

20-ти осіб виявлено нормотонічну реакцію на функціональну пробу, у 3-х спостерігався гіпотонічний тип реакції, у 1-го – гіпертонічний. У всіх обстежуваних студентів, відновлення показників системи кровообігу до вихідного стану наступало на 2-й – 3-й хвилини після динамічного навантаження. В нашому дослідженні студенти з нормотонічним типом реакції на пробу Мартіне демонстрували зростання хвилинного об'єму крові відповідне до інтенсивності навантаження за рахунок як приросту ударного об'єму серця, так і ЧСС. Проте, ЧСС залишалась в межах нормокардії, що свідчить про достатньо високі функціональні резерви серця.

За умов статичного навантаження реакція центральної гемодинаміки і перебіг раннього відновлення кардинально відрізняються від змін показників при динамічному навантаженні. Забезпечення метаболічних потреб працюючих скелетних м'язів і компенсація кисневого боргу реалізуються за рахунок зростання загального периферичного опору судин і збільшення систолічного артеріального тиску у після робочий період. Фізіологічний сенс означеного явища полягає у підтриманні належного рівня венозного повернення крові для забезпечення насосної функції серця.

Висновки: реакція центральної гемодинаміки на динамічне навантаження у період раннього відновлення суттєво відрізняється від такої у випадку статичного навантаження. Зростання хвилинного об'єму крові при динамічному навантаженні відбувається за рахунок збільшення систолічного об'єму, в той час коли статистичне навантаження призводить до значного зростання загального периферичного опору судин і збільшення систолічного тиску.

ПОХІДНІ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ – ПЕРСПЕКТИВНІ РЕГУЛЯТОРИ НЕЙРОПСИХОТРОПНИХ ФУНКЦІЙ

Р.В. Луценко

Полтавський державний медичний університет

Мета роботи – експериментально обґрунтувати доцільність пошуку серед нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюоксилової кислоти сполук з нейротропною

дією, з'ясувати фармакологічні властивості та механізми дії сполуки-лідера.

Прогнозування фармакологічної активності похідних 2-оксоіндоліну проводили за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS), токсичність розраховували за програмою General Unrestricted Structure-Activity Relationships (GUSAR). Використовували системне прогнозування; поведінкові тести («відкрите поле», «піднесений хрестоподібний лабіринт», «чорно-біла камера», Порсолта, «підвішування за хвіст»), Моделювали невроз; проводили фармакологічний аналіз рецепторних систем (адренергічної, дофамінергічної, серотонінергічної, ГАМК-ергічної, М-холінергічної та Н-холінергічної); токсикологічні; імуноферментні (рівень моноамінів і GABA у крові; продуктів обміну моноамінів у сечі); біохімічні, визначення активності глутаматдекарбоксилази (ГДК) і ГАМК-трансамінази в тканинах головного мозку та методи математичної статистики і системного аналізу. Для визначення наявності анксиолітичної дії в сполук застосовували лінійний дискримінантний аналіз. Результатів досліджень обробляли за допомогою програми Microsoft Excel 12,0 та STATISTICA 6.1.

Скринінгове дослідження за результатами комп'ютерних програм PASS та GUSAR виявило, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліюксілової кислоти малотоксичні, мають нейротропну (анксиолітичну, протисудомну, снодійну, ноотропну та ін.), антигіпоксичну, протизапальну, протипухлинну, противірусну дію, вплив рецептори серотоніну (5-HT), (GABA), глутамату (NMDA) та (ANMP) та інгібують GABA-амінотрансферазу. Проаналізовано зміни емоційних та поведінкових реакцій щурів у етологічних тестах на наявність анксиолітичних властивостей. За результатами лінійного дискримінантного аналізу емоційних та поведінкових реакцій було визначено лідергу сполуку, яка наближала показники тварин до сприятливого ефекту порівнюваного з таким при застосуванні діазепаму. Було встановлено, що 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетамід (сполука 18) при введенні мишам внутрішньочеревно LD50 належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності), а його токсичність значно нижча за таку у діазепаму. При

