

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ N-(1-НАФТИЛ)АМІД- 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Публікація є фрагментом теми «Пошук засобів та біологічно активних речовин з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

Вступ. Початок третього тисячоліття ознаменувався не тільки бурхливим сплеском науково-технічних відкриттів, а й природними та суспільними катаклізмами. В умовах цивілізації сучасну людину постійно супроводжують стресорні чинники, які призводять до різного ступеня психоемоційних порушень, а також можуть стати основою патогенетичної ланки соматичних захворювань [3, 15]. Це свідчить про необхідність пошуку нових препаратів, які здатні попереджувати і коригувати патологічну реакцію на вплив стресорних факторів як на рівні всього організму, так і на рівні ефекторних органів.

У попередніх дослідженнях встановлено, що серед похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти виявлені сполуки, які володіють антигіпоксичною, антиоксидантною, ноотропною, простатопротекторною, протисудомною та антидепресивною дією [1, 7, 9]. При цьому деякі похідні 2-оксоіндоліну у нейроетологічних тестах здатні модифікувати емоційно-поведінкові реакції інтактних і підданих стресу тварин, виявляючи анксиолітичні властивості [4], які потребують детального вивчення.

Загальновідомо, що однією з складових фармакологічної дії потенційного анксиолітика є наявність у спектрі антистресорної активності [11], вивчення якої передбачено при розширеному дослідженню анксиолітичної активності нових сполук.

Мета роботи – вивчити наявність стреспротективних і антиоксидантних властивостей у похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти при гострому іммобілізаційному стресі.

Об'єкт і методи дослідження. Експерименти виконані на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-250 г, які були розподілені на 4 групи: 1 група – інтактний контроль; 2 – контроль на ін'єкцію; 3 – гострий стрес; 4 – похідне 2-оксоіндоліну+гострий стрес. У кожній групі було по 10 тварин. Гострий стрес моделювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин. Для профілактики стрес орного ушкодження застосовували сполуку N-(1-нафтіл)

амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, яка синтезована в Національному фармацевтичному університеті, м. Харків, д. фарм. н., проф. . Болотовим В. В. та к. фарм. н., доц. Колесніком С. В. Сполуку *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 відтворення гострого стресу. Евтаназію щурів здійснювали через 1,5 год після завершення стресорного впливу шляхом забору крові із серця до його зупинки під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно). Досліджували відносну масу тимусу, надниркових залоз і виразкоутворення в слизовій оболонці шлунку (частоту і множинність), а також показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): вміст продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) [5], активність антиоксидантних (АО) ферментів каталази [8] і супероксиддисмутази (СОД) [11] в гомогенатах головного мозку, міокарда, печінки і сім'яних залоз щурів.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми MicrosoftStatistika (з використанням критерію tСтьюдента і критерій χ^2) [6].

Результати досліджень та їх обговорення. Уведення розчинника і емульгатора (група контроль на ін'єкцію) вірогідно не впливало на показники тріади Сельє, а також на прооксидантно-антиоксидантний баланс у досліджуваних органах порівняно з інтактними тваринами (**табл. 1**).

Після моделювання гострого стресу відмічалося зменшення відносної маси тимуса в 1,4 рази ($p<0,05$) і збільшення відносної маси надниркових залоз у 2 рази порівняно з контролем на ін'єкцію ($p<0,01$). За цих умов у 100% щурів розвивались виразково-ерозивні ушкодження слизової оболонки шлунку, множинність яких складала 2,5 виразки на одного щура (**табл. 1**).

Вплив похідного N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на показники тріади Сельє при гострому стресі (M±m)

№ п/п	Групи тварин	Відносна маса органів, x103		Ушкодження слизової оболонки шлунка	
		тимус	надниркові залози	частота, %	множинність
1.	Інтактний контроль	61,7±7,04	13,0±0,81	0	0
2.	Контроль на ін'єкцію	59,3±5,38	12,8±0,79	10	0,1
3.	Гострий стрес	43,1±3,94*	27,1±1,29*	100*	2,5*
4.	Похідне 2-оксоіндо-ліну+гострий стрес	62,7±5,71**	16,2±1,04**	0**	0**

Примітка: * – p<0,05 у порівнянні з контролем на ін'єкцію; ** p<0,05 у порівнянні з гострим стресом.

Розвиток стрес-синдрому в організмі супроводжувався збільшенням вмісту ТБК-АП у тканинах головного мозку у 1,6 рази порівняно з показниками 2 групи (p<0,001). При цьому в органі відмічалось вірогідне зменшення активності АО ферментів каталази і СОД (табл. 2).

