

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьов В.М.

УДК: 615

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ЕФЕКТИ МАЛИХ ДОЗ L-3,4-ДИОКСИФЕНІЛАЛАНІНУ*

Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьов В.М.

ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Цель работы - исследовать влияние простого эфира и амида производных 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты на фармакологические эффекты малых доз L-3,4-диоксифенилаланина. Материалы и методы. В опытах на половозрелых крысах-самцах обоих полов линии Wistar изучено действие производных 2-оксоиндолину (12 мг/кг) с лабораторными шифрами 18 (амид) и Э-38 (эфир) на фоне введения 100 мг/кг предшественника дофамина. У животных исследовали развитие экзофтальма, пилоэрекция, гиперсаливации и измеряли ректальную температуру. Результаты. Установлено, что применение соединений на фоне L-3,4-диоксифенилаланина достоверно вызвало развитие экзофтальма, пилоэрекции и гиперсаливации, а также повышало ректальную температуру во все три периода (30 мин, 60 мин и 90 мин) наблюдения за животными по сравнению с введением только предшественника дофамина. При этом эффекты амида были сопоставимы с активностью препарата сравнения имипрамина в дозе 25 мг/кг, а действие эфира значительно превышало референс-препарат. Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что в спектре психофармакологической активности исследуемых производных 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты присутствует способность потенцировать вегетотропные эффекты L-3,4-диоксифенилаланина путем ингибирования фермента моноаминоксидазы.

Ключевые слова: производные 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты, L-3,4-диоксифенилаланин, моноаминоксидаза.

Вступ

В сучасних умовах урбанізації та великої кількості стресових ситуацій, що повсякденно супроводжують кожну людину, відмічається постійне зростання різного типу психічних порушень. Останні можуть провокувати та погіршувати перебіг психічних захворювань. Порушення психіки (емоційної сфери, інтелекту, сну тощо) негативно відображається на якості життя людини, його здоров'ї і здатності виконувати соціальні функції [1]. Галузь застосування фармакологічних засобів для корекції психічних функцій досить широка, поряд з психіатрією, ці препарати використовуються спеціалістами різних галузей медицини та включені до стандартів терапії багатьох соматичних захворювань [15]. Незважаючи на те, що в світі кожен другий новий препарат, що з'являється на фармацевтичному ринку, використовується для лікування захворювань ЦНС, залишається суттєва потреба в розробці нових психотропних засобів. При цьому існуючі препарати проявляють недостатню ефективність, низьку вибірковість та характеризуються наявністю великої кількості побічних ефектів [10, 13].

Більшість речовин, що селективно взаємодіють з рецепторами біологічно активних речовин в ЦНС є циклічними азотовмісними гетеросистемами до яких

належать і похідні 2-оксоіндоліну. Основою для пошуку психотропних засобів серед цього класу сполук є дані, що їхні ефекти реалізуються за рахунок взаємодії з нейромедіаторними системами головного мозку [16]. Тому нові похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти являються перспективним класом речовин в плані вивчення їх фармакологічних ефектів і механізмів дії, особливо по відношенню до ЦНС. У попередніх дослідженнях встановлено, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти проявляють виражену нейропсихотропну активність, а саме: анксиолітичну, антидепресивну, актопротекторну та стреспротекторну [4, 5, 6].

Мета дослідження – з'ясувати вплив простого ефіру і аміду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти на фармакологічні ефекти малих доз L-3,4-Диоксифенілаланіну.

Матеріали та методи дослідження

В експериментах використовували 50 білих статевозрілих щурів-самців лінії Wistar, які утримувались в стандартних умовах виварію в клітках по 4-5 тварин. Досліди проводили відповідно вимог Європейської конвенції “Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілях” (Страсбург, 1985), Закону України “Про захист тварин

* Цитування при атестації кадрів: Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьов В.М. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти на ефекти малих доз L-3,4-диоксифенілаланіну // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 74–77.

від жорсткого поводження" (№3446 – IV 21.02.06). Тварини розділені на групи, по 10 щурів у кожній.

З метою виявлення у досліджуваних сполук впливу на процеси метаболізму моноамінів, зокрема на активність моноаміноксидази (MAO), вводили L-3,4-Диоксифенілананіну (L-ДОФА) (Sigma-Aldrich, США) у дозі 100 мг/кг маси тіла (контрольна група I) і у дозі 500 мг/кг (контрольна група II) внутрішньоочеревинно [8]. Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами Э-38 (ефір) і 18 (амід). Сполуки суспензували ex tempore у воді для ін'єкцій, використовувачи емульгатор "Твін-80" (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), і вводили щурам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до застосування 100 мг/кг L-ДОФА. У якості референт-препарату використовували класичний антидепресант іміпрамін («Egis» Pharmaceutical Ltd, Угорщина) у дозі 25 мг/кг маси тіла.