внутрішньочеревинному введенню ED50 становила $11,9 \pm 2,85$ мг/кг, терапевтичний індекс – в 15 разів перевищував такий у діазепаму. Під час тривалого прийому (30 днів) сполуки 18, на відміну від діазепаму, не викликала толерантності. Про це свідчить вплив на емоційні та поведінкові реакції щурів у тестах «поведінка, що карається» та «припіднятий хрестоподібний лабіринт». Вивчена речовина не спричиняла міорелаксації, що підтверджувалося відсутністю падінь у тесті «вертикальний екран» на відміну від діазепаму. Показано захисні та метаботропні властивості під час гострого стресу. Сполука-лідер запобігала розвитку тріади Сельє, порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу та порушенням обміну пуринів та білірубіну. Лідерська сполука ефективно коригувала емоційні та поведінкові реакції в специфічних етологічних тестах за умов стресу. Під час нейрофармакологічного аналізу механізмів дії сполуки 18 було встановлено, що вона виявляла антагонізм з клонідином, посилювала ефекти низьких доз L-3,4-діоксифенілаланіну, що може свідчити про накопичення DA, активацію D1-авторецепторів та обмеження вивільнення медіатора в синапсах. Ця речовина, ймовірно, може блокувати пресинаптичні рецептори 5-HT_{2A} та зворотнє захоплення 5-HT, що було підтверджено взаємодією з різними дозами 5-окситриптофану. Захисна дія сполуки 18 при експериментальному неврозі виявилася в позитивному впливі на емоційні та поведінкові реакції в тестах «підвищений хрестоподібний лабіринт», «чорно-біла камера», що супроводжувались корекцією ангедонії та пов'язані з регуляцією моноамінергічних процесів в результаті зниження рівня адреналіну, збільшення концентрації норадреналіну, дофаміну та 5-HT у крові, зменшення кількості продуктів метаболізму моноамінів та нормалізації їх співвідношення. Це також пов'язано з ГАМК-міметичною активністю, що супроводжувалось збільшенням вмісту ГАМК, зменшенням концентрації глутамінової кислоти, збільшенням активності глутаматдегідрогенази та пригніченням активності ГАМК-трансамінази у тканинах мозку. На користь таких механізмів свідчило відновлення під впливом сполуки 18 деяких сильних кореляційних зв'язків, які

були відсутні під час неврозу. Встановлені сильні кореляційні зв'язки між кількістю виходів у «відкритий рукав» та вмістом дофаміну ($r=+0,80$), 5-НТ ($r=+0,80$), гомованілінової кислоти ($r=-0,87$), ванілілміндалльної кислоти ($r=-0,82$), глутамінової кислоти ($r=-0,89$) та GABA ($r=+0,75$). На тлі дії сполуки в тесті «чорно-біла камера» було виявлено сильні кореляційні зв'язки між кількістю виходів у освітлюваний відсік і вмістом дофаміну ($r=+0,93$), 5-НТ ($r=+0,87$), гомованілінової кислоти ($r=-0,81$) та GABA ($r=+0,75$). Серотонінергічна регуляція харчової поведінки при неврозі цією сполукою підтверджена формуванням значущих кореляційних зв'язків між вмістом 5-НТ у сироватці крові та кількістю підходів до поїлки ($r=+0,94$), переважанням сахарози ($r=+0,82$) та загальна кількість споживаної сахарози ($r=+0,95$). Формування ймовірних кореляційних зв'язків між вмістом ГАМК в сироватці крові та кількістю підходів до поїлки ($r=+0,83$), перевагою споживання сахарози ($r=+0,96$) та кількістю споживаної сахарози ($r=+0,94$), які були відсутні при неврозі, може підтвердити участь системи GABA у механізмі дії сполуки 18. Знайдені серед похідних 2-оксоіндоліну сполуки з антидепресивною дією в тесті Порсольта та «підвішування за хвіст». Деякі з них були ефективнішими за іміпрамін. Також встановлена активопротекторна активність у сполук 18, 15, ГАК, Гіп-1 та 1407 в плавальному випробуванні з додатковим навантаженням при $t=24-26$ °C, фригозахисна дія ($t=10$ °C) за ускладнених умов та термозахисна дія в умовах гіпертермії ($t=+40$ °C). Сполука 18 може позиціонуватись для подальших клінічних досліджень, як новий безпечний засіб для лікування невротичних, пов'язаних зі стресом та соматоформних розладів, включаючи соціальну тривогу, панічний розлад, генералізований тривожний розлад, змішаний тривожно-депресивний розлад та посттравматичний стресовий розлад (емоційну лабільність, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги), тривогу, страх, obsesивно-компульсивний розлад, а також для профілактики стресів.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНІ