

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний фармацевтичний університет

ФАРМАЦІЯ УКРАЇНИ. ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ

Матеріали
VII Національного з'їзду фармацевтів України

(Харків, 15–17 вересня 2010 року)

У двох томах
Том 2

Харків
2010

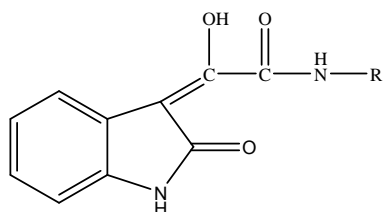
АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНОСТЬ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

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

Національний фармацевтичний університет,
*Вищий державний навчальний заклад України,
“Українська медична стоматологічна академія”

Стрес – це системна реакція організму на вплив надзвичайних факторів зовнішнього середовища, яка за певних умов призводить до функціональних і структурних розладів у ЦНС та периферичних органах. При стресі змінюється функціональна активність органів, порушується вуглеводний, енергетичний і білковий обмін, підвищується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ).

Наукові дослідження свідчать, що велика кількість лікарських препаратів, у різній мірі, володіє стреспротективними властивостями при різних за силою і тривалістю впливах стресорних чинників на організм. Однак досить ефективного стреспротективного засобу, який міг би корегувати поведінкові, біохімічні і структурні зміни в організмі поки що не існує. До числа нових перспективних нейротропних засобів, які мають антигіпоксичну, антирадикальну та антиоксидантну (АО) активність у досліджах *in vivo* та *in vitro* належать похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти. Однак вплив цих субстанцій на процеси ПОЛ і АО захист за умов гострого стресу не досліджений. Мета роботи – дослідити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на процеси пероксидації в різних органах при гострому стресі. Експерименти виконані на 50 безпородних білих щурах-самцях масою 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Для моделювання стресорного ушкодження у щурів була обрана класична модель гострого іммобілізаційного стресу за Сел'є, яку відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин. Сполуки загальної формули:



, де R – 1-нафтил (субстанція № 18), 4-гідрокси-1-нафтил (субстанція № 18-4), 5-гідрокси-1-нафтил (субстанція №18-5)

ex tempore суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили 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 біологічно активних речовин на процеси ПОЛ, досліджували вміст ТБК-активних продуктів і активність АО ферментів супероксиддисмутази (СОД) і каталази в тканинах головного мозку, міокарду, печінки і сім'яних залоз. Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistika з використанням критерію t Стьюдента. Розвиток стрес-синдрому супроводжувався активацією процесів пероксидації і порушенням антиоксидантного захисту в усіх досліджуваних органах. Про це свідчило вірогідне зростання в тканинах головного мозку вмісту ТБК-активних продуктів у 1,63 рази ($p < 0,001$), зниженням активності каталази у 1,56 рази ($p < 0,02$) і активності СОД у 2,09 рази ($p < 0,001$). У гомогенатах печінки вміст проміжних

продуктів ПОЛ зріс у 2,28 рази ($p < 0,001$), активність каталази збільшилась у 1,79 рази ($p < 0,001$) і вірогідно знизилась активність СОД. У міокарді при стресі відбувалось збільшення ТБК-активних продуктів у 1,66 рази ($p < 0,01$), зменшення активності каталази у 1,72 рази ($p < 0,001$) і активності СОД у 2,44 рази ($p < 0,001$). Перебіг стрес-синдрому характеризувався порушенням процесів пероксидації в сім'яних залозах, на що вказувало вірогідне зростання ТБК-активних продуктів і підвищення активності АО ферментів. Запобіжне введення субстанції №18 сприяло зниженню в гомогенатах головного мозку вмісту ТБК-активних продуктів у 1,37 рази порівняно з показниками при стресі ($p < 0,05$). Це супроводжувалось нормалізацією активності антиоксидантних ферментів (СОД і каталази) в органі. Речовина №18-4 також вірогідно попереджала порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в органі. При цьому субстанція №18-5 вірогідно попереджала накопичення проміжних продуктів ПОЛ в головному мозку при стресі і викликала тенденцію до нормалізації активності АО ферментів в органі порівняно зі стресом без корекції. В тканині печінки досліджувані сполуки виявляли антиоксидантну дію на фоні модельної патології. Субстанція №18 попереджала зростання ТБК-активних продуктів у 1,43 рази ($p < 0,01$), викликала тенденцію до нормалізації активності каталази і вірогідно збільшувала активність СОД порівняно зі стресом без уведення речовин. Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням №18-4 при стресі у тканині печінки вірогідно запобігало підвищенню проміжних продуктів ПОЛ, знижувало активність каталази в 1,67 рази ($p < 0,001$) і нормалізувало активність СОД порівняно з таким без уведення субстанцій. В той же час речовина №18-5 знижувала активність каталази в 1,55 рази ($p < 0,001$) і вірогідно не впливала на інші показники ПОЛ у гомогенатах печінки при стресі. У тканині міокарду фармакологічно активні представники похідних 2-оксоіндоліну з умовними позначеннями №18 і 18-4 рівною мірою і вірогідно знижували вміст ТБК-активних продуктів та попереджали зниження активності АО ферментів (СОД і каталази) порівняно зі стресом без введення біологічно активних речовин. Профілактичне введення субстанції №18-5 при гострому стресі у тканині міокарду сприяла зниженню ТБК-активних продуктів у 1,40 рази ($p < 0,05$) і вірогідно не впливала на активність каталази і СОД порівняно зі стресом без корекції. Субстанція №18 за умов модельної патології у сім'яних залозах зменшувала вміст ТБК-активних продуктів у 1,45 рази ($p < 0,01$), знижувала збільшену при стресі активність каталази у 1,52 рази ($p < 0,02$). Аналогічним чином впливала на процеси пероксидації субстанція №18-4. Профілактичне введенні речовини №18-5 активно запобігало порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у сім'яних залозах при гострому стресі. Це проявлялось зменшенням вмісту ТБК-активних продуктів у 2,07 рази ($p < 0,001$), зменшенням активності каталази у 1,84 рази ($p < 0,01$) і нормалізацією активності СОД порівняно зі стресом без корекції.

Отримані дані свідчать, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями №18, 18-4 і 18-5 при гострому стресі виявляли АО активність, яка реалізувалась шляхом попередження підвищення ТБК-активних продуктів, нормалізації активності АО ферментів (СОД і каталази) у головному мозку і периферичних органах (печінка, міокард, сім'яні залози). При цьому похідні 2-оксоіндоліну більш активно попереджали накопичення проміжних продуктів ПОЛ, тобто зменшували у органах вміст ТБК-активних продуктів і меншою мірою корегували порушення активності АО ферменту СОД у досліджуваних органах. У результаті проведеного аналізу виявлена певна органоспецифічність змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у органах при гострому стресі на тлі якої проявляли свою АО дію похідні 2-оксоіндоліну.