В основі тесту лежить спостереження за тваринами, визначали такі показники: наявність екзофтальму, пілоерекції, гіперсалівації та вимірювали ректальну температуру через 30 хвилин, 60 хвилин і 90 хвилин після введення попередника дофаміну [8].

Наявність екзофтальму оцінювали в балах: 0 балів – відсутність екзофтальму, 1 – бал на одному оці екзофтальму, 2 – бали на двох очах. Розвиток пілоерекції характеризував відсоток тварин у групі в яких вказаний симптом. Гіперсалівацію визначали за розміром вологої плями на шиї та виражали в балах до 0,5 см – 1 бал, до 1 см – 2 бали, до 2 см – 3 бали, при відсутності плями бали не нараховували.

Температуру тіла в щурів вимірюють електротермометром з ректальним датчиком, який вводять у пряму кишку на 1,5-1,8 см.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за програмою Microsoft Statistika 6.0 з використанням дисперсійного аналізу ANOVA і χ^2 [5].

Результати та їх обговорення

При спостереженні за тваринами яким вводили 100 мг/кг L-ДОФА (контрольна група I) через 30 хвилин не спостерігалось вираженого екзофтальму, пілоерекції, гіперсалівації та був характерний розвиток гіпотермії. Слід відзначити, що аналогічні зміни вегетативних показників відмічалися через 60 хвилин і 90 хвилин від початку експерименту (таблиця і рисунок).

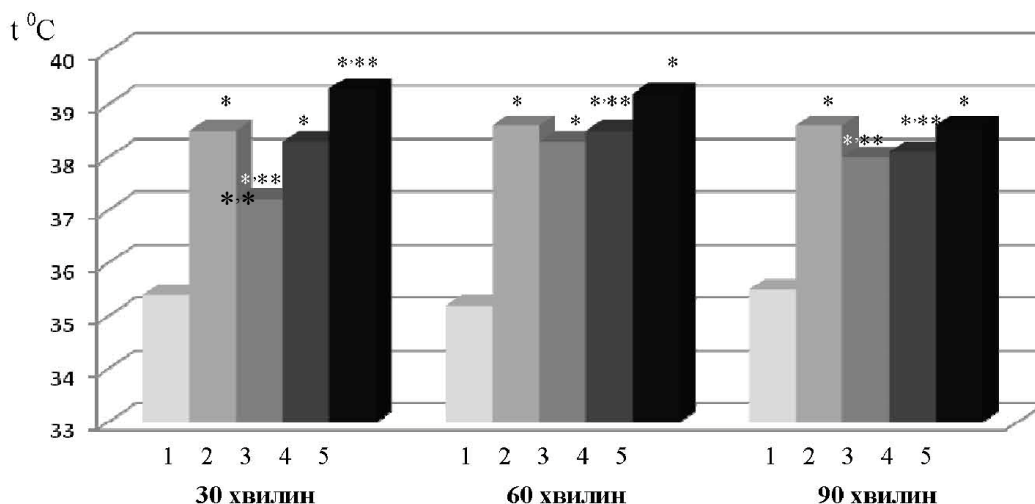


Рисунок. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на гіпотермію викликану введенням малих доз (100 мг/кг) L-3,4-Диоксифенілананіну (n=10).

Примітки: 1 - L-3,4-Диоксифенілананін 100 мг/кг (контрольна патологія I);
2 - L-3,4-Диоксифенілананін 500 мг/кг (контрольна патологія II);
3 - Іміпрамін, 25 мг/кг + L-3,4-Диоксифенілананін 100 мг/кг;
4 - Сполука 18, 12 мг/кг + L-3,4-Диоксифенілананін 100 мг/кг;
5 - Сполука Э-38, 12 мг/кг + L-3,4-Диоксифенілананін 100 мг/кг;
6 - * - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією I;
7 - ** - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією II.

Ін'єкція тваринам попередника дофаміну в дозі 500 мг/кг (контрольна група II) через 30 хвилин у щурів викликала симптоми, що характерні для збудження вегетативної нервової системи, а саме: спостерігався вірогідний розвиток екзофтальму, пілоерекції та гіперсалівації порівняно з контрольною патологією I. При цьому в тварин відмічалася виражена гіпертермія (табл., рис.). Через 60 хвилин від початку експерименту відмічалось подальше збільшення виразності ек-

зофтальму, пілоерекція виникла в усіх щурів на фоні подальшого збільшення гіперсалівації та гіпертермічної реакції. У останній термін дослідження зберігалась надмірна активація тону вегетативної нервової системи, що обумовлена надлишком дофаміну (табл., рис.)

