

Проблеми екології та медицини

УДК: 616.8:615.21/.26:599.323.2:612.08

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.02>

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ/ORIGINAL RESEARCH

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ ЩУРІВ У ТЕСТІ «ЧОРНО-БІЛА КАМЕРА»

¹Біловол О.М., ²Луценко Р.В., ¹Князькова І.І., ³Колісник С.В. ²Шакіна Е.Г.

¹Харківський національний медичний університет, м.Харків, Україна

²Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Адреса для листування:

Л. Луценко, 23, Полтавський
державний медичний університет,
Полтава, Україна, 36011

E-mail: farmaluru@gmail.com

Фінансування:

Робота є фрагментом ініціативно НДР
«Фармакологічне дослідження біологі-
чно активних речовин і лікарських за-
собів для розробки
та оптимізації показань до їх застосу-
вання в медичній практиці».
ДР 0120U103921.

Кількість пацієнтів з тривожною патологією постійно зростає, що потребує пошуку та розробки нових засобів захисту.

Мета – встановити наявність анксиолітичної активності у похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на основі тестування тварин у тесті «чорно-біла камера».

Матеріали та методи. Досліди виконано на 150 статевозрілих щурасамцях. Похідні 2-оксоіндоліну *ex tempore* суспендували (вода для ін'єкцій та «Твін-80») і вводили щурам у дозі 12 мг/кг внутрішньоочередово за 1 годину до початку тестування. Контрольна група отримувала розчинник з емульгатором. Препаратом порівняння слугував діазепам (2 мг/кг). Поведінку досліджували у тесті «чорно-біла камера».

Результати. Сполука 2 вірогідно зменшувала час перебування в світлому відсіку камери. Речовина 18 зменшувала латентний період першого визирання в 1,4 разу ($p < 0,01$), вірогідно збільшувала кількість і час визирання, зменшувала латентний період виходу в 1,6 разу ($p < 0,001$), збільшувала кількість виходів і час перебування в освітленій частині установки та вірогідно збільшувала відсоток щурів, що визирали або виходили з темного відділу камери, а також зменшувала кількість болюсів у 1,9 разу ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Речовина 2-Т лише вірогідно збільшувала загальний час визирання, сполука К вірогідно зменшувала кількість болюсів, а сполука 3.85 збільшувала латентний період першого визирання в 1,5 разу ($p < 0,002$), речовина Г збільшувала кількість визирань у 1,7 разу ($p < 0,05$), час перебування в світлому відсіку камери в 2,5 разу ($p < 0,001$) і зменшувала кількість болюсів у 1,3 разу порівняно з контролем на ін'єкцію ($p < 0,05$).

Висновок. Уведення сполуки ІК вірогідно подовжувало латентний період першого визирання та виходу й вірогідно зменшувало кількість болюсів порівняно з контролем. 100% тварин визирало в освітлений відсік камери. Похідні 2-оксоіндоліну з лабораторними шифрами 18, Г та ІК змінювали нейрофізіологічні реакції тварин подібно до класичного анксиолітика діазепаму.

Ключові слова: анксиолітики, похідне 2-оксоіндоліну, поведінка, тест «чорно-біла камера», діазепам.

Всі матеріали поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License International CC-BY, яка дозволяє іншим розповсюджувати роботу з визнанням авторства цієї роботи і першої публікації в цьому журналі © Всі автори, 2023

Надійшла/Received: 06.11.2023 Прийнята/Accepted 25.12.2023 Опублікована/Published: 29.12.2023

ISSN 2073-4662 (print), ISSN 2519-2302 (on-line)

Проблеми екології та медицини. 2023; 27(5-6):13-18. doi: <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.02>

Вступ

Серед психічної патології тривожні розлади є найпоширенішою групою захворювань [3, 5]. Значний обсяг наукових досліджень направлений на синтез нових біологічно активних молекул для їх корекції, вивчення та доведення до клінічних випробувань. В Україні синтезовані похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, які активно вивчаються в якості потенційних нейропсихотропних речовин з органопротекторною дією. Ці речовини структурно подібні до серотоніну і його рецепторів і ендогенних похідних індолу, що дає їм можливість регулювати активність ендогенних лігандів і відомих нейротропних препаратів у місцях їх зв'язування з специфічними рецепторами.

У попередніх дослідженнях у похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти встановлена гормоноподібна, антигіпоксична, антиоксидантна, ноотропна і антидепресивна дія [2, 6, 8]. Встановлено, що етиловий естер 2-оксоіндоламінооцтової кислоти та N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетіл]-(1-амінонафталін впливав на навчання і всі три фази пам'яті, зокрема на процеси введення інформації та її консолідацію. Також показано, що аміді 2-оксоіндоліну на моделі гострої гіпобаричної гіпоксії подовжували тривалість життя, тобто виявляли антигіпоксичну дію. Показано на поведінкових і фармакологічних моделях депресії у сполук 18 і E-38 виразні антидепресивні властивості [6]. Сполуки цієї групи посилювали ефекти наркозних речовин [4]. Виявлена церебропротекторна й антиоксидантна активність, що обумовлена здатністю активувати енергетичний обмін і запобігати розвитку нейродегенеративних процесів [7].

Це дає підставити передбачати у цієї групи речовин й іншу психотропну активність, що може бути поєднана з позитивною органозахисною дією.

Мета – встановити наявність анксиолітичної активності у похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на основі тестування тварин у тесті «чорно-біла» камера.

Матеріали і методи

Досліди виконано на 150 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, що перебували в стандартних умовах віварію по 5-6 тварин у клітці, експерименти проводили у першій половині дня з 9⁰⁰ до 12⁰⁰ годин. Вивчали похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, які синтезовані в Національному фармацевтичному університеті. Сполуки *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор «Твін-80» (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), вводили щурам у дозі 12 мг/кг внутрішньоочередово за 1 годину до початку тестування. Контрольна група отримувала у такому ж об'ємі розчинник з емульгатором. У даних дослі-

дах препаратом порівняння слугував діазепам («Tarchomin S.A.», Польща у дозі 2 мг/кг. У кожній дослідній групі було по 10 тварин.

Вплив похідний 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти вивчали в тесті «чорно-біла камера» [10]. Камера являла собою закритий ящик, що складався з чорного і білого відсіків розміром 25x25x25 см з центральною перетинкою. Над білим відділом розміщувалась електрична лампочка 40 Вт. Цей тест запропонував Краулі Ж. у 1980 році, в онові якого знаходиться конкурування орієнтовно-дослідницької реакції (дослідження камери) і страху (освітлений відсік чорно-білої камери). У тесті реєструється дослідницька активність, що виявлялась у вивченні освітленої частини камери, в якій вивчається норковий рефлекс – перехід в бажаний темний відсік. Тестування кожної тварини тривало 10 хв. (5 хв. адаптація до темного відсіку камери і 5 хв. власне тестування). Реєстрували латентний період першого виглядання (рефлекс нори) і виходу (с), кількість виглядань і виходів у світлий відсік камери, а також загальний час (с) виглядання і час (с) перебування тварин у світлому відсіку камери (с), відсоток тварин, що виглядали і виходили до освітленого відділу камери та показники вегетативного балансу за кількістю болюсних кульок у камері. Мінімальний час одного виглядання приймався за 1 с. Серія повторних виглядань реєструвалась як декілька незалежних. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за програмою Microsoft Statistika 6.0 з використанням дисперсійного аналізу ANOVA і χ^2 [1].

Результати

Тест «чорно-біла камера» є однією з найчутливіших моделей для встановлення у перспективних речовин нейротропної, зокрема анксиолітичної дії [10]. У результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування розчинника з емульгатором (Твін-80) контрольній групі щурів достовірно не змінювало психофізіологічні показники реалізованої та нереалізованої поведінки у тесті «чорно-біла» камера порівняно з інтактними тваринами (таблиця).

Уведення діазепаму 2 мг/кг за 1 годину до тестування тварин у тесті «чорно-біла» камера достовірно зменшувало латентний період визирання та виходу в освітлений відсік установки. Цей препарат збільшував кількість визирань у 2,4 рази ($p < 0,001$) і виходів у освітлений відсік камери в 1,7 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Застосування препарату порівняння змінювало кількісні параметри реалізованої активності, про це свідчило достовірне зменшення часу латентного періоду першого виходу в освітлений відсік чорно-білої камери в 2,2 рази ($p < 0,001$) та збільшувало в 3,0 рази ($p < 0,001$) час

перебування щурів у ньому. Діазепам знижував емоційність тварин у вигляді вірогідного зменшення кількості болусних кульок у 2,0 рази ($p < 0,001$) порівняно з таким у контрольній групі. Також при застосуванні цього засобу на 40% зростала кількість щурів у групі, що визирали і на 60%, що виходили до світлого відсіку камери, порівняно з таким у групі контрольних тварин (таблиця, рис. 1 і рис. 2).

Уведення похідних 2-оксоіндоліну змінювало психофізіологічні характеристики тварин у тесті «чорно-біла камера». Сполука з лабораторним шифром 2 вірогідно зменшувала лише час перебування в світлому відсіку камери порівняно зі значеннями показника у групі контроль на ін'єкцію (таблиця).

Таблиця
Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на показники тривожності щурів у тесті «чорно-біла камера» ($M \pm m, n=10$)

Сполука, доза	Визирання у світлий відсік			Виходи у світлий відсік			Кількість болусів, од
	Лат. період першого визирання, с	Кількість Визирань, од.	Час виглядань, с	Латентний період першого виходу, с	Кількість виходів, од	Час перебування у світлому відсіку, с	
1. Інтактний контроль	64,7±8,23	1,71±0,39	3,21±0,31	100,2±12,0	1,33±0,33	11,3, ±1,12	4,51±0,31
2. Контроль на ін'єкцію (контрольна група)	51,2±5,76	1,40±0,16	3,17±0,34	91,7±8,74	1,33±0,33	13,4±0,94*	4,30±0,37
3. Діазепам, 2 мг/кг	36,3±3,24***	3,41±0,28***	3,72±0,34	42,7±5,49***	2,19±0,16***	40,4±1,47***	2,1±0,18***
4. Сполука 2, 12 мг/кг	49,8±3,47#	1,50±0,29#	3,58±0,25	102,8±5,15#	1,5±0,29	10,3±0,85#	3,67±0,3
5. Сполука 18, 12 мг/кг	31,7±1,83***	3,22±0,27***	3,67±0,28	58,6±6,27***	2,27±0,13***	25,2±2,11***#	2,18±0,23***
6. Сполука 15, 12 мг/кг	53,2±4,01#	1,40±0,25#	3,50±0,17	94,8±3,97#	1,25±0,25#	13,3±1,32#	3,20±0,33***
7. Сполука 2-Т, 12 мг/кг	66,2±7,09#	1,20±0,2#	4,80±0,66***	98,2±7,09#	1,67±0,33	13,2±1,39#	3,5±0,34
8. Сполука 1-Ф, 12 мг/кг	55,5±4,70#	1,67±0,21#	3,55±0,18	90,2±4,61#	1,50±0,22#	13,5±1,61#	3,40±0,26
9. Сполука К, 12 мг/кг	52,3±4,80#	1,57±0,20#	3,19±0,27	92,0±4,36#	1,43±0,20#	13,7±1,37#	2,9±0,31***
10. Сполука Г, 12 мг/кг	50,8±4,13#	2,4±0,40**	3,0±0,31	76,8±3,94#	1,6±0,20#	33,2±2,67***#	3,2±0,25***
11. Сполука 3.85, 12 мг/кг	77,3±4,21***#	1,25±0,25#	3,9±0,19	100,3±8,97#	1,33±0,33#	11,3±1,45#	3,9±0,23
12. Сполука 38, 12 мг/кг	56,2±6,67#	1,40±0,25#	3,32±0,32	97,3±5,78#	1,67±0,33	10,0±1,15***#	4,0±0,33
13. Сполука М, 12 мг/кг	53,2±4,87#	1,40±0,25#	3,32±0,32	91,0±6,15#	1,25±0,20#	12,5±1,04#	4,1±0,23
14. Сполука ІК, 12 мг/кг	81,0±2,89***#	1,4±0,16#	3,90±0,38	123,0±6,64***#	1,33±0,33#	12,3±1,85#	1,8±0,2**
15. Сполука Гіп-1, 12 мг/кг	61,3±3,70#	1,33±0,21#	3,62±0,11	90,7±3,60#	1,33±0,21#	12,7±1,11#	3,40±0,22

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактним контролем;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем на ін'єкцію;
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з діазепамом;
4. n – кількість тварин у групі.

