

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

УДК 547.756:615.214.31

НООТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.В.Шатілов

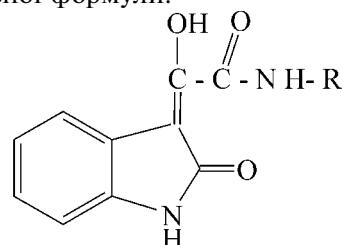
Національний фармацевтичний університет

У мишей з моделлю скополамінової антероградної амнезії три похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в дозі 12 мг/кг покращують пам'ять за тестом умовної реакції пасивного уникнення. За вираженістю антиамнестичної дії дві з досліджуваних сполук перевершують пірацетам у дозі 200 мг/кг. Вперше виявлений у даному ряду сполук ноотропний ефект може бути зумовлений холінопозитивними, антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями.

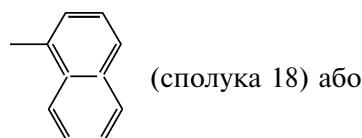
Профілактика та лікування когнітивних порушень — одна з актуальних та пріоритетних медичних та соціальних проблем. Спектр станів, що супроводжуються порушеннями когнітивних функцій (увага, пам'ять, здатність аналізувати ситуацію та приймати рішення, орієнтація у просторі), є широким: інсульти та хронічна цереброваскулярна недостатність; постгіпоксичні енцефалопатії, нейротравми та інтоксикації, в т.ч. алкогольні; хронічні нейродегенеративні ураження мозку, зокрема хвороба Альцгеймера; шизофренія; затримка розумового розвитку дітей та ін. [1, 9-11]. Розповсюдженість когнітивного дефіциту та різноманітність його проявів диктують необхідність розширення арсеналу ноотропних препаратів [12].

Проте відомим ноотрапам притаманні певні недоліки [3, 12-15]. Наприклад, пірацетам часто недостатньо ефективний, має побічні ефекти [3]. Інгібтори холінестерази відносно токсичні, блокатори NMDA-рецепторів викликають психічні порушення. Мнестичний дефіцит при нейротравмі, інсультах, сенільних порушеннях судинного та нейродегенеративного генезу перебігає на тлі значних структурних змін мозкової тканини. Тому бажано поєднання ноотропної і нейропротекторної дії [4], але більшість нейропротекторів (антиоксиданти, блокатори кальцієвих каналів) позбавлена прямого позитивного впливу на мнестичні функції, а церебральні вазодилататори здатні погіршувати когнітивну активність у літніх пацієнтів за рахунок змін системної гемодинаміки та “обкрадання” головного мозку [9].

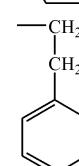
Під керівництвом проф. В.В.Болотова отримані нові похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



де: R — радикал формули



(сполука 18) або



(сполука 27), або



H₂C—C—C—COOH (сполука ГАК).

Зазначені похідні являють собою (1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, N-(2-фенілєтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, N-(2-оксоіндолін-3-гліоксил)т-масляну кислоту, відповідно. Сполуки цього ряду мають антигіпоксичні, антиоксидантні, стреспротективні, церебропротективні властивості [2, 6-8], що дозволяє очікувати ноотропну дію. Мета дослідження — з'ясувати її наявність.

Матеріали та методи

Досліди виконували на 39 білих миших самцях масою близько 20 г. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти вводили у шлунок протягом 3 днів у вигляді суспензії в персиковій олії, стабілізованій твіном-80, у дозі 12 мг/кг, що забезпечує вищезазначені види активності [2, 6-8]. Препарат порівняння “Пірацетам” (Дарница) вводили у тій же дозі 200 мг/кг, яка чинить ноотропну дію [12],

Таблиця

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у порівнянні з пірацетамом на пам'ять за тестом УРПУ в мишей

Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Антиамнестична активність, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
	вихідний	через 24 год		абс.	%
Інтактний контроль, n=7	17,2±5,0	148±21,1***		5	71,4
Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), n=7	7,3±2,7	7,0±0,7		0	0
Сполука 18, 12 мг/кг + скополамін, n=6	7,0±0,7	111±40,5*	73,8	2	33,3
Сполука 27, 12 мг/кг + скополамін, n=6	9,3±5,4	114±30,5**	75,9	3	50,0
Сполука ГАК, 12 мг/кг + скополамін, n=7	7,1±1,7	35,7±24,4*	20,4	1	14,3
Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін, n=6	15,8±5,5	89,0±30,0*	58,2	1	16,7
Достовірні відмінності між групами	немає	p ₁₋₂ <0,001 p ₃₋₂ <0,05 p ₄₋₂ <0,05 p ₅₋₂ <0,01 p ₆₋₂ <0,02			p ₁₋₂ <0,001 p ₃₋₂ <0,05 p ₅₋₂ <0,01 p ₄₋₁ <0,01 p ₅₋₁ <0,05 p ₆₋₁ <0,05

Примітка. Показники латентного періоду представлені як середня ± стандартна помилка середньої. Достовірні відмінності між вихідним станом та через 24 год після формування УРПУ: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

13]. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм (0,1 мл/10 г) персикової олії з твіном-80.

Ноотропну дію вивчали за тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на моделі антероградної амнезії, викликаної скополаміном (1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно [5]). Тварин розподілили на 6 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози: 1) інтактний контроль, n=7; 2) контрольна патологія — скополамін, n=7; 3) сполука 18 + скополамін, n=6; 4) сполука 27 + скополамін, n=6; 5) сполука ГАК + скополамін, n=7; 6) пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n=6.