Таблиця
Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової

кислоти на ефекти малих доз L-3,4-Диоксифенілананіну (100 мг/кг) (n=10)

Групи тварин	Екзофтальм, бали			Пілоерекція, %			Гіперсалівація, бали		
	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
1. L-ДОФА 100мг/кг (конт-	0,10+0,10	0,2+0,13	0,20+0,13	10	10	10	0,20+0,13	0,2+0,13	0,2+0,13

рольна патологія I)										
2. L-ДОФА 500мг/кг (контрольна патологія II) P ₁₋₂	1,40±0,16	1,8±0,13	1,70±0,15	90	100	90	1,90±0,23	2,5±0,22	2,7±0,15	
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001(χ ²)	<0,001(χ ²)	<0,001(χ ²)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3. Іміпрамін, 25 мг/кг + L-ДОФА 100 мг/кг P ₁₋₃ P ₂₋₃	0,5±0,17	0,7±0,15	0,70±0,15	50	40	40	0,70±0,15	0,7±0,15	0,80±0,25	
	<0,05 <0,002	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001	<0,02(χ ²) <0,002(χ ²)	<0,01(χ ²) <0,001(χ ²)	<0,01(χ ²) <0,001(χ ²)	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001
4. Сполука 18, 12 мг/кг + L-ДОФА 100 мг/кг P ₁₋₄ P ₂₋₄	0,90±0,18	1,1±0,18	0,90±0,17	40	40	40	1,40±0,16	1,3±0,15	1,90±0,27	
	<0,001 <0,1	<0,001 <0,1	<0,01 <0,01	<0,05(χ ²) <0,05(χ ²)	<0,01(χ ²) <0,001(χ ²)	<0,05(χ ²) <0,001(χ ²)	<0,001 -	<0,001 <0,001	<0,001 <0,02	<0,001 <0,02
5. Сполука Э-38, 12 мг/кг + L-ДОФА 100 мг/кг P ₁₋₅ P ₂₋₅	1,60±0,16	1,60±0,16	1,3±0,15	70	80	70	1,36±0,15	1,5±0,34	1,50±0,34	
	<0,001 -	<0,001 -	<0,001 <0,1	<0,001(χ ²) -	<0,001(χ ²) -	<0,001(χ ²) -	<0,001 <0,1	<0,01 <0,05	<0,002 <0,01	<0,002 <0,01

Для вивчення впливу похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на активність MAO проводили у досліді з уведенням на їх фоні 100 мг/кг L-ДОФА.

При аналізі показників вегетативного балансу тварин встановлено, що речовина 18 через 30 хвилин після уведення 100 мг/кг попередника дофаміну потенціувала його вегетотропні ефекти. Значення екзофтальму збільшилось у 5,5 рази та гіперсалівації у 3,5 рази порівняно з контрольною патологією I. При цьому пілоерекція виникла у 40% щурів і вірогідно підвищилась температура тіла порівняно з уведенням лише L-ДОФА (див. табл. і рис.).

Через 60 хвилин простий амід 2-оксоіндоліну продовжував потенціувати ефектів малих доз попередника катехоламінів і в подальші терміни спостереження. При цьому на 90 хвилину ректальна температура вірогідно не відрізнялась від значень контрольної патології II (рис.).

Застосування речовини з лабораторним шифром Э-38 викликало вірогідне та суттєве потенціювання ефектів малих доз L-ДОФА. Через 30 хвилин від початку експерименту спостерігався виражений екзофтальм і пілоерекція, що за виразністю були співставимі зі значенням показників у групі з контрольною патологією II. Також простий ефір 2-оксоіндоліну в експериментальних щурів викликав виражену гіперсалівацію та гіпертермію порівняно з уведенням попередника дофаміну (табл., рис.).

Через 60 і 90 хвилин після ін'єкції 100 мг/кг L-ДОФА сполука Э-38 вірогідно потенціувала розвиток екзофтальму, пілоерекції та гіперсалівацію порівняно з контрольною патологією I. В ці строки під дією простого ефіру 2-оксоіндоліну відмічалась вірогідне підвищення ректальної температури порівняно з уведенням лише малої дози L-ДОФА (табл., рис.).

Застосування референс-препарату іміпраміну також потенціувало ефекти L-ДОФА в усі терміни спостереження. При цьому його здатність потенціувати ефекти L-ДОФА були подібні до сполуки 18, але менш виражені ніж у сполуки Э-38 (табл., рис.).

