

УДК 615.012/014:615.214

Р.В. Луценко

ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА СНОДІЙНІ ЕФЕКТИ ТІОПЕНТАЛУ НАТРІЮ

Мета роботи – дослідити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на сон викликаний уведенням тіопенталу натрію. Матеріали та методи. У дослідах на статевозрілих щурах обох статей лінії Wistar вивчено вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти з лабораторними шифрами 18, 18-4, 18-5, 1-Ф і Г на наркозні ефекти тіопенталу натрію (50 мг/кг). Результати. Сполуки з лабораторними шифрами 18, 18-4, 18-5 і 1-Ф вірогідно збільшували кількість тварин у групі, що заснули порівняно з контролем. Також ці речовини статистично значимо зменшували латентний період настання сну, тим самим проявляли синергізм з тіопенталом натрію, тобто потенціювало снодійний ефект барбітурату. Речовина 18 збільшувала тривалість барбітуратового сну в 1,4 рази, а сполука 1-Ф у 1,6 рази порівняно з уведенням лише тіопенталу натрію. Це свідчить про здатність цих сполук пролонгувати гальмівні ефекти тіопенталу натрію на ЦНС (таблиця). Встановлено, що похідні 2-оксоіндолу 18-4 і 18-5 лише потенціюють, а сполуки 18 і 1-Ф потенціюють та пролонгують гіпногенну активність барбітурату.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, тіопентал натрію, потенціювання, пролонгування.

Робота є фрагментом наукової теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія” “Пошук засобів та біологічно-активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксіпїридину для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології” (№ державної реєстрації 0111U004879).

Тривожні розлади являють собою значну медичну та соціально-економічну проблему пов’язану з психічною патологією, яка найбільш часто зустрічається серед різноманітних порушень психічної діяльності [12]. В країнах Єврозою розповсюдженість тривожних розладів становить близько 15% у всій популяції населення [9]. Важлива значимість тривожних розладів підтверджується особливостями їх перебігу, для яких характерний хронічний перебіг, при відсутності адекватного лікування незначний відсоток одужання та велика частота рецидивування [11]. Тривожні розлади супроводжуються соціальною і професійною дезадаптацією аж до інвалідизації та зниження якості життя. При цьому третина затрат пов’язана з психічними захворюваннями приходиться на тривожні розлади [7]. З часом до невротичних розладів приєднуються депресивна симптоматика, що значно ускладнює прогноз і призводить до суїцидів та тяжкої соматичної патології [6].

До останнього часу бензодіазепінові транквілізатори були препаратами першого ряду в лікуванні станів, що супроводжуються тривогою та з появою не бензодіазепінових гіпнотиків частота їх призначення суттєво не зменшилась. Хоча для них і характерні такі побічні реакції, як міорелаксація, седативна та снодійна властивість, негативний вплив на психомоторні функції, розвиток лікарської залежності, синдрому відміни, поведінкової токсичності та зловживання, а також індивідуальні та хронологічні особливості дії [1, 7].

Тому, останнім часом, велику увагу приділяють речовинам з анксиолітичними властивостями, що мають відмінну від бензодіазепінів хімічну будову та механізм дії. Серед них привернули увагу похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, що у попередніх досліджах виявляли нейротропну активність, що полягала у відновленні психофізіологічних характеристик тварин, при моделюванні поведінкових тестів різної аверсивності [4]. Окрім анксиолітичного ефекту, речовини даної групи характеризуються іншими фармакологічними властивостями, які пов’язані з функцією периферичних органів та центральної нервової системи [8].

Одним з фармакологічних ефектів, що притаманні потенційним анксиолітичним і седативним засобів є гіпногенний або здатність потенціювати снодійні ефекти інших препаратів [2]. Тому в плані комплексного дослідження анксиолітичної активності нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти інтерес становило вивчення характеру впливу сполук на снодійний ефект барбітурату - тіопенталу натрію.

Метою роботи було дослідити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на сон викликаний уведенням тіопенталу натрію.

