

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 547.756:616-005.4

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник, В.В.Болотов,
В.С.Штриголь, Д.Д.Цапко

Національний фармацевтичний університет

У тварин з моделями порушення мозкового кровообігу (щури з білатеральною каротидною оклюзією, миші з глобальною гравітаційною ішемією) три похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти підвищують виживаність. За вираженістю церебропротекторної дії вони перевершують пірацетам і кавінтон. У постішемичному періоді найактивніша з досліджених субстанцій зменшує неврологічний дефіцит. Церебропротекторний ефект може бути зумовлений антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями.

Профілактика та лікування порушень мозкового кровообігу (ПМК) є пріоритетною медичною та соціальною проблемою. ПМК посідає третє місце серед причин інвалідності та смертності; щорічно реєструється 100-300 випадків на 100000 населення, що є величезним економічним тягарем [6]. Існує значна потреба в церебропротекторних лікарських препаратах. Серед потенційних церебропротекторів привертають увагу похідні глюксілової кислоти. Ще понад 40 років тому як антиангінальний засіб використовували антигіпоксикант піридиноксил-глюксілат [2]. Нові похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти мають антигіпоксичні, антиоксидантні та стреспротективні властивості [3, 7, 8], тобто предиктори захисного ефекту при ПМК. Мета дослідження — з'ясувати наявність церебропротекторної дії у цих сполук.

Матеріали та методи

ПМК моделювали у білих щурів самців масою 250-300 г шляхом перев'язування обох загальних сонних артерій (наркоз — нембутал, 40 мг/кг) [1, 5, 9], глобальну гравітаційну церебральну ішемію (ГЦІ) — у мишей самців масою 15-20 г, яких протягом 30-40 с піддавали впливу перевантаження 6g у краніо-каудальному векторі [9].

Похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з умовними позначеннями №18 (1-нафтиламід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти), №27 ((2-фенілетиламід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти) та Г-АК (N-(2-оксоіндолін-3-глюксілоїл)-4-амінобутанова кислота) вводили у профілактич-

ному режимі внутрішньощулунково протягом 3 днів у вигляді суспензії в персиковій олії, стабілізованій твіном-80, у дозі 12 мг/кг, яка забезпечує антиоксидантну та антигіпоксичну дію [3, 7, 8]. Препарат порівняння пірацетам вводили також протягом 3 діб щурам і мишам у дозі 200 мг/кг, кавінтон мишам — у дозі 5 мг/кг. Ці дози є адекватними для оцінки церебропротекторної дії [1, 9]. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм персикової олії з твіном-80. У лікувальному режимі (через 15 хв після перев'язування сонних артерій) щурам одноразово внутрішньовенно вводили 12 мг/кг водорозчинної натрієвої солі Г-АК; препарати порівняння — пірацетам (200 мг/кг) і кавінтон (1,5 мг/кг). Критерієм церебропротекторної дії обрано виживаність. Поведінкові та вегетативні реакції вивчали за тестом відкритого поля [5] у інтактних мишей через 1 добу після введення досліджуваної речовини та через 1 год після моделювання ГЦІ.

Відмінності виживаності оцінювали за кутовим перетворенням Фішера, показники тесту відкритого поля — за критеріями t Стьюдента та W Уайта.

Результати та їх обговорення

Результати дослідів на щурах з білатеральною каротидною оклюзією, коли кровопостачання головного мозку забезпечують хребетні артерії, наведені в табл. 1. У контрольній групі за першу добу загинуло більше половини тварин, протягом 5 діб цей показник зростає, остаточно виживаність становила близько 27%. У групах щурів, які одержували похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в профілактичному режимі, протягом першої доби загинуло лише 30-36,4% тварин, надалі цей показник залишився незмінним. Таким чином, виживаність у цих групах була максимальною і становила від 63,6% (сполука №27) до 70% (сполука №18), тобто в 2,2-2,4 рази більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Пірацетам зменшував летальність, але ця відмінність з контролем не сягала достовірного рівня. Порівняно зі щурами, яким вводили пірацетам, виживаність під впливом похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кис-

Таблиця 1

Порівняльний вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на виживаність щурів з білатеральною каротидною оклюзією — моделлю церебральної ішемії (ЦІ)