Таким чином, простий амід і ефір 2-оксоіндоліну потенціували ефекти малих доз попередника дофаміну, викликали розвиток екзофтальму, пілоерекції, гіперсалівації та підвищували ректальну температуру. Ці ефекти, очевидно обумовлені інгібуванням MAO, накопиченням дофаміну в ЦНС, що призводить до збудження вегетативної нервової системи. Інгібувальна дія на фермент метаболізму катехоламінів був більш виражений у сполуки Э-38 і перевищував ефекти референс-препарату.

В літературі описано, що біологічно активні похідних індолів являються ендogenous інгібіторами MAO і останнім часом активно досліджуються [3]. Також серед інгібіторів MAO є препарати, які використовуються у якості антидепресантів, тимолептична дія яких може поєднуватись з психостимулювальною або анксиолітичною активністю, тобто має регулюючий вплив у залежності від стану ЦНС [12].

Також останнім часом показано, що в механізмах протитривожної дії атипичних анксиолітиків певну роль відіграє інгібування MAO, як це описано в афобазолі [9]. Слід зазначити, що при інгібуванні MAO в ЦНС накопичується надлишок дофаміну, що може переважно активувати пресинаптичні дофамінові рецептори першого типу і тим самим пресинаптично обмежувати викид дофаміну в синаптичну щільну [13].

Отримані результати показали, що похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти мають виражену нейротропну активність, в механізмах якої суттєву роль відіграє, поряд з модифікацією серотонінергічної трансмісії [2], інгібування MAO.

Висновки

1. Уведення простого аміду та ефіру з числа похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти у дозі 12 мг/кг а потенціувало ефекти малих доз L-ДОФА в щурів.
2. Простий ефір 2-оксоіндоліну, активніше ніж амід, підсилював ефекти попередника дофаміну, тобто інгібував MAO.

Література

1. Арушанян Э.Б. Хронобиологическое сходство специфического действия анксиолитических и антидепрессивных средств / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2007. - Т.70, № 5. - С. 52-58.
2. Бобирьев В.М. Фармакологичний аналіз морфофункціональних основ центральної нейротропної дії похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / В.М. Бобирьев, Р.В. Луценко // Вісник проблем біології та медицини. - 2011. - вип. 2, Т.1, - С. 102-104.
3. Влияние окисленных индолов на активность моноаминоксидаз митохондрий мозга крысы / М. Крумероль, М.К. Торнейр, А. Кейн [и др.] // Вопр. мед. химии. - 2002. - Т.48, Вып.2. - С. 123-129.
4. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, С.В. Колісник [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2008, - Т. 3, №3. - С. 89-92.
5. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В. Я. - СПб: 2001. - 480 с.
6. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в тесті Порсолта /

- Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, С.В. Колісник [та ін.] // Клінічна фармація. – 2009. – Т.13, №1. – С. 47-49.
7. Луценко Р.В. Дослідження анксиолітичної активності N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти при моделюванні неконфліктної поведінки в щурів / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип.3, т.2(95). – С. – 82-85.
 8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
 9. Середенин С.Б. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола / С.Б. Середенин, М.В. Воронин // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №1. – С. 3-12.
 10. Табеева Г. Р. Бензодиазепины: между риском и пользой / Г.Р. Табеева // Неврологич. журн. - 2008. - Т. 13, № 5. - С. 4-9.
 11. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations / Yehezkel Ben-Ari, Jean-Luc Gaiarsa, Roman Tyzio et al. // *Physiol Rev.* - 2007. - Vol. 87, №4 - P. 1215 - 1284.
 12. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler, J. Joel Jeffries *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* – Toronto, Canada, 1999. – P. 85-89.
 13. Loscher W., Czuczwar S.J. Studies on the involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the anticonvulsant effect of dopamine agonists in various rodent models of epilepsy // *Eur. J. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 128, №1. - P. 55-65.
 14. Mathew S.J. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders / SJ Mathew, HK Manji, DS Charney // *Neuropsychopharmacology.* - 2008. - Vol.33, №9. - P. 2080-2092.
 15. Pozuelo L. Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed? / L. Pozuelo, G. Tesar, J. Zhang. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* - 2009. Vol. 76, № 1. - P. 59-70.
 16. Richard A. G. Strategies for the Development of Selective Serotonergic Agents // *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics* – Humana Press, 2006. – 618 p.