Матеріал та методи дослідження. Досліди виконані на 70 статевозрілих щурах обох статей лінії Wistar, які знаходились в стандартних умовах віварію по 6 тварин у клітці при 12-годинному світловому режимі протягом двох тижнів до експерименту. Експерименти проводились відповідно до вимог Європейської конвенції “Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), Закону України “Про захист тварин від жорсткого поводження” (№3446 – IV 21.02.06). Досліди проводили навесні у вечірні години з 17⁰⁰ – 20⁰⁰. Тварини розділені на групи по 10 щурів у кожній, рандомізовані за статтю.

Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндоліну з умовними позначеннями 18, 18-4, 18-5, 1-Ф і Г. Сполуки ex tempore суспендували у воді для ін’єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля та 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам внутрішньоочередно у еквітоксичних дозах відносно референс-препарату діазепаму (“Tarchomin S.A.”, Польща), що застосовувався в дозі 2 мг/кг маси тіла за 1 годину до застосування тіопенталу натрію.

Вивчення гіпногенних властивостей похідних 2-оксоіндоліну проводили на «моделі впливу сполук на снодійну активність тіопенталу натрію» [2]. Перед початком експерименту дозу наркозного засобу емпірично

підбирали шляхом уведення інтактним тваринам тіопенталу натрію в дозах 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг і 70 мг/кг. Доза, що викликала сон у 50% тварин з групи, є шуканою, в даному випадку вона становила 50 мг/кг.

Безпосередньо експеримент полягав у моделюванні в тварин дослідної та контрольної груп сну, з реєстрацією наступних показників: кількості тварин у групі, що заснули, латентний період настання сну (час до втрати рефлексу перевертання, сек.) розцінювали як ефект потенціювання, та збільшення тривалості сну (різниця між часом засинання та пробудження, сек.), що свідчить про потенціювання сполуками, що досліджуються снодійної дії барбітуратів, або про наявність самостійного снодійного ефекту в досліджуваних речовин.

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента і критерію χ^2 [3].

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено, що класичний анксиолітик діазепам посилював наркозну активність тіопенталу натрію. Це проявлялось зменшенням латентного періоду настання сну в 1,4 рази порівняно з уведенням лише барбітурату (таблиця). При цьому в групі всі дослідні тварини були в стані наркозу, а середня тривалість наркотичного сну збільшувалась в 1,5 рази порівняно з контрольною групою.

Сполуки з лабораторними шифрами 18, 18-4, 18-5 і 1-Ф достовірно збільшували кількість тварин у групі, що заснули порівняно з контролем. Також ці речовини статистично значимо зменшували латентний період настання сну, тим самим проявляли синергізм з тіопенталом натрію, тобто потенціювало снодійний ефект барбітурату.

На фоні деяких похідних 2-оксоіндоліну вірогідно зростала тривалість наркозу, що викликав тіопентал натрію порівняно з контрольною групою шурів. Сполука 18 збільшувала тривалість барбітуратового сну в 1,4 рази, а речовина 1-Ф у 1,6 рази порівняно з уведенням лише наркозного засобу. Це свідчить про здатність цих сполук пролонгувати гальмівні ефекти тіопенталу натрію на ЦНС (таблиця).

Однак інші похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що досліджувались вірогідно не впливали на тривалість тіопенталового сну, тобто не потенціювали наркозні властивості барбітурату. Слід відзначити, що одне з похідних 2-оксоіндолінів у даному тесті вірогідно не збільшувало кількість тварин у групі, що заснули, не впливало на час настання наркозу та його тривалість порівняно з контрольною групою (таблиця).

Таблиця

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на наркозну дію тіопенталу натрію, 50 мг/кг (M±m)

Групи тварин	Кількість тварин у групі, що заснули	Час настання наркозу		Середня тривалість наркозу	
		сек.	у % до контролю	сек.	у % до контролю
Тіопентал натрію, 50 мг/кг (контрольна група)	10/5	170,6±4,52	100	54,1±2,92	100
Тіопентал натрію + діазепам, 2 мг/кг P ₁₋₂	10/10 <0,001(χ^2)	124,9±10,3 <0,001	73,2	80,4±5,01 <0,001	148,6
Тіопентал натрію + сполука 18, 12 мг/кг P ₁₋₃	10/9 <0,001(χ^2)	127,8±6,87 <0,001	74,9	74,3±3,93 <0,001	137,3
Тіопентал натрію + сполука 18-4, 10,9 мг/кг P ₁₋₄	10/8 <0,01(χ^2)	142,2±7,84 <0,01	83,4	57,2±2,40 >0,25	126,0
Тіопентал натрію + сполука 18-5, 10,9 мг/кг P ₁₋₅	10/8 <0,01(χ^2)	143,1±5,74 <0,002	83,9	58,3±3,37 >0,25	128,1
Тіопентал натрію + сполука 1-Ф, 15,8 мг/кг P ₁₋₆	10/9 <0,001(χ^2)	130,4±7,68 <0,001	76,4	86,7±5,49 <0,001	160,3
Тіопентал натрію + сполука Г, 7,53 мг/кг P ₁₋₇	10/6 >0,25(χ^2)	162,1±5,52 >0,25	95,0	61,2±3,41 >0,25	113,1