Група, кількість тварин	n	Кількість тварин, що вижили (абсолютна / %)				
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба та далі
1. Контроль — ЦІ	44	18/40,9	17/38,6	14/31,8	13/29,5	12/27,3
Профілактичний режим						
2. Субстанція №18, 12 мг/кг + ЦІ	10	7/70,0	7/70,0	7/70,0	7/70,0	7/70,0
3. Субстанція №27, 12 мг/кг + ЦІ	11	7/63,6	7/63,6	7/63,6	7/63,6	7/63,6
4. Субстанція Г-АК, 12 мг/кг + ЦІ	9	6/66,7	6/66,7	6/66,7	6/66,7	6/66,7
5. Пірацетам, 200 мг/кг + ЦІ	16	8/50,0	8/50,0	6/37,5	6/37,5	6/37,5
Статистична достовірність відмінностей	1-2	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,01
	1-3	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	1-4	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	1-5	—	—	—	—	—
	2-5	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	3-5	—	—	—	—	—
	4-5	—	—	—	—	—
Лікувальний режим						
6. ЦІ + натрієва сіль Г-АК, 12 мг/кг	10	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0
7. ЦІ + пірацетам, 200 мг/кг	10	5/50,0	4/40,0	4/40,0	4/40,0	4/40,0
8. ЦІ + кавінтон, 1,5 мг/кг	10	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0
Статистична достовірність відмінностей	1-6	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	1-7	—	—	—	—	—
	1-8	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Таблиця 2

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, пірацетаму та кавінтону на виживаність мишей з моделлю глобальної гравітаційної церебральної ішемії

Досліджувані групи	n	Вижило / загинуло	Вживаність, %	Вірогідні відмінності
1. Контрольна патологія (гравітаційне перевантаження)	18	7/11	38,9	
2. Субстанція №18 + гравітаційне перевантаження	7	6/1	85,7	p ₂₋₁ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
3. Субстанція №27 + гравітаційне перевантаження	6	5/1	83,3	p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₅ <0,05
4. Субстанція Г-АК + гравітаційне перевантаження	9	6/3	66,7	
5. Пірацетам (200 мг/кг) + гравітаційне перевантаження	10	4/6	40,0	
6. Кавінтон (5 мг/кг) + гравітаційне перевантаження	6	3/3	50,0	

Таблиця 3

Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на поведінково-вегетативні реакції інтактних мишей та після гравітаційного перевантаження

Показники за 3 хв	Контроль (n=6)			Субстанція №18 (n=6)		
	вихідний стан (інтакт.)	через 1 год після ГП	зміни, вірогідність	вихідний стан (інтакт.)	через 1 год після ГП	зміни, вірогідність
Перетин квадратів	55,3±7,1	37,3±8,8	-32,5%	30,3±6,0 p _к <0,05	22,2±10,9	-26,7%
Стійки	5,6±1,3	0,1±0,1	-98,2% p _в <0,01	7,4±2,7	0,7±0,3	-90,5% p _в <0,05
Обстеження отворів	32,1±3,6	14,6±3,2	-54,5% p _в <0,001	10,1±1,9 p _к <0,01	7,7±3,8	-23,8%
Грумінг	1,4±0,2	0,9±0,3	-35,7%	1,7±0,4	0,5±0,2	-70,5% p _в <0,05
Болюси, уринації	1,1±0,4	0,6±0,3	-45,5%	2,4±0,6	0	-100% p _в <0,01
Сума всіх видів активності	95,5±9,1	53,0±11,9	-44,5% p _в <0,05	52,0±9,5 p _к <0,02	31,0±15,0	-40,4%

Примітка. ГП — гравітаційне перевантаження; p_к — вірогідність відносно контрольної групи; p_в — вірогідність відносно вихідного значення тієї ж групи.

лоти була більшою в 1,9 рази для субстанції №18 (p<0,05) і в 1,7-1,8 разів для інших субстанцій, вірогідні відмінності починалися з третьої доби після відтворення ПМК.

При введенні у лікувальному режимі натрієва сіль Г-АК проявила виражений захисний ефект на рівні кавінтону та перебільшила пірацетам.

Субстанція №18 була найефективнішою і на моделі ГЦІ у мишей (табл. 2). Вона, як і субстанція №27, удвічі перебільшила пірацетам, ефект субстанції Г-АК був меншим. Повного паралелізму між церебропротекторним та антигіпоксичним ефектами цих сполук немає. За даними [8], субстанція №27 чинить найбільшу захисну дію на моделі гіпоксичної гіпоксії. Субстанція №18 поєднує антигіпоксичні та виражені антиоксидантні властивості [3] і більш ефективно запобігає загибелі обох видів піддослідних тварин з різними моделями церебральної ішемії. Можна вважати, що до реалізації церебропротекторної дії залучений комплекс механізмів. Дійсно, гравітаційне перевантаження індукує в головному мозку зменшення кровопостачання, гіпоксію, активацію пероксидного окиснення ліпідів [1, 10-13]. Не можна виключити вплив досліджуваних речовин на авторегуляцію церебрального кровообігу, тонус мозкових судин, механізми апоптозу.