English version: AN INFLUENCE OF AN ETHER AND AMIDES OF 2-OKSOINDOLIN 3-GLYOXYLIC ACID ON THE EFFECTS OF SMALL DOSES L-3,4- DIOKSIFENALANINE*

Lutsenko R.V., Sydorenko A.H., Bobryyov V.M.

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

The aim of the investigation is to detect the influence of an ether and amides of 2-oksoindolin 3-glyoxylic acid on pharmacological effects of small doses with L-3,4- dioxypyphenylalanine e. Materials and methods. It was studied effects of 2- oksoindolin derivatives (12 mg/ kg) during investigations on the mature males of both sex Wistar's lines. It was studied laboratory codes 18 (amides) and E-38 (ether) during an intake 100 mg/ kg dopamine's precursor. It was investigated a development of exophthalmia, piloerection, hypersolevation in animals an also it was measured a rectal temperature. Results. It was indicated that such substances as L-3,4-dioxypyphenylalanine can cause a development of an exophthalmia, piloerection, hypersolevation and also it can increase a rectal temperature in all three periods (30 min, 60 min. and 90 min.). It was compared only by observation by an intake only dopamine's precursor. Effects of amides were compared with activity of imipraminum's preparation in the dose of 25 mg/kg, but the action of the ether decreased of reference-preparation. Conclusion. Received results testify, that in the spectrum of psychopharmacological activity there is an ability to reinforce vegetative effects of L-3,4- dioksifenalalanine by an inhibition of monoaminoacid's enzyme.

Key words: 2-oksoindolin-3- glyoxylic acid derivatives, L-3,4- dioxypyphenylalanine, monoamineoxilose.

Introduction

In the modern conditions of urbanization and a large number of stressful situations that accompany each person every day a steady growth of various types of mental disorders is observed. The latter may induce and exacerbate the course of mental illness. Mental disturbance (of the emotional sphere, intelligence, sleep, etc.) is negatively reflected on the quality of person's life, his or her health and ability to perform social functions [1]. The field of application of pharmacological agents for the correction of mental functions is rather wide, along with psychiatry, these medications are used by specialists of different branches of medicine and are included in standards of treatment of many somatic diseases [15]. Despite the fact that in the world every second new medication that appears on the pharmaceutical market is used for the treatment of diseases of the CNS, there remains a significant need for the development of new psychotropic drugs. At the same time the existing drugs show insufficient efficacy, low selectivity and are characterized by a large number of side effects [10, 13].

Most substances that selectively interact with the receptors of biologically active substances in the CNS are

cyclic nitrogen-containing heterosystems which include derivatives of 2-oksoindoline. The basis for the search of psychotropic drugs in this class of compounds is the data that their effects are realized through interaction with neurally mediated systems of the brain [16]. Therefore, new derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid are a promising class of substances in terms of studying their pharmacological effects and mechanisms, particularly in relation to the CNS. In the previous studies it was found that derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid show distinct neuropsychotropic activity, namely anxiolytic, antidepressant, actoprotective and stress protective ones [4, 5, 6].

Goal of research is to determine the influence of ether and amide of derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid on the pharmacological effects of small doses of L-3,4- Dihydroxyphenylalanine.

Materials and methods of research

50 white eugamic male Wistar rats, kept in standard vivarium conditions in cages of 4-5 animals, were used in the experiments. The experiments were carried out in accordance with the requirements of the European convention "On protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1985),

* To cite this English version: Lutsenko R.V., Sydorenko A.H., Bobryyov V.M. An influence of an ether and amides of 2-oksoindolin 3-glyoxylic acid on the effects of small doses l-3,4- dioksifenalalanine // *Problemy ekologii ta medytsyny.* - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 77-80.

the Law of Ukraine "On protection of animals from cruel treatment" (№ 3446 - IV 21.02.06). The animals were divided into groups of 10 rats in each.

With the purpose of detecting the compounds of the influence on metabolism of monoamines, particularly on the activity of monoamine oxidase (MAO), the tested rats were injected with L-3,4- Dioxyphenylalanine (L-DOPA) (Sigma-Aldrich, the USA) at a dose of 100 mg/kg of body weight (test group I) and 500 mg/kg (test group II) intraperitoneally [8]. The derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid with laboratory cipher Э-38 (ether) and 18 (amide) were used for the research. Compounds for injection were suspended *ex tempore* in water, using the emulsifier "Twin-80" (1 drop per 25 mg of the tested substance) and the rats were injected at a dose of 12 mg/kg intraperitoneally 1 hour before medicating 100 mg/kg of L-DOPA. As a reference drug the classical antidepressant imipramine («Egis» Pharmaceutical Ltd, Hungary) was used at a dose of 25 mg/kg of body weight.