Примітки: P₁₋₂ – вірогідність по відношенню до контрольної групи; у кожній групі по 10 тварин.

Сукупність отриманих даних вказує, що два похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виражено потенціювали та пролонгували снодійний ефект тіопенталу натрію. Отримані дані підтверджували наявність у цих речовин анксиолітичних властивостей, що були встановлені нами у попередніх дослідженнях на моделях неконфліктної поведінки тварин [5]. Також, це може вказувати на наявність снодійного ефекту в деяких похідних 2-оксоіндоліну. Однак даний висновок вимагає більш детального вивчення з використанням спеціальних методів дослідження.

Відсутність впливу в експериментах з тіопенталом натрію на швидкість засинання і тривалість сну не виключає наявності анксиолітичних властивостей у інших похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що були виявлені у інших тестах. Вочевидь, це може вказувати на можливі позитивні риси фармакодинаміки, що полягають у відсутності вираженого седативного впливу в сполук, які в подальшому можуть знайти своє місце в клініці при застосуванні в якості денних транквілізаторів.

Висновки

1. Уведення похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями 18 і 1-Ф у еквітоксичних дозах діазепаму (2 мг/кг) на фоні тіопенталу натрію потенціювало та пролонгувало гіпногенну дію барбітурату.
2. За вираженістю своєї дії сполуки не поступалися референт-препарату.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується з'ясувати роль нейромедіаторних систем у реалізації нейропсихотропної дії найбільш активних сполук з числа простих ефірів і амідів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Література

1. Аведисова А.С. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторного назначения транквилизаторов группы бензодиазепина в психиатрических учреждениях / А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов, Е.А. Костачева [и др.] // Рос. психiatr. журн. – 2005. – №4. – С. 10-12.
2. Верстакова О.Л. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / О.Л. Верстакова, Е.В. Арзамасцев, Э.А. Бабаян [и др.] // – [2-е изд.]. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”. – 2005. – 832 с.
3. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / В.Я. Гельман // – СПб: Питер, 2001. – 480 с.
4. Луценко Р.В. Використання тесту “відкрите поле” для пошуку стрепротективних речовин серед похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти / Р.В. Луценко // Здобуття клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – №2. – С. 70-72.
5. Луценко Р.В. Дослідження анксиолітичної активності N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти при моделюванні неконфліктного поведінки в щурів / Р.В. Луценко, Т.О. Дев’яткіна // – 2012. – Вип.3, Т.2(95). – С. 82-85.
6. Марута Н.А. Клинико-психопатологическая структура депрессий у лиц пожилого возраста с суицидальным поведением / Н.А. Марута, М.В. Шестакова // Клиническая психиатрия. - 2009. - Т.13, №3(48). – С. 8-15.
7. Сюняков С.Т. Механизмы ангиогенеза и терапия тревоги / С.Т. Сюняков, С.А. Сюняков, О.А. Дорофеева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. Т.13, №6. – С. 9-16.
8. Штриголь С.Ю. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник [та ін.] // Вісник фармації. – 2008. – №4 (56). – С. 75-77.
9. Kessler R.C. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / R.C. Kessler, P. Berglund, O. Demler [et al.] // Arch Gen Psychiat. – 2005. – №62 (6). – P. 593-602.
10. Rosenbaum J. Benzodiazepines: revisiting clinical issues in treating anxiety disorders / J. Rosenbaum, C. O'Brien, M. Otto [et al.] // J. Clin. Psychiat. – 2005. – №7(1). – P. 23-31.
11. Wittchen H. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2011. – №21(9). – P. 655-679.
12. Yonkers K. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder / K. Yonkers, I. Dyck, M. Warshaw [et al.] // Br. J. Psychiat. – 2000. – №176 (6). – P. 544-549.