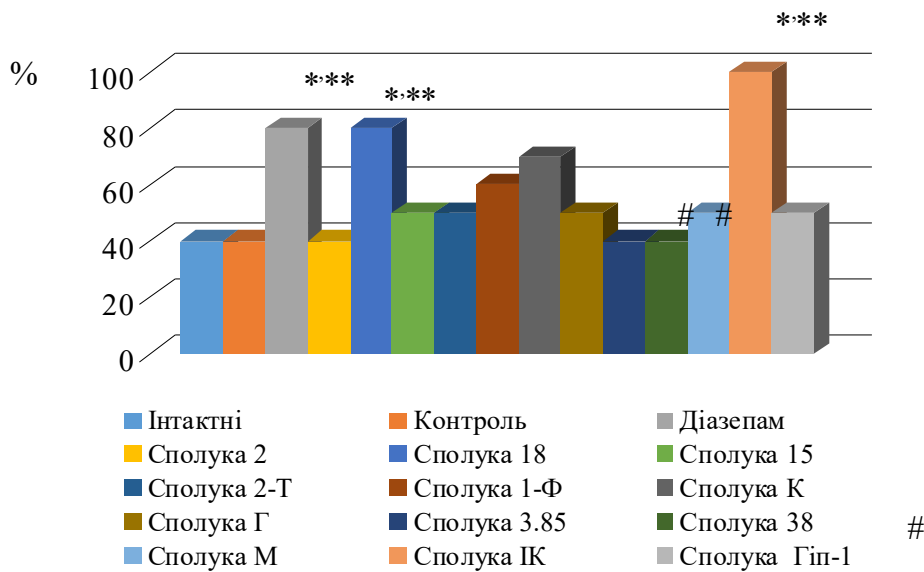


Рис. 1. Відсоток щурів у групі, що визирали в освітлений відсік камери через 1 годину після застосування похідних 2-оксоіндоліну (100% – 10 щурів).
1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними;
2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем на ін'єкцію (контроль);
3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з діазепамом.

Застосування речовини 18 зменшувало латентний період першого визирання в освітлений відсік чорно-білої камери в 1,4 разу порівняно зі значеннями контрольної групи щурів ($p < 0,01$). Сполука 18 вірогідно збільшувала кількість і час визирання порівняно з показниками групи контроль на ін'єкцію. Уведення сполуки 18 зменшувало латентний період виходу в світлий відсік камери в 1,6 разу порівняно з групою тварин, яким вводили розчинник і емульгатор ($p < 0,001$).

Ця речовина збільшувала кількість виходів і час перебування в освітленій частині установки в 1,7 разу ($p < 0,05$) і 1,9 разу ($p < 0,001$) відповідно, порівняно з контролем на ін'єкцію. Застосування речовини 18 вірогідно збільшувало відсоток щурів, що визирали або виходили з темного відділу камери, а також зменшувало кількість болюсів у 1,9 разу ($p < 0,001$) порівняно з контролем (таблиця, рис. 1, рис. 2).

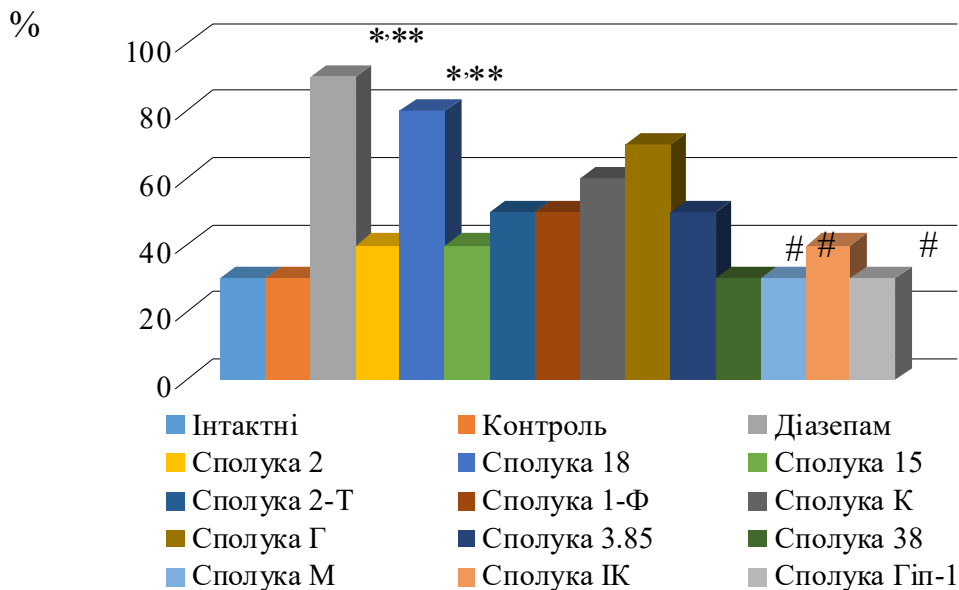


Рис. 2. Відсоток щурів у групі, що виходили в світлий відсік камери через 1 годину після застосування похідних 2-оксоіндоліну (100% – 10 щурів).
 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними;
 2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем на ін'єкцію (контроль);
 3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з діазепамом.