The basis of the test was the observation of the animals, during which the following parameters were determined: the occurrence of exophthalmos, piloerection, hypersalivation, and also rectal temperature was measured after 30 minutes, 60 minutes and 90 minutes after injection of dopamine precursor [8].

The occurrence of exophthalmos was evaluated in points: 0 points - no exophthalmos, 1 point - exophthalmos on one eye, 2 points - on two eyes. The development of piloerection described the percentage of animals in the group that had such symptom. Hypersalivation was determined by measuring the wet spots on the neck and was expressed in points up to 0.5 cm - 1 point, up to 1 cm - 2 points, up to 2 cm - 3 points; there were no points in case of absence of any stains.

The body temperature of the rats was measured by electrotermometer with rectal receptor, which was injected into the rectum at 1.5-1.8 cm.

Statistical processing of the received results was performed by the program Microsoft Statistic 6.0 using analysis of variance ANOVA and χ^2 [5].

Results of researches and their discussion

While observing the animals which were injected 100 mg/kg of L-DOPA (test group I) in 30 minutes no pronounced exophthalmos, piloerection and hypersalivation was observed but there was distinctive development of hypothermia. It should be noted that similar changes in autonomic parameters were noted after 60 and 90 minutes from the start of the experiment (Fig., Tab.).

Injecting rats with precursor of dopamine at a dose of 500 mg/kg (test group II) after 30 minutes caused symptoms characteristic for arousal of autonomic nervous system, namely: there was likely to develop exophthalmos, piloerection and hypersalivation as compared to the testing pathology I. Whereupon marked hyperthermia was observed (see Tab. and Fig.). After 60 minutes from the start of the experiment further increase of occurrence of exophthalmos was marked, piloerection occurred in all cases on the background of further increase of hypersalivation and hypothermic response. On the last stage of research excessive activation of autonomic nervous system tone was kept caused by an excess of dopamine (Fig., Tab.).

To study the influence of derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid on the activity of MAO experiments were carried out with the injection of 100 mg/kg of L-DOPA on their background.

While analyzing the parameters of autonomic balance of animals it was found that the substance 18 in 30 minutes after injection of 100 mg/kg of dopamine precursor potentiated its vegetotropic effects. The value of exophthalmos increased in 5.5 times and hypersalivation in 3.5 times versus testing pathology I. Thus piloerection occurred in 40% of rats and probably body temperature increased as compared to the injection of only L-DOPA (see Tab. and Fig.).

In 60 minutes simple amide of 2-oksoindoline continued to potentiate the effects of small doses of catecholamine precursor also during subsequent periods of observation. Whereupon on the 90th minute rectal temperature probably did not differ from values of testing pathology II (see Fig.).

Application of the substance with laboratory cipher Э-38 has probably caused significant potentiation of the effects of small doses of L-DOPA. After 30 minutes from the start of the experiment there was marked exophthalmos and piloerection that by their expressive were associated with value of the indicators in the group with testing pathology II. Also ether of 2-oksoindoline caused a marked hypersalivation and hyperthermia compared with the injection of the precursor of dopamine (Fig., Tab.).

In 60 and 90 minutes after injection of 100 mg / kg of L-DOPA the compound Э-38 probably potentiated the development of exophthalmos, piloerection and hypersalivation as compared to the testing pathology I. Within these terms under the effect of ether 2-oksoindoline a probable increase of rectal temperature was observed as compared to the injection of a small dose of L-DOPA (Fig., Tab.).