Реферати

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА СНОТВОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ

Луценко Р.В.

Цель работы – исследовать влияние производных 2-оксоиндолін-3-гліоксильової кислоти на сон вызванный введением тиопентала натрия. Материалы и методы. В опытах на половозрелых крысах обоего пола линии Wistar изучено влияние производных 2-оксоиндолін-3-гліоксильової кислоти с лабораторными шифрами 18 18-4, 18-5, 1-Ф и Г на наркотические эффекты тиопентала натрия (50 мг/кг). Результаты. Соединения с лабораторными шифрами 18, 18-4, 18-5 и 1-Ф достоверно увеличивали количество уснувших животных в группе по сравнению с контролем. Вещество 18 увеличивало продолжительность наркотического сна в 1,4 раза, а соединение 1-Ф в 1,6 раза по сравнению с введением только тиопентала натрия.

Ключевые слова: производные 2-оксоиндолін-3-гліоксильової кислоти, тиопентал натрия, потенцирование, пролонгирование.

Статья надійшла 3.05.2013 р.

AN INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF 2- OXYINDOLIN-3-GLYOXIL ACID TO HYPNOTIC EFFECT OF THIOPENTAL SODIUM

Lutsenko R.V.

The aim of research work is investigate the effect of derived 2-oxyindol-3-glyoxylic acid sleep caused by the introduction of thiopental sodium. Materials and methods. In experiments on rats of both sexes mature Wistar line the effect of derived 2-oxyindol-3-glyoxylic acid laboratory cipher 18, 18-4, 18-5, 1-F and G on the anesthetic effects of thiopental sodium (50 mg / kg). Results. Found that compounds 18 and 1-F potentiate and prolong hipnohennu activity of barbiturates. Substances 18-4 and 18-5 only potentiate the effect of thiopental sodium anesthesia.

Key words: derived 2-oxyindol-3-glyoxylic acid, thiopental sodium, potentiation, prolongation.

Рецензент Непорада К.С.

УДК 591.481.3. + 616.005

В.В. Пиниченко, М.А. Волобуєв

Миколаївський національний університет ім. В.О. Сухомлинського, м. Миколаїв

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЕКСТРАОРГАННОГО КРОВОНОСНОГО РУСЛА ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ЦІЛОДОВОГО ОСВІТЛЕННЯ

Проведені дослідження щодо вивчення особливостей екстраорганоного кровносноного русла шишкоподібної залози щурів та морфологічних проявів реологічних властивостей крові після 5-годинного іммобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози. Встановлено, що в кровносоних судинах венозного типу відбуваються порушення кровотоку, внаслідок адгезії еритроцитів, сепарації крові, некрозу та лізису еритроцитів, а також порушення цілісності судинної стінки. Встановлено, що дані морфологічні порушення супроводжуються пригніченням функціональної активності шишкоподібної залози.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, іммобілізаційний стрес, формені елементи крові, адгезія еритроцитів.

Робота є фрагментом науково дослідної роботи «Вплив біологічно активних речовин епіфізу на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму тварин», зареєстрованої в УкрІНТЕІ за №0112U00048.

Порушення світлового режиму, з подальшим обмеженням рухової діяльності безумовно є стресовою ситуацією, яка супроводжується активною стресовою відповіддю та структурно-функціональними змінами у роботі практично всіх органів організму, і в першу чергу реакцією судин, викликаючи відповідні зміни у механізмах кровопостачання [10,12,18,19].

До стресової відповіді активно залучається шишкоподібна залоза, яка відповідає за запуск стресової реакції та забезпечує адаптацію організму до мінливих умов середовища [1,2,6,10,15].

Однак аналіз доступних літературних джерел свідчить, що більшість авторів досліджували лише анатомічні особливості кровопостачання шишкоподібної залози [16,17,20,21,24,25], а функціональна активність досліджуваного органу при дії надзвичайних подразників вивчалась лише з позиції клітинних структур [2,5,8-