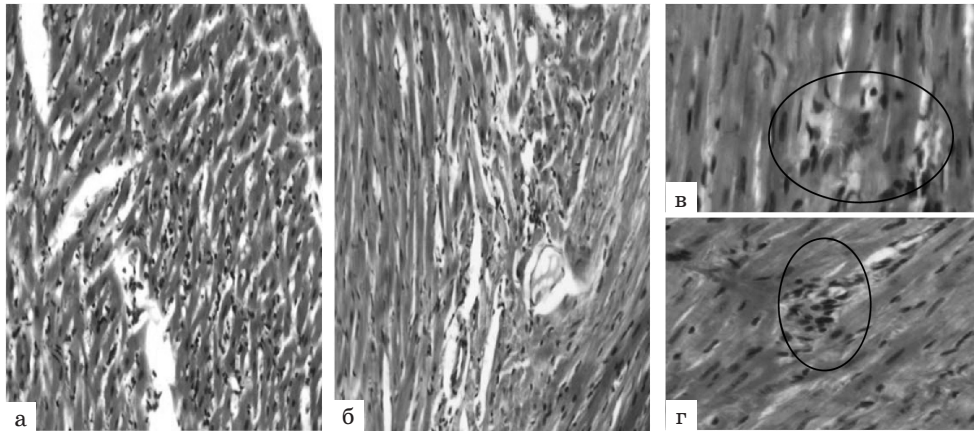


Рис. 4. Міокард лівого шлуночка щура, який отримувач етилметилгідроксипіридину сукцинат на тлі адреналіну: а-б – різні за виразністю ділянки міокарда з набряком волокон, збільшенням кількості макрофагально-лімфоцитарних клітин у стромі ( $\times 200$ ); в-г – дрібні осередки навколоклітинних інфільтратів, що «заміщують» фрагменти пошкоджених волокон ( $\times 400$ ). Гематоксилін-еозин

стінних кровоносних судин міокарда ще була в стані стазу, у той час як судинна стінка інших судин виглядала розслабленою. Зрідка перивазально спостерігали макрофагально-лімфоцитарну інфільтрацію.

Отримані світлооптичні дані добре корелюють з результатами дослідження функціонального стану міокарда щурів і свідчать про виразну ішемію серцевого м'яза щурів у групі КІ, а також – кардіопротекторну дію досліджуваної сполуки 18. Таким чином, встановлено, що дія речовини 18 за деякими з досліджених показників перевищує ефективність

препарату порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинату на моделі адреналінового міокардиту.

#### Висновок

Встановлено, що кардіопротекторна дія сполуки 18 за деякими з досліджених електрокардіографічних показників (PQ, QT, P, T і систолічний показник), впливом на біохімічні маркери функціонального стану та морфологічними параметрами серцевого м'яза перевищує ефективність препарату порівняння на моделі адреналінового міокардиту.

1. Cardiovascular diseases. Data and statistics. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016 [Електронний ресурс]. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiocvascular-diseases/data-and-statistics>.
2. Mathers C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006. № 3. e442.
3. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002. № 23. P. 51–61.
4. Wulsin L. R., Singal B. M. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003. № 65. P. 201–210.
5. Nicholson A., Kuper H., Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006. № 27. P. 2763–2774.
6. Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004. V. 66. P. 802–813.
7. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. J. P. van Melle, P. de Jonge, T. A. Spijkerman et al. *Psychosom Med*. 2004. V. 66. P. 814–822.
8. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. A. M. Roest, E. J. Martens, P. de Jonge, J. Denollet. *J. Am Coll Cardiol*. 2010. V. 56. P. 38–46.
9. Kwan D., Farrell B. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients. *CGS Journal of CME*. 2014. V. 4 (1). P. 21–27.

10. The exchange of monoamines during the experimental neurosis on the background of using of amide «2-hydroxy-n-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)». R. V. Lutsenko, E. V. Vlasova, E. G. Kolot et al. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017. V. LXX, № 5. P. 895–900.
11. Lutsenko R. V., Vakhnenko A. V., Vlasova E. V. Research of the protection actions of derived 2-oxoin-dole in acute stress. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017. V. LXX, № 1. P. 57–61.
12. Вплив N-(нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на систему ГАМК при експе-риментальному неврозі. Р. В. Луценко, Л. Е. Весніна, А. Г. Сидоренко, М. В. Микитюк. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16, № 2 (54). С. 234–237.
13. Луценко Р. В. Похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти при резерпінівій моделі депресії. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 2011. Т. 15, № 1. С. 16–18.
14. Пошук біологічно активних речовин зі стреспротективною активністю в ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти. Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича та ін. *Вісник фармації*. 2007. № 3 (51). С. 67–69.
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек.; під ред. чл.-кор. АМН України О. В. Сте-фанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 527 с.
16. Драчук В. М. Нефропротекторна активність похідних сірковмісних амінокислот (адеметоніну, таурину та глутатіону) за умов експериментального гострого пошкодження нирок: дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія»; Національний фармацевтичний ун-т. Харків, 2019. 247 с.
17. Джанашия П. Х., Шевченко Н. М., Маленьков В. К. Руководство по интерпретации ЭКГ (тесты по интерпретации ЭКГ). Москва : Оверлей, 2003. 273 с.
18. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. Москва : МЕДпрессинформ, 2009. 896 с.
19. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. 1977. С. 66–68.
20. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и исполь-зование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999. Т. 45, № 3. С. 263–272.
21. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
22. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. Москва : Медицина, Ленингр. отделе-ние, 1969. 424 с.
23. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. Москва : Практика, 1998. 459 с.

