

*Рекомендована д.м.н., професором С.Ю.Штриголем*

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

## ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЗІ СТРЕСПРОТЕКТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, О.М.Важнича, В.В.Болотов, С.В.Колісник

Українська медична стоматологічна академія  
Національний фармацевтичний університет

**У дослідах на 50 білих щурах-самцях досліджено антистресорну активність 3-х нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти. Показано, що субстанція №18 виявила максимальну протективну дію на загально-соматичні зрушення і процеси перекисного окиснення ліпідів за умов гострого іммобілізаційного стресу. Двоє інших похідних були менш активними.**

Відомо, що головним завданням фармакології є створення нових більш ефективних лікарських засобів, яке, зазвичай, починається з синтезу хімічних сполук. Українськими вченими синтезовано ряд похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти, у яких виявлено значну біологічну активність. Ці сполуки мають антигіпоксичну, антирадикальну та антиоксидантну активність у дослідах *in vivo* та *in vitro* [8]. За умов гострої нормобаричної гіпоксії 7 біологічно активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти виявили антигіпоксичну активність більшу за таку в мексидолу [2]. Антиоксидантна дія часто поєднується з антистресорною активністю і є передумовою останньої [1, 3, 10, 11]. Це дало можливість припустити існування стреспротективних властивостей у похідних 2-оксіндolu, які раніше з такої позиції не досліджувались.

Мета роботи — скринінг БАР зі стреспротективними властивостями серед похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти.

### Матеріали та методи

У дослідах *in vitro* вивчено 3 БАР з ряду похідних 2-оксіндolu під умовами номерами 2, 16, 18.

Експерименти виконані на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-250 г. Для моделювання стресорного ушкодження у щурів був обраний гострий іммобілізаційний стрес за Сельє, який відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин [5]. Субстанції *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили

ли тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 30 хв до початку гострого стресу. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно) через 1,5 год після завершення стресорного впливу шляхом забору крові з серця до його зупинки. Вивчали вплив БАР на відносну масу тимусу, надніркових залоз і виразкоутворення у шлунку, а також показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): вміст ТБК-активних продуктів [4], активність супероксиддисмутази (СОД) [7] і каталази [6] в крові. Одержані цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistica (з використанням критерію Стьюдента *t* і критерію  $\chi^2$ ).

### Результати та їх обговорення

Розвиток стрес-синдрому супроводжувався зменшенням відносної маси тимусу в 1,4 рази ( $p<0,05$ ) і збільшенням відносної маси надніркових залоз у 2 рази ( $p<0,01$ ) порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). За цих умов у 100% щурів розвивались виразково-ерозивні ушкодження слизової оболонки шлунка, 2,5 виразки на одного щура.

Перебіг стрес-синдрому характеризувався активацією процесів пероксидації і порушенням антиоксидантного захисту (табл. 2). Про це свідчило вірогідне зростання в сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів у 2,2 рази ( $p<0,01$ ), підвищення активності каталази в 1,9 рази ( $p<0,02$ ) і зниження активності СОД в 1,5 рази ( $p<0,001$ ).

БАР №18 при гострому стресі запобігала розвитку тріади Сельє, а саме, підвищувала відносну масу тимусу в 1,5 рази ( $p<0,05$ ), нормалізувала відносну масу надніркових залоз і цілком попереджувала розвиток виразкоутворення в шлунку тварин порівняно зі стресом без фармакологічної корекції (див. табл. 1).

Запобіжне введення субстанції №18 сприяло зниженню в крові вмісту ТБК-активних продуктів у 2 рази ( $p<0,02$ ) порівняно з показниками при стресі без введення БАР (див. табл. 2). Це супроводжувалось нормалізацією активності антиокси-

Таблиця 1

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники тріади Сельє при гострому стресі (кількість спостережень — 10)

Показники	Відносна маса		Ушкодження слизової оболонки шлунка	
	тимус	надніркові залози	частота, %	множинність
1. Інтактні	0,061±0,007	0,013±0,008	0	0
2. Стрес	0,043±0,009*	0,027±0,001*	100*	2,5*
3. Стрес + БАР №2	0,046±0,002	0,024±0,002	70	2
4. Стрес + БАР №16	0,062±0,006**	0,023±0,003	40	0,7
5. Стрес + БАР №18	0,062±0,01**	0,016±0,001**	0**	0**

Примітки: (у табл. 1 і 2)

1) \* —  $p<0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами (контроль);

2) \*\* —  $p<0,05$  у порівнянні зі стресом.

Таблиця 2

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники ПОЛ при гострому стресі (кількість спостережень — 10)

Показники	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/хв · г	СОД, % гальмування
1. Інтактні	0,021±0,002	0,081±0,007	85,1±4,3
2. Стрес	0,046±0,006*	0,15±0,017*	56,7±4,2*
3. Стрес + БАР №2	0,045±0,005	0,14±0,008	64,7±6,4
4. Стрес + БАР №16	0,036±0,002**	0,12±0,007	78,2±5,7**
5. Стрес + БАР №18	0,023±0,003**	0,074±0,004**	84,2±7,1**

дантических ферментів (СОД і каталази) у крові порівняно зі стресом без введення БАР.