Сполука №18 не тільки проявила найбільшу захисну активність на обох моделях церебральної

ішемії, але й редукувала неврологічний дефіцит у мишей, що вижили після ГЦІ (табл. 3). У інтактних тварин вона зменшувала локомоторну та дослідницьку активність. Подібні властивості має близька за хімічною будовою речовина [4]. Проте в постішемичному періоді миші, що отримували субстанцію №18, демонстрували менший ступінь пригнічення рухової та особливо дослідницької активності за критерієм кількості обстежених отворів на тлі більш вираженого пригнічення показників емоційних реакцій — кількості актів грумінгу, болюсів та уринацій.

ВИСНОВКИ

1. На моделях церебральної ішемії, викликаній білатеральною каротидною оклюзією у щурів та гравітаційним перевантаженням у мишей, похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (сполуки №18 і №27) чинять виражений церебропротекторний ефект.

2. Сполука №18 помірно зменшує рухову та дослідницьку активність інтактних мишей, але редукує неврологічний дефіцит в постішемичному періоді.

3. Сполука під умовною назвою Г-АК проявляє захисний ефект в умовах передньомозкової ішемії у щурів та менш виражену церебропротекторну дію на моделі глобальної (гравітаційної) церебральної ішемії у мишей, хоча перебільшує за даним видом активності пірацетам і кавінтон.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаевый М.Д., Погорельый В.Е., Аджиенко Л.М., Приходько А.К. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. — М.: Изд-во РАМН, 1999. — С. 451-509.
2. Грицюк А.И., Терно В.С., Чувикина В.Т. Лекарственные средства в клинической кардиологии. — К.: Здоров'я, 1983. — 240 с.
3. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 67-69.

4. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Колісник С.В., Болотов В.В. // *Вісник фармації*. — 2008. — №1 (53). — С. 76-78.
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 159-161.
6. Хаке В., Касте М., Богуславски Д. и др. // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (приложение к журн.)*. — 2001. — Вып. 4. — С. 3-9.
7. Шевцов І.І., Горянiк Е.Л., Березняков В.І., Колісник С.В. // *Клін. та експерим. патол.* — 2005. — №4. — С. 83-85.
8. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торянiк Е.Л., Колісник С.В. // *Мед. хiм.* — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
9. Штриголь С.Ю., Штриголь В.С., Тiманюк В.О., Єсева О.А. // *Клін. фарм.* — 2008. — №2. — С. 39-43.
10. Cao X.S., Sun X.Q., Zhang S. et al. // *Neurosci. Lett.* — 2007. — Vol. 413, №3. — P. 245-248.
11. Liu T.S., Sun X.Q., Cao X.S., Wu X.Y. // *Space Med. Eng. (Beijing)*. — 2004. — Vol. 17, №1. — P. 20-23.
12. Markin A., Juravlyova O., Lukanuk V. // *J. Gravit. Physiol.* — 2004. — Vol. 11, №2. — P. 69-70.
13. Xu Z.P., Sun X.Q., Liu T.S. et al. // *Space Med. Eng. (Beijing)*. — 2005. — Vol. 18, №1. — P. 1-5.

УДК 547.756:616-005.4

**ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ
2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

С.Ю.Штриголь, О.О.Стихарный, С.В.Колесник, В.В.Болотов, В.С.Штриголь, Д.Д.Цапко

У животных с моделями нарушения мозгового кровообращения (крысы с билатеральной каротидной окклюзией, мыши с глобальной гравитационной церебральной ишемией) три производных 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты повышают выживаемость. По выраженности церебропротекторного действия они превосходят пирасетам и кавинтон. В пост-ишемическом периоде наиболее активная из исследованных субстанций уменьшает неврологический дефицит. Церебропротекторный эффект может быть обусловлен антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

UDC 547.756:616-005.4

THE CEREBROPROTECTIVE PROPERTIES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATES

S.Yu.Shtrygol, O.O.Stikharny, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, V.S.Shtrygol, D.D.Tsapko

Three 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives increase survivability of animals having disorders of the cerebral blood circulation (rats with bilateral carotid occlusion, mice with global gravitation cerebral ischemia). These derivatives surpass pyracetam and cavinton in their cerebroprotective action. The most active substance under research decreases the neurological deficiency in the post-ischemic period. The cerebroprotective effect can be caused by the antihypoxic and antioxidant properties.