

Arruda Martins, M.; Lago, J.H.G.; et al. Sakuranetin reverses vascular peribronchial and lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic pulmonary inflammation. Acta Histochem. 2016, 118, 615–624.

УДК: 615.214 - 071

Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Луценко О.А.

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПОШУКУ
ПОТЕНЦІЙНИХ НЕЙРОТРОПНИХ ЗАСОБІВ НА ПРИКЛАДІ
ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІНУ**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

farmaluru@gmail.com

Головною складовою високого рівня якості життя і його повноцінності є психічне здоров'я і благополуччя людини. В останнє десятиліття майже в усіх розвинутих державах світу та Україні відмічається невпинне зростання різноманітної патології ЦНС.

Мета роботи – експериментально обґрунтувати доцільність пошуку в ряді перспективних похідних 2-оксоіндоліну сполук з нейропсихотропною дією, з'ясувати фармакологічні властивості та механізми дії сполуки-лідера.

Матеріали і методи: На статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вивчали нейротропну активність 24 сполук (аміди і ефіри) із числа похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксислової кислоти, що синтезовані у Національному фармацевтичному університеті, м. Харків. Скринінг проводили у програмах PASS і GUSAR; поведінкових тестах: «відкрите поле», «піднесений хрестоподібний лабіринт», «чорно-біла камера»; експериментальний невроз; аналізували рецепторні системи (адренергічну, дофамінергічну, серотонінергічну, ГАМК-ергічну, М-холінергічну та Н-холінергічну); токсикологічні; імуноферментні (рівень моноамінів і ГАМК у крові; продуктів обміну моноамінів у сечі); біохімічні (стан пероксидації, активність глутаматдекарбоксилази (ГДК) і ГАМК-трансамінази у головному мозку та методи статистики і системного аналізу.

При скринінгу у програмах PASS і GUSAR встановлено, що вони низькотоксичні, можуть виявляти нейротропну, антигіпоксичну, протизапальну, протипухлинну, протівірусну та рецепторну активність і пригнічувати ГАМК-амінотрансферазу. Проаналізовані зміни емоційно-поведінкових реакцій щурів у специфічних етологічних тестах на наявність анксіолітичних властивостей. За результатами яких проведено лінійний дискримінантний аналіз і виявлена сполука-лідер. Встановлено, що вона при в/о введенні

мишам за значенням LD_{50} (3250 ± 159 мг/кг) належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності). При в/о введенні щурам ED_{50} дорівнювала $11,9 \pm 2,85$ мг/кг. При поглибленому вивченні встановлено, що сполука 18 при введенні (30 днів), на відміну від діазепаму, не виникала ознак толерантності та міорелаксації і потенціювала наркозний ефект тіопенталу-натрію. Також при гострому стресі сполука 18 запобігала розвитку тріади Сельє, попереджала порушення пероксидації. Сполука-лідер при стресі ефективно коригувала емоційно-поведінкові реакції. При аналізі механізмів дії встановлено, що вона виявляла антагонізм з клонідином, підсилювала ефекти малих доз L-3,4-діоксифенілаланіну, що може свідчити про накопичення дофаміну (ДА), активацію D_1 -авторецепторів, може блокувати 5-HT_{2A}-авторецептори і зворотне захоплення 5-HT, що підтверджувалось у тестах з різними дозами 5-окситриптофану. При неврозі сполука 18 позитивно впливала на емоційно-поведінкові реакції у етологічних тестах і коректувала ангедонію, що пов'язане з регуляцією моноамінергічних процесів у вигляді зменшення рівня адреналіну, збільшення рівня НА, ДА та 5-HT у крові, а також зменшення кількості продуктів обміну і нормалізацією їх співвідношення та ГАМК-міметичною активністю (збільшення вмісту ГАМК, зниження вмісту глутамінової кислоти, підвищенням активності ГДК та пригніченням активності ГАМК-Т у тканинах головному мозку. На користь таких механізмів свідчить відновлення під впливом сполуки 18, відсутніх при неврозі, сильних кореляцій між показниками у поведінкових тестах. Серотонінергічна регуляція сполукою харчової поведінки при неврозі підтверджувалась утворенням значимих кореляцій між вмістом 5-HT у крові та кількістю підходів до поїлки ($r=+0,94$), перевагою вживання ($r=+0,82$) та споживанням сахарози ($r=+0,95$). Формування кореляцій між вмістом ГАМК та кількістю підходів до поїлки ($r=+0,83$) і загальною кількістю спожитої сахарози ($r=+0,94$), що були відсутні при неврозі, можуть верифікувати участь ГАМК-ергічної системи у протиневротичній дії речовини. Сполуку 18 можна позиціонувати для подальших досліджень, як безпечний засіб для корекції невротичних, пов'язаних зі стресом та соматоформних розладів, соціофобій, панічних, генералізованих тривожних розладів, змішаних тривожно-депресивних розладів, посттравматичних стресорних розладів, астенії, а також для профілактики стресових станів.