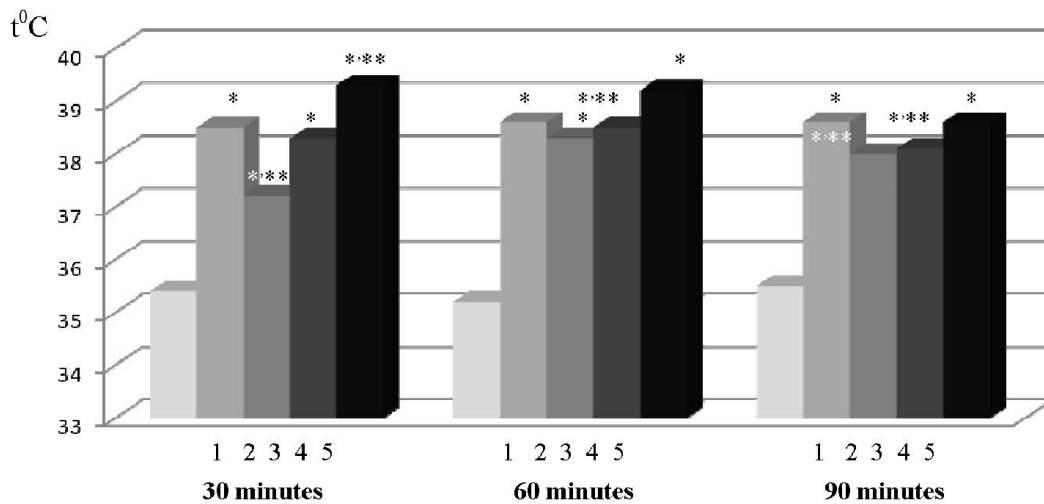


Figure. The influence of derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid on the hypothermia caused by injection of small doses (100 mg/kg) of L-3,4-Dihydroxyphenylalanine (n=10).

- Notes:
- 1 - L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100mg/kg (testing pathology I);
 - 2 - L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 500mg/kg (testing pathology II);
 - 3 - Imipramine, 25 mg/kg+ L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100 mg/kg;
 - 4 - Compound 18, 12 mg/kg + L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100 mg/kg;
 - 5 - Compound 3-38, 12 mg/kg + L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100 mg/kg;
 - 6 - * - possible differences as compared to testing pathology I;
 - 7 - ** - possible differences as compared to testing pathology II.

Application of reference drug imipramine has also potentiated the effects of L-DOPA in all periods of observation. Whereupon its ability to potentiate the effects of L-

DOPA was similar to compound 18 but less expressed than in the compound 3-38 (Fig., Tabl.).

The influence of derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid on the effects of small doses of L-3,4-Dihydroxyphenylalanine (100 mg/kg) (n=10)

Groups of animals	Exophthalmos, points			Piloerection, %			Hypersalivation, points		
	30 minutes	60 minutes	90 minutes	30 minutes	60 minutes	90 minutes	30 minutes	60 minutes	90 minutes
1. L-DOPA 100 mg/kg (testing pathology I)	0,10+0,10	0,2+0,13	0,20+0,13	10	10	10	0,20+0,13	0,2+0,13	0,2+0,13
2. L-DOPA 500 mg/kg (testing pathology II) P ₁₋₂	1,40+0,16	1,8+0,13	1,70+0,15	90	100	90	1,90+0,23	2,5+0,22	2,7+0,15
3. Imipramine, 25 mg/kg + L-DOPA 100 mg/kg P ₁₋₃ P ₂₋₃	0,5+0,17	0,7+0,15	0,70+0,15	50	40	40	0,70+0,15	0,7+0,15	0,80+0,25
4. Compound 18, 12 mg/kg + L-DOPA 100 mg/kg P ₁₋₄ P ₂₋₄	0,90+0,18	1,1+0,18	0,90+0,17	40	40	40	1,40+0,16	1,3+0,15	1,90+0,27
5. Compound 3-38, 12 mg/kg + L-DOPA 100 mg/kg P ₁₋₅ P ₂₋₅	1,60+0,16	1,60+0,16	1,3+0,15	70	80	70	1,36+0,15	1,5+0,34	1,50+0,34
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001(x ²)	<0,001(x ²)	<0,001(x ²)	<0,001	<0,001	<0,001
	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02(x ²)	<0,01(x ²)	<0,01(x ²)	<0,05	<0,05	<0,05
	<0,002	<0,001	<0,001	<0,002(x ²)	<0,001(x ²)	<0,001(x ²)	<0,001	<0,001	<0,001
	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05(x ²)	<0,01(x ²)	<0,05(x ²)	<0,001	<0,001	<0,001
	<0,1	<0,01	<0,01	<0,05(x ²)	<0,001(x ²)	<0,001(x ²)	-	<0,001	<0,02
	1,60+0,16	1,60+0,16	1,3+0,15	70	80	70	1,36+0,15	1,5+0,34	1,50+0,34
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001(x ²)	<0,001(x ²)	<0,001(x ²)	<0,001	<0,01	<0,002
	-	-	<0,1	-	-	-	<0,1	<0,05	<0,01

Therefore, a simple amide and ester 2-oxoindoline potentiated the effects of small doses of dopamine precursor, caused the development of exophthalmos, piloerection and hypersalivation and increased rectal temperature. These effects were likely caused by inhibition of MAO, accumulation of dopamine in the central nervous system, leading to arousal of the autonomic nervous system. Inhibiting effect on the enzyme of metabolism of catecholamines was more expressed in the compound 3-38 and higher than the reference drug effects.

It is described in the literature that biologically active indole derivatives are endogenous MAO inhibitors and have been actively studied [3]. Also among MAO inhibi-

tors there are drugs used as antidepressants, thymoleptic effect of which may be combined with psychogogic or anxiolytic activity i.e. may have regulatory effects depending on the state of the CNS [12].