**Р. В. Луценко, В. В. Цивунін, О. О. Койро, Ю. Б. Лар'яновська**  
**Експериментальне дослідження кардіопротекторної дії 2-гідрокси-N-**  
**нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду**

Сучасні принципи лікування коморбідних пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та тяжкими психічними розладами спрямовані на обмеження поліпрагмазії. Тому перспективним є пошук препаратів полімодальної дії, здатних одночасно виявляти як кардіопротекторну, так і нейро-модулювальну дію. У цьому аспекті привертають увагу похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, яким притаманний широкий спектр нейротропної активності.

*Мета дослідження* – визначити вплив потенційного нейротропного засобу – 2-гідрокси-N-нафта-лен-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду (умовна назва – сполука 18) – на перебіг експериментального ураження серця шурів.

Досліди проведено на 38 статевозрілих рандомбредних білих щурах самцях. Адреналіновий міо-кардит моделювали шляхом одноразового підшкірного введення розчину адреналіну гідротартрату («Адреналін-Дарниця», розчин для ін'єкцій, 1,8 мг/мл, ФК «Дарниця», Україна) у дозі 1 мг/кг. Дослід-жувану речовину в дозі 12 мг/кг і препарат порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинат («Арма-дин», розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, ЗАТ «Лекхім-Харків», Україна) у дозі 100 мг/кг вводили вну-трішньоочеревинно в лікувально-профілактичному режимі за 30 хв до і через 1 год після моделюван-ня ураження міокарда. Функціональний стан міокарда оцінювали за показниками електрокардіогра-ми. Виразність деструктивних процесів у серцевому м'язі визначали за активністю МВ-фракції креатинфосфокінази, маркерних ферментів цитолізу – аспаратамінотрансферази та аланінаміно-трансферази в плазмі крові шурів. Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів визначали за вмістом активних продуктів, що реагують з тиобарбітуровою кислотою, у плазмі крові та гомоге-наті міокарда шурів, стан антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутаз та катала-зи в гомогенаті міокарда. Досліджували морфологічний стан серця шурів.

Встановлено, що адреналіновий міокардит у шурів супроводжується як функціональними (елект-рокардіографічними та біохімічними) змінами, так і дифузними морфологічними ознаками ішемії міокарда (спазм тонкостінних судин, венозний застій), дистрофії серцевого м'яза (набряк, втрата поперечної посмугованості) і нерозу кардіоміоцитів. У той самий час сполука 18 за умов адреналі-



нового міокардиту чинить виразну кардіопротекторну дію, що її встановлено за відновленням електрокардіографічних показників і біохімічних індикаторів функціонального стану міокарда, а також морфологічно – за редукцією проявів ішемії та дистрофії серцевого м'язу тварин. Визначено також, що кардіопротекторний ефект сполуки 18 значно перевищує дію препарату порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинату за експериментального адреналінового ураження серця щурів.

*Ключові слова:* похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, кардіопротекторна дія, адреналіновий міокардит, щури

**Р. В. Луценко, В. В. Цывунин, О. О. Койро, Ю. Б. Ларьяновская**  
**Экспериментальное исследование кардиопротекторного действия**  
**2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-**  
**ацетамида**

Современные принципы лечения коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и тяжелыми психическими расстройствами направлены на ограничение полипрагмазии. Поэтому перспективным является поиск препаратов полимодального действия, способных одновременно оказывать как кардиопротекторное, так и нейромодулирующее действие. В этом аспекте привлекают внимание производные 2-оксоиндолін-3-гліоксилової кислоти, которым присущ широкий спектр нейротропной активности.

*Цель исследования* – определить влияние потенциального нейротропного средства – 2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамида (условное название – соединение 18) – на течение экспериментального поражения сердца крыс.