У ефektorних органах гострий іммобілізаційний стрес також викликав дисбаланс АО системи. У тканинах печінки збільшувався вміст проміжних продуктів ПОЛ у 2,3 рази порівняно з показниками інтактних тварин, яким вводили розчинник і емульгатор (p<0,001). При цьому вірогідно збільшувалась активність каталази та зменшувалась активність СОД (табл. 2). Після відтворення гострого стресу у

тканинах міокарду відмічалось суттєве накопичення ТБК-АП порівняно з контролем на ін'єкцію. Також у міокарді зазнала змін активність АО ферментів: активність каталази зменшилась у 1,7 рази (p<0,001), а активність СОД у 2,4 рази порівняно з групою тварин без корекції (p<0,001). Дещо інші зміни АО системи відмічалися у сім'яних залозах щурів. Гострий іммобілізаційний стрес спричиняв вірогідне накопичення проміжних продуктів ПОЛ у органі. Також відмічалось збільшення активності каталази у 2,0 рази (p<0,001) і вірогідне збільшення активності СОД порівняно з показниками інтактних тварин, яким вводили розчинник і емульгатор (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на показники перекисного окиснення ліпідів при гострому іммобілізаційному стресі (M±m)

Показники	1. Інтактний контроль	2. Контроль на ін'єкцію	3. Гострий стрес	4. Похідне 2-оксоіндоліну +гострий стрес
Головний мозок				
ТБК-АП, нмоль/г	9,19±0,75	11,3±0,91	18,4±1,39*	13,4±1,26**
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ /хв	1,27±0,14	1,22±0,11	0,78±0,10*	1,07±0,09**
СОД, од. активності	1,06±0,07	1,11±0,05	0,53±0,061*	0,92±0,09**
Печінка				
ТБК-АП, нмоль/г	71,2±6,82	77,4±4,89	176,4±13,6*	123,1±8,93**
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ /хв	3,04±0,28	3,23±0,31	5,78±0,37*	4,92±0,32
СОД, од. активності	83,5±4,39	82,8±2,66	64,7±3,54*	75,9±3,82**
Міокард				
ТБК-АП, нмоль/г	7,15±0,63	6,75±0,58	11,2±1,13*	8,30±0,77**
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ /хв	1,43±0,08	1,48±0,11	2,86±0,17*	1,18±0,09**
СОД, од. активності	1,81±0,14	1,78±0,17	2,73±0,19*	1,18±0,09**
Сім'яні залози				
ТБК-АП, нмоль/г	8,04±0,73	9,67±0,81	21,3±1,74*	14,7±1,22**
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ /хв	2,46±0,19	2,31±0,20	4,70±0,51*	3,10±0,27**
СОД, од. активності	18,1±1,63	17,4±1,55	24,2±2,65*	23,7±2,65

Примітка: * – p<0,05 у порівнянні з контролем на ін'єкцію; ** p<0,05 у порівнянні з гострим стресом.

Таким чином, гострий іммобілізаційний стрес супроводжувався розвитком тріади Сельє, порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу в ЦНС і ефекторних органах. При цьому відмічалось суттєве збільшення вмісту ТБК-АП, активність каталази зростала в тканинах головного мозку і печінки, а в міокарді та сім'яних залозах зменшувалась. Активність іншого АО ферменту СОД зменшувалась в гомогенатах головного мозку та печінки, але підвищувалась у міокарді і сім'яних залозах. Такі зміни активності АО ферментів можна пояснити початковою не однакою їхньою активністю в органах, а також різними компенсаторними можливостями за умов напруження адаптаційних процесів, зокрема при стресі [2].

Відомо, що обидва АО ферменти каталізують реакції знешкодження активних форм кисню. При цьому субстратом для СОД виступає активна форма кисню (супероксиданіон), який під впливом ферменту перетворюється на менш агресивний окисник – перекис водню. Він є більш гідрофобним і легко покидає клітину або виступає субстратом для каталази, що відновлює перекис водню до води.

Профілактичне застосування N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти попереджало порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при гострому стресі. У головному мозку сполука зменшувала вміст ТБК-АП у 1,4 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,02$), а також відновлювала активність каталази і СОД, яка була знижена при гострому стресі (табл. 2).

У тканині печінки похідне 2-оксоіндоліну вірогідно запобігало накопиченню проміжних продуктів ПОЛ порівняно зі стресом без корекції. При цьому в органі вірогідно підвищувалась активність СОД. У міокарді N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилова кислота зменшувала вміст ТБК-АП у 1,4 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$). На цьому фоні досліджувана сполука вірогідно відновлювала знижену активність АО ферментів порівняно зі стресом без корекції (табл. 2). У сім'яних залозах виявлено подібну дію похідного 2-оксоіндоліну: відбувалось відновлення прооксидантно-антиоксидантного балансу порушеного при гострому стресі. Це характеризувалось зниженням у органі

вмісту ТБК-АП у 1,5 рази ($p < 0,01$) та нормалізацією активності каталази (табл. 2).

Таким чином, введення N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при гострому стресі запобігало розвитку тріади Сельє, а саме, підвищувало відносну масу тимуса у 1,5 рази ($p < 0,05$), нормалізувало відносну масу надниркових залоз і цілком попереджувало розвиток виразкоутворення в слизовій оболонці шлунку тварин порівняно зі стресом без фармакологічної корекції (табл. 1). На цьому фоні сполука в усіх досліджуваних органах попереджала накопичення проміжних продуктів ПОЛ, нормалізувала активність каталази в головному мозку, міокарді та сім'яних залозах, також підвищувала активність СОД у головному мозку, печінці та міокарді.