Більшість сполук не значно впливали на емоційно-поведінкові реакції тварин, зокрема введення речовини 2-Т лише вірогідно збільшувало загальний час визирання у світлий відсік камери, сполуки К – вірогідно зменшувало кількість болюсів, а сполуки 3.85 – збільшувало латентний період першого визирання в 1,5 разу порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,002$). Застосування речовини Г збільшувало кількість визирань у 1,7 разу ($p < 0,05$), час перебування в світлому відсіку камери в 2,5 разу ($p < 0,001$) і зменшувало кількість болюсів у 1,3 разу порівняно з контролем на ін'єкцію ($p < 0,05$) (таблиця, рис. 1 і рис. 2).

Уведення сполуки ІК вірогідно подовжувало латентний період першого визирання в 1,6 разу ($p < 0,001$), а у світлий відсік визирало 100% тварин у цій групі (рис. 3.4). Також ця речовина в щурів вірогідно подовжувала латентний період першого виходу в освітлений відсік камери й зменшувала кількість болюсів у 2,4 разу ($p < 0,001$) порівняно з введенням лише розчинника та емульгатора (табл. 3.4).

Обговорення

У результаті спостереження за тваринами встановлено, що найактивніше впливали на емоційно-поведінкові реакції щурів у тесті «чорно-біла камера» сполуки 18, Г та ІК. Однак речовина ІК, навпаки пролонгувала латентний період першого визирання і виходу тварин у світлий відсік камери, хоча при цьому 100% тварин визирали й зменшувалась кількість болюсів. Зміни поведінки тварин під впливом цих похідних 2-оксоіндоліну вказують, що в структурі нейротропної дії досліджуваних сполук присутня виражена анксиолітична активність, яка була у зазначених речовин на рівні препарату порівняння діазепаму. В тесті «чорно-біла камера» фармакологічну активність виявляла більшість відомих анксиолітиків, а також нові сполуки, що можуть рекомендуватися в якості потенційних препаратів з цією дією [9].

Отримані результати дослідження нейрофізіологічних реакцій у тесті «чорно-біла» камера, а також результати попередніх досліджень вказують, що зокрема сполука 18 (N-(1-нафтил)амід-2-

оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти) виявляє анксиолітичну, стреспротективну, антидепресивну дію [11].

Висновок

Похідні 2-оксоіндоліну з умовним позначенням 18, Г та ІК змінювали нейрофізіологічні реакції тварин подібно до класичного анксиолітика діазепаму.

ORCID авторів:

Луценко Р.В.:

<https://orcid.org/0000-0003-0277-0458>

Біловол О.М.:

<https://orcid.org/0000-0002-7003-4551>

Князькова І.І.:

<https://orcid.org/0000-0002-0420-8197>

Колісник С.В.:

<https://orcid.org/0000-0002-4920-6064>

Шакіна Е.Г.:

<https://orcid.org/0000-0002-2920-9217>

Особистий внесок авторів:

Біловол О.М.^{AF}

Луценко Р.В.^{CD}

Князькова І.І.^{CE}

Колісник С.В.^{BE}

Шакіна Е.Г.^{BD}

A – концепція та дизайн дослідження; **B** – збір даних; **C** – аналіз та інтерпретація даних; **D** – написання статті; **E** – редагування статті; **F** – остаточне затвердження статті.

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичне схвалення:

Етичне схвалення та згоду на участь у дослідженні було отримано від Комітету з питань біоетики та етичних проблем Української медичної

стоматологічної академії (протокол № 180 від 26 лютого 2020 р.)