Опыты проведены на 38 половозрелых рандомбредных белых крысах самцах. Адреналиновый миокардит моделировали путем однократного подкожного введения раствора адреналина гидротартрата («Адреналин-Дарница», раствор для инъекций, 1,8 мг/мл, ФК «Дарница», Украина) в дозе 1 мг/кг. Исследуемое вещество в дозе 12 мг/кг и препарат сравнения этилметилгідроксипіридину сукцинат («Армадин», раствор для инъекций 50 мг/мл, ЗАО «Лекхим-Харьков», Украина) в дозе 100 мг/кг вводили внутривентриально в лечебно-профилактическом режиме за 30 мин до и через 1 ч после моделирования поражения миокарда. Функциональное состояние миокарда оценивали по показателям электрокардиограммы. Выраженность деструктивных процессов в сердечной мышце определяли по активности МВ-фракции креатинфосфокиназы, маркерных ферментов цитолиза – аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в плазме крови крыс. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов определяли по содержанию активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в плазме крови и гомогенате миокарда крыс, состояние антиоксидантной системы – по активности супероксиддисмутазы и каталазы в гомогенате миокарда. Исследовали морфологическое состояние сердца крыс.

Установлено, что адреналиновый миокардит у крыс сопровождается как функциональными (электрокардиографическими и биохимическими) изменениями, так и диффузными морфологическими признаками ишемии миокарда (спазм тонкостенных сосудов, венозный застой), дистрофии сердечной мышцы (отек, потеря поперечной исчерченности) и некроза кардиомиоцитов. В то же время соединение 18 в условиях адреналинового миокардита оказывает выраженное кардиопротекторное действие, которое определено по нормализации электрокардиографических показателей и биохимических индикаторов функционального состояния миокарда, а также морфологически – по редукции проявлений ишемии и дистрофии сердечной мышцы животных. Установлено также, что кардиопротекторный эффект соединения 18 значительно превышает действие препарата сравнения этилметилгідроксипіридину сукцината при экспериментальной адреналиновой патологии сердца крыс.

*Ключевые слова:* производные 2-оксоиндолін-3-гліоксилової кислоти, кардиопротекторное действие, адреналиновый миокардит, крысы

**R. V. Lutsenko, V. V. Tsyunin, O. O. Koiro, Yu. B. Laryanovskaya**  
**Experimental study of the cardioprotective effect of 2-hydroxy-N-naphthalen-1-**  
**yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide**

Modern principles of comorbid patients with cardiovascular diseases and severe mental disorders treatment are aimed at limiting polypharmacy. Therefore, the search for multimodal drugs that can simultaneously provide both cardioprotective and neuromodulatory effects is promising. In this aspect, derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid, which exhibit a wide spectrum of neurotropic activity, are attracting attention.

*The aim of the study* is to determine the effect of a potential neurotropic agent – 2-hydroxy-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide (conditional name – compound 18) during the experimental damage of the rat's heart.

The experiments were conducted on 38 adult male random-bred albino rats. Adrenaline-induced myocarditis was performed by a single subcutaneous injection of adrenaline hydrotartrate (Adrenaline-Darnitsa, solution for injections, 1.8 mg/ml, Darnitsa, Ukraine) at a dose of 1 mg/kg. The test substance at a dose

---

---

of 12 mg/kg and the reference drug ethylmethylhydroxypyridine succinate (Armadin, solution for injections, 50 mg/ml, Lekhim-Kharkiv, Ukraine) at a dose of 100 mg/kg were administered intraperitoneally in the treatment and prophylactic regimen for 30 minutes before and 1 hour after myocardial damage modeling. The functional condition of the myocardium was evaluated according to the electrocardiogram. The severity of destructive processes in the heart muscle was determined by the activity of the MB-fraction of creatine phosphokinase, enzyme markers of cytolysis – aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in rat blood plasma. The intensity of lipid peroxidation was determined by the content of active products reacting with thiobarbituric acid in the blood plasma and rat myocardial homogenate, the condition of the antioxidant system was determined by the activity of superoxide dismutase and catalase in the myocardial homogenate. The morphological state of the heart of rats was also investigated.

It was established that adrenaline-induced myocarditis in rats is accompanied by both functional (electrocardiographic and biochemical) changes and diffuse morphological signs of myocardial ischemia (spasm of thin-walled vessels, venous congestion), cardiac muscle degeneration (edema, loss of transverse striation) and cardiomyocyte necrosis. At the same time, compound 18 under the conditions of adrenaline-induced myocarditis has a pronounced cardioprotective effect, which is determined by the normalization of electrocardiographic indicators and biochemical markers of the functional state of the myocardium, as well as morphologically – by the reduction of the ischemia and dystrophy manifestations in the heart muscle of animals. It was also established that the cardioprotective action of compound 18 significantly exceeds the effect of the reference drug ethylmethylhydroxypyridine succinate under the experimental adrenaline pathology of rat heart.

*Key words: 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives, cardioprotective effect, adrenaline-induced myocarditis, rats*

---

Надійшла: 9 листопада 2019 р.

Прийнята до друку: 17 грудня 2019 р.

---

**Контактна особа:** Луценко Руслан Володимирович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією, Українська медична стоматологічна академія МОЗУ, буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011.  
Тел.: + 38 0 0532 56 20 59. Електронна пошта: farmaluru@gmail.com