Отримані результати свідчать, що похідне 2-оксоіндоліну виявляє виражену антистресорну і антиоксидантну активність, яка реалізувалась в головному мозку та периферичних органах. Оскільки антиоксидантна активність N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при гострому стресі виявлялась на рівні всього організму, то вочевидь, вона пов'язана з обмеженням ініціалізації ПОЛ за рахунок регуляції стреслімітуючих і стресреалізуючих систем у ЦНС, що підтверджується попередженням розвитку тріади Сельє. Також, виявлені антиоксидантні властивості можна пояснити безпосереднім впливом на процеси ПОЛ у інших тканинах організму, як це характерно для інших похідних індолів [13, 14]. Отримані результати підтверджують дані стосовно здатності деяких похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляти антиоксидантні властивості за умов модельної патології, зокрема гіпоксії [1].

Висновок. При гострому стресі N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у дозі 12 мг/кг виявляє антистресорну і антиоксидантну дію.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити центральні нейротропні механізми дії N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з метою створення на її основі нового лікарського засобу для лікування нервових захворювань.

Список літератури

1. Антиоксидантна активність нового похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / М. Є. Березнякова, Е. Л. Торяник, І. І. Шевцов [та ін.] // Проблеми екології та медицини – 2005. – Т. 9, № 3-4. 114 – 15.
2. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг / А. А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. – 2001. Т. 7, № 4. – С. 21-28.
3. Вельтищев Д. Ю. Стресс и тревога в амбулаторной медицинской практике: общие и аллергологические аспекты диагностики и терапии / Д. Ю. Вельтищев // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 9. – С. 11-14.
4. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції щурів при гострому стресі / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко [та ін.] // Експериментальна фармакологія та лікарська токсикологія – 2010. – № 3. – С. 3-7.
5. Гаврилов В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118-122.
6. Гельман В. Я. Медицинская информатика: практикум / В. Я. Гельман. – СПб: Питер, 2001. – 480 С.
7. Кононенко Н. М. Простатопротекторна активність амідованого похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / Н. М. Кононенко, П. М. Маркін // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 6(13). – С. 16-19.
8. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

9. Пошук біологічноактивних речовин зі стреспротективною активністю в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича [та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – № 3 (51). – С 67-69.
10. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, вып. 3. – С. 263-272.
11. Farooq Reshma. Dose related anxiolytic effects of diazepam: relation with serum electrolytes, plasma osmolality and systolic blood pressure (sbp) in rats / Farooq Reshma, J. Haleem Darakhshan, M. A. Haleem // Pakistan Journal of Pharmacology. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 37-42.
12. Psychosocial stress atwork and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study / C. Bengtsson, T. Theorell, L. Klareskog [etal.] // Psychother. Psychosom. – 2009. – Vol. 78, № 3. – P. 193-194.
13. Sibel Sьzen. Antioxidantactivities of synthetic indole derivatives and possible / Sьzen Sibel // Activity Mechanisms Topics in Heterocyclic Chemistry. – 2007. – Vol. 11. – P. 145-178.
14. Zhao F. Indole and its alkyl-substituted derivatives protecterythrocyte and DNA againstradical-induced oxidation / F. Zhao, Z. Q. Liu. // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2009. – № 23(4). – P. 273-279.
15. Weiss S. J. Neurobiological alterations associated with traumatic stress / S. J. Weiss // Perspectives in Psychiatric Care – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 114-122.

УДК 615+613. 86

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ N-(1-НАФТИЛ)АМІД-2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

Луценко Р. В., Дев'яткіна Т. О.

Резюме. У статті наведені результати дослідження стреспротекторних та антиоксидантних властивостей похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (N-(1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти при гострому стресі у щурів.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, антиоксидантні властивості, гострий стрес.

УДК 615+613. 86

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА N-(1-НАФТИЛ)АМИД-2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛЮКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Луценко Р. В., Девяткина Т. О.

Резюме. На модели острого иммобилизационного стресса у крыс показано антистрессорное и антиоксидантное действие N-(1-нафтил)амид-2-оксоиндолин-3-глюксілової кислоти, которое проявлялась в предупреждении развития триады Селье и нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса в организме.

Ключевые слова: производные 2-оксоиндолин-3-глюксілової кислоти, антиоксидантні свойства, острый стресс.

UDC 615+613. 86

Antioxidant Properties OF N-(1-Naphthyl) Amide-2- Oxoindolin-3-Glyoxylic Acid In Acute Stress

Lutzenko R. V., Devyatkina T. A.

Summary. It was investigated antistress and antioxidant properties of N-(1-naphthyl)amide-2-oxoindolin-3-glyoxylic acid. For this substance is typical such properties in rats after realization stress. It was showed prevention of development Sel'e triad and violations of prooxidant-antioxidant balance in organism.

Key words: 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives, antioxidant properties, acute stress.

Стаття надійшла 12. 06. 2012 р.

Рецензент – проф. Бобирьов В. М.