Профілактичне введення БАР №16 вірогідно запобігало зменшенню відносної маси тимусу ( $p<0,05$ ), викликало тенденцію до зменшення відносної маси надніркових залоз порівняно з таким за умов гострого стресу і зменшувало виразкоутворення в шлунку щурів (див. табл. 1). Виразки спостерігались у 40% тварин даної групи, а їх множинність складала 0,7 виразки на одного щура.

Застосування речовини №16 викликало зниження в сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів у 1,7 рази ( $p<0,05$ ) і підвищення активності СОД в 1,4 разів ( $p<0,05$ ) (див. табл. 2). При цьому БАР №16 не впливала на активність каталази порівняно зі стресом без корекції.

При профілактичному введенні БАР №2 не спостерігалось вірогідного впливу на показники тріади Сельє порівняно з патологічним фоном (див. табл. 1).

Речовина №2 вірогідно не впливала на показники ПОЛ і антиоксидантного захисту в крові порівняно зі стресом без корекції (див. табл. 2).

Як бачимо, отримані результати свідчать, що найбільшу стреспротективну активність виявила БАР №18, яка рівною мірою запобігала розвитку як післястресорної інволюції тимусу, гіпертрофії надніркових залоз і виразкоутворенню в шлунку,

так і активації ПОЛ та змінам активності антиоксидантних ферментів у крові на фоні гострого стресу.

При цьому БАР №16 виявила меншу активність за умов модельної патології. На відміну від БАР №18 вона вірогідно не впливала на відносну масу надніркових залоз і не попереджала виразкоутворення в шлунку. Також субстанція №16 не впливала на активність антиоксидантного ферменту каталази в крові при гострому стресі.

Профілактичне введення БАР №2 на відміну від БАР №18 вірогідно не впливало на розвиток тріади Сельє і процеси пероксидації в крові.

Таким чином, антистресорна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, на нашу думку, залежить від структури алкільного радикалу, як це виявлено при дослідженні антигіпоксичної і діуретичної активності БАР з цієї групи [9].

#### ВИСНОВКИ

1. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти є перспективним класом сполук для пошуку серед них БАР, які виявляють антистресорну і антиоксидантну дію.

2. Найбільшу антистресорну активність при профілактичному введенні виявила БАР №18 у дозі 12 мг/кг за умов гострого іммобілізаційного стресу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. (*Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами*). — С.Пб.: Изд-во ДЕАП, 2001. — 400 с.
2. Березнякова М.Є., Торяник Е.Л., Шевцов І.І. та ін. // Проблеми екології та медицини. — 2005. — Т. 9, №3-4. — С. 14-15.
3. Важничая Е.М., Девяткина Т.А. Ноотропы и система крови в условиях стресса. — Полтава: Полимет, 2002. — 160 с.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, №1. — С. 118-122.
5. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983. — 240 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
7. Сирота Т.В. // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т. 45, Вып. 3. — С. 263-272.
8. Торяник Е.Л., Березнякова М.Є., Шевцов І.І. та ін. // Проблеми екології та медицини. — 2005. — Т. 9, №5-6. — С. 6-7.
9. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торяник Е.Л., Колісник С.В. // Мед. хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
10. Ester M., Lambert G., Kaye D. et al. // Biogerontol. — 2002. — Vol. 3, №1-2. — P. 45-49.
11. Hu Y., Cardounel A., Gursoy E. et al. // Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 59, №7. — P. 753-762.

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СО СТРЕССПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, Е.М.Важничая, В.В.Болотов, С.В.Колесник

В опытах на 50 белых крысах-самцах исследована антистрессорная активность 3-х новых производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты. Показано, что субстанция №18 оказывала максимальное протективное действие на общесоматические сдвиги и процессы перекисного окисления липидов в условиях острого иммобилизационного стресса. Двое других производных были менее эффективными.

UDC 615.216.2.57.089.5.00.5

SCREENING OF BIOLOGICALLY-ACTIVE SUBSTANCES WITH STRESSPROTECTIVE ACTIVITY AMONG NEW DERIVATIVES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXILIC ACID

R.V.Lutsenko, T.A.Devyatkina, Ye.M.Vazhnichaya, V.V.Bolotov, S.V.Kolesnik

In experiments on 50 albino male rats it is investigated the antistressor activity of 3 new derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acid. It is shown, that substance №18 manifested maximal protective effect concerning somatic disturbances and processes of lipids peroxidation under the conditions of acute immobilization stress. Two other derivatives were less active screening of biologically active substances with stress-protective activity among new derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acid.