Інтактних мишей навчали УРПУ без впливу холінблокатора. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Тварин розміщували на освітленій платформі приладу та реєстрували латентний період безумовного рефлексу — входу до темної камери, де миші піддавали впливу електричного струму. Через 24 год вдруге визначали латентний період входу до темної камери. Миші, які не відвідували її протягом 3 хв (латентний період 180 с), вважали такими, що досягли критерію навченості. Антиамнестичну активність сполук оцінювали за модифікованою формулою Butler:

$$\text{АА} = (\text{ЛПд} - \text{ЛПск} / \text{ЛПік} - \text{ЛПск}) \times 100\%,$$

де: АА — антиамнестична активність; ЛПск і ЛПд — середній латентний період тварин, яким уводили відповідно тільки скополамін і скопо-

ламін на тлі досліджуваної сполуки; ЛПік — латентний період інтактного контролю.

Міжгрупові відмінності оцінювали за критеріями t Стьюдента, W Уайта та кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення

Аналіз даних таблиці свідчить, що в групі інтактного контролю за 24 год латентний період входу до темної камери збільшився у 8,6 рази, тобто сформувалась УРПУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хв, становила 71,4%. У 100% мишей, яких піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали повну амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них в темній камері, та в середньому за 7 с входили до неї. Пірацетам чинив антиамнестичну дію — достовірно збільшував латентний період входу до темної камери в середньому в 5,6 рази відносно вихідного стану та у 12,7 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 1 тварина досягла критерію навченості. Сполука 18 демонструвала більш виражений ефект — достовірно збільшувала латентний період у середньому в 15,8 рази відносно вихідного стану та показника групи контрольної патології. Сполука ГАК проявляла значно слабші антиамнестичні властивості, за якими дещо поступалася пірацетаму: лише 1 тварина з 7 (14,3%) досягла критерію навченості, а латентний період входу до темної камери збільшився у 5,1 рази відносно вихідного стану та

показника групи контрольної патології. Сполука 27 чинила потужний ноотропний вплив: латентний період входу до темної камери зрос у 12,3 рази порівняно з вихідним станом та у 16,3 рази відносно показника групи контрольної патології, а 50% мішій досягли критерію навченості. Цей показник був у 3 рази вище, ніж на тлі пірацетаму. За антиамнестичною активністю сполуки 18 і 27 значно перевершують пірацетам, про що свідчить також більш виражений ефект у майже в 17 разів меншій дозі.

Ноотропну дію похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявлено вперше. Найбільш активними є (1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та N-(2-фенілєтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. Даний вид фармакологічної активності може бути пов'язаний як із впливом на нейромедіаторні, зокрема холінергічні, та метаболічні процеси в головному мозку,

так і з покращенням його кровопостачання. Подальші дослідження дозволять з'ясувати особливості впливу на фази пам'яті, залежність антиамнестичного ефекту від дози, можливу специфічність відносно етіології амнезії.

ВИСНОВКИ

1. На моделі скополамінової амнезії похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти здатні чинити ноотропний ефект, а саме значно покращувати пам'ять.

2. (1-Нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та N-(2-фенілєтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проявляють виражену антиамнестичну активність, за якою значно перевершують пірацетам. N-(2-оксоіндолін-3-гліоксил-йл)-масляна кислота за вираженістю активності поступається двом іншим похідним 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1998. — Т. 61, №4. — С. 3-9.
2. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №3(51). — С. 67-69.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. — Т. 1. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2000. — С. 111-113.
4. Островская Р.У. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №2. — С. 32-37.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 153-158.
6. Шевцов И.И., Торяник Е.Л., Березняков В.И., Колісник С.В. // Клін. та експерим. патол. — 2005. — Т. IV, №4. — С. 83-85.
7. Шевцов И.И., Березняков В.И., Торяник Е.Л., Колісник С.В. // Медична хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
8. Штриголь В.С., Стихарний О.О., Цапко Д.Д. та ін. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих учених 16-17 квітня 2008 року. — Х., 2008. — С. 231.
9. Allain H., Benture-Ferrer D., Tribut O., Pinel J.F. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2003. — Vol. 196. — P. 63-69.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 4-th Ed. — Washington: DC, American Psychiatric Association, 1994. — P. 140-142.
11. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E. et al. // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 1494-1501.
12. Gudasheva T.A., Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 31, №2. — P. 151-157.
13. Gudasheva T., Voronina T., Ostrovskaya R., Seredenin S. // J. Peptide Sci. — 2002. — Vol. 8. Suppl. — P. 149.
14. Ostrovskaya R., Busciglio J., Gritshenko T. et al. // Fundamental and Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 13, Suppl. I. — P. 143.
15. Vysotsky A.L., Vysotsky T.A., Gudasheva T.A. et al. // Society for Neurosci. — 1999. — Vol. 25. — P. 630.

УДК 547.756:615.214.31

НООТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
С.Ю.Штриголь, О.О.Стихарный, С.В.Колесник, В.В.Болотов, А.В.Шатилов

У мишів з моделлю скополамінової антероградної амнезії три производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты в дозе 12 мг/кг улучшают память по тесту условной реакции пассивного избегания. По выраженности антиамнестического действия два из исследуемых соединений превосходят пирацетам в дозе 200 мг/кг. Впервые выявленный в данном ряду соединений ноотропный эффект может быть обусловлен холинопозитивными, антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

UDC 547.756:615.214.31

THE NOOTROPIC PROPERTIES OF NEW 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATES
S.Yu.Shtrygol', O.O.Stikharny, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, A.V.Shatilov

Three derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid in the dose of 12 mg/kg improve memory in mice having scopolamine anterograde amnesia by the conditional reaction of passive avoiding test. Two of the compounds investigated surpass pyracetam by their antiamnesic effect in the dose of 200 mg/kg. The nootropic effect found for the first time in this range of compounds can be stipulated by choline-positive antihypoxic and anti-oxidant properties.