References

1. Boburov V.M., Mamchur V.Y., Lutsenko R.V., Devyatkina T.O., Sydorenko A.G., Khomyak O.V. Experimental study of new antidepressants: Methodological recommendations. K.: DEC, 2014. 39 p.
2. Bukataru Yu.S. Antihypoxic and neuroprotective activity of 2-benzamido-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid derivatives: autoref. thesis ... Pharm. Sciences: 14.03.05/BDMU. Kharkiv., 2018. 22 p.
3. Burchynskiy S.H. Tryvoha v anhionevrolohii; novi mozhlyvosti farmakoterapii. Ukr. Med.chasopys. 2020. T.1, №6(140). S. 1-3.
4. Lutsenko R.V. Study of the influence of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives on the hypnotic effects of sodium thiopental. The world of medicine and biology. 2013. №3 (39). P. 30–32.
5. Maruta N. O., Panko T. V., Semikina O. E., Kalenska G. Yu. Peculiarities of the clinical and psychological state of internally displaced persons with mental disorders / Herald of problems of biology and medicine. 2020. Issue 1, No. 1(155). P. 156–162.
6. Sydorenko A.G., Lutsenko R.V. Antidepressant activity of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives in simulating clofeline depression. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2012. Vol. 12, issue 4 (40). P. 161-164.
7. Shatilov O.V., Shtrigol S.Yu., Kolisnyk S.V., Bolotov V.V. Nootropic, antihypoxic and cerebroprotective properties of derivatives of (2-oxoindolinylidene-3)-acetic acid / Bukovinsk medical bulletin. 2012. Vol. 16, № 3(63). P. 118-123.
8. Shevtsov I.I. Study of hormone-like properties of glyoxirene. News of pharmacy. 2020. 1 (99). P. 71-75.
9. Anxiolytic-like effect of (4-benzylpiperazin-1-yl)(3-methoxyquinoxalin-2-yl)methanone (6g) in experimental mouse models of anxiety / S. Bhatt, T. Devadoss, A. K. Jindal, R. Mahesh. *Indian Journal of Pharmacology*. 2013. Vol. 45, № 3. P. 248-251.
10. Calatayud F., Belzung C. Emotional reactivity in mice, a case of non-genetic heredity *Physiol. Behav.* – 2001. – Vol. 74. – P. 355-362.
11. Lutsenko R.V., Vakhnenko A.V., Vlasova E.V. Research of the protection actions of derived 2-oxoindole in acute stress / *Wiadomosci Lekarskie.* - 2017. - T. LXX, №1. - P. 57-61.

УДК: 616.8:615.21/.26:599.323.2:612.08

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.02>

THE INFLUENCE OF 2-OXOINDOLINE-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES ON THE NEUROPHYSIOLOGICAL REACTIONS OF RATS IN THE "BLACK AND WHITE CHAMBER" TEST

¹Bilovol O.M., ²Lutsenko R.V., ¹Knyazkova I.I., ³Kolisnyk S.V., ²Shakina E.G.

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

³National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The number of patients with an anxiety pathology is constantly growing, which requires the search and development of new remedies for protection.

The aim of this research is to establish the presence of anxiolytic activity in derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid based on testing animals in the "black-and-white chamber" test.

Materials and methods. Experiments were performed on 150 adult male rats. The 2-oxoindoline derivatives were suspended *ex tempore* (water for injection and Tween-80) and administered to rats at a dose of 12 mg/kg intraperitoneally 1 hour before testing. The control group received a solvent with an emulsifier. Diazepam (2 mg/kg) served as a reference preparation. Behavior was studied in the “black and white chamber” test.

Results. Compound 2 significantly reduced the residence time in the light compartment of the chamber. Substance 18 reduced the latent period of the first peek by 1.4 times ($p < 0.01$), significantly increased the number and time of peeking, reduced the latent period of exit by 1.6 times ($p < 0.001$), increased the number of exits and the time spent in the illuminated part of the device and significantly increased the percentage of rats peeking or exiting from the dark compartment and also reduced the number of boluses by 1.9-fold ($p < 0.001$) compared to the control. Substance 2-T only increased the total time of peeking, compound K significantly reduced the number of boluses, and compound 3.85 increased the latent period of the first peek by 1.5 times ($p < 0.002$), substance G increased the number of peeks by 1.7 times ($p < 0.05$), the time of stay in the light compartment of the camera by 2.5 times ($p < 0.001$) and reduced the number of boluses by 1.3 times compared to the injection control ($p < 0.05$).

Conclusion. Administration of the IK compound significantly prolonged the latency of the first peek and exit, as well as significantly reduced the number of boluses compared to the control. 100% of animals peeked into the illuminated compartment of the chamber. Derivatives of 2-oxoindoline with the laboratory codes 18, G, and IK changed the neurophysiological reactions of animals in a similar way to the classic anxiolytic diazepam.

Key words: anxiolytics, 2-oxoindoline derivative, behavior, “black and white camera” test, diazepam.