It is also recently shown that the inhibition of MAO plays a specific role in the mechanisms of antianxiety effect of atypical ataractics, as described in afobazole [9]. It should be noted that while the inhibition of MAO the excess of dopamine accumulates in the CNS, which can usually activate presynaptic dopamine receptors of the first type, and thereby presynaptically limit the release of dopamine in the synaptic cleft [13].

The obtained results showed that the derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid have distinct neurotropic activi-

ty in the mechanisms of which inhibition of MAO plays a significant role, along with modification of serotonergic transmission [2].

Conclusions:

1. The injection of simple amide and ester among the derivatives of 2-oksindoline-3-glyoxylic acid at a dose of 12 mg/kg potentiated the effects of small doses of L-of DOPA in rats.

2. Ether 2-oksindoline, more actively than amide, intensified the effects of the precursor of dopamine, i.e. inhibited MAO.

References

1. Arushanian E.B. Chronobiological similarity of specific action of anxiolytic and antidepressant drugs / E.B. Arushanian, E.V. Beier // *Experimental and clinical pharmacology*. - 2007. - V.70, № 5. - P. 52-58.
2. Bobyriov V.M. Pharmacological analysis of morphological and functional bases of the central neurotropic effect of 2-oksindoline-3-glyoxylic acid / V.M. Bobyriov, R.V. Lutsenko // *Newsletter of the problems of biology and medicine*. - 2011. - 2, V.1, - P. 102-104.
3. The effect of oxidized indoles on activity of monoamine oxidase of mitochondria of rat brain / M. Krumerol, M.K. Tornair, A. Kane [and others.] // *Problems of medical chemistry*. - 2002. - V.48, Ed.2. - P. 123-129.
4. The effect of 2-oksindoline-3-glyoxylic acid on physical endurance of animals under hypothermia / R.V. Lutsenko, T. O. Deviatkina, S.V. Kolesnik [and others] // *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. - 2008, - V. 3, №3. - P. 89-92.
5. Helman V.Ia. Medical informatics: practical course / Helman V. Ia. - St. Petersburg: 2001. - 480 p.
6. The study of antidepressant activity of 2-oksindoline-3-glyoxylic acid within Porsolta test / R.V. Lutsenko, T. O. Deviatkina, S.V. Kolesnik [and others] / *Clinical Pharmacy*. - 2009. - V.13, №1. - P. 47-49.
7. Lutsenko R.V. The study of anxiolytic activity of N- (1-naphthyl)-2-amide oksindoline-3-glyoxylic acid in modeling accommodating behavior of rats / R.V. Lutsenko, T. O. Deviatkina // *Newsletter of the problems of biology and medicine*. - 2012. - Ed.3, v.2(95). - P. - 82-85.
8. Guide on experimental (pre-clinical) studies of new pharmacological agents / Ed. Ed. Corr. Academy of Medical Sciences, Professor. R.U. Khabrieva. - 2nd ed., Rev. and add. - M.: Medicine, 2005. - 832 p.
9. Seredenin S.B. Neuro receptor mechanisms of action of afobazole / S.B. Seredenin, M.V. Voronin // *Exper. and clinical pharmacology*. - 2009. - V.72, № 1. - P. 3-12.
9. Tabeieva G.R. Benzodiazepine: between risk and benefit / G.R. Tabeieva // *Neurological Journal*. - 2008. - V. 13, № 5. - P. 4-9.
10. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations / Yehezkel Ben-Ari, Jean-Luc Gaiarsa, Roman Tyzio et al. // *Physiol Rev*. - 2007. - Vol. 87, №4 - P. 1215 - 1284.
11. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler, J. Joel Jeffries *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* - Toronto, Canada, 1999. - P. 85-89.
12. Loscher W., Czuczwar S.J. Studies on the involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the anticonvulsant effect of dopamine agonists in various rodent models of epilepsy // *Eur. J. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 128, №1. - P. 55-65.
13. Mathew S.J. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders / SJ Mathew, HK Manji, DS Charney // *Neuropsychopharmacology*. - 2008. - Vol.33, №9. - P. 2080-2092.
14. Pozuelo L. Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed? / L. Pozuelo, G. Tesar, J. Zhang. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. - 2009. Vol. 76, № 1. - P. 59-70.
15. Richard A. G. Strategies for the Development of Selective Serotonergic Agents // *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics* - Humana Press, 2006. - 618 p.

Матеріал надійшов до редакції 4.04.2013 р.