

УДК: 615.216.2.57.089.5.00.5

**ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ “ВІДКРИТЕ ПОЛЕ” ДЛЯ ПОШУКУ
СТРЕСПРОТЕКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ
2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ**

Луценко Р.В.

Кафедра експериментальної та клінічної фармакології

Вищий державний навчальний заклад України

“Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Резюме

В тесті “відкрите поле” досліджено вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюоксилової кислоти у дозі 12 мг/кг маси тіла на емоційно-поведінкові реакції у щурів. Показано, що субстанція 18 пригнічує вертикальну і горизонтальну активність, зменшує відчуття тривоги і страху стабілізує емоційну сферу тварин, що свідчить про наявність у досліджуваної речовини седативної і анксиолітичної активності, які лежать в основі позитивної дії при гострому стресі.

Ключові слова: похідне 2-оксоіндолін-3-глюоксилової кислот, “відкрите поле”, емоційно-поведінкові реакції, стрес.

Summary

Lutsenko R. V.

Using of “open field” test for finding of stress-protector substances among derivatives of 2-oxyindolin-3-glyoxylovic acid

In “open field” test influence of derivative of 2-oxyindolin – 3 – glyoxylovic acid upon emotional-behavior reactions of rats in rats. It is shown that substance 18 causes oppressing of vertical and horizontal activity, decreases sensitivity of trouble and fear, stabilizes emotional sphere of animals. It is proved that substance 18 has sedative and anxiolitic action. Thanks to these properties of substance 18 it is possible its effect positive effect in acute stress.

Key words: derivative of 2-oxyindolin-3-glyoxylovic acid, “open field”, emotional-behavior reactions, stress.

Вступ. Вплив надзвичайних чинників на організм викликає розвиток стрес-реакцій, які включають набір відносно стандартних, стереотипних, генетично закріплених процесів, які реалізуються на клітинному, тканинному і системному рівнях [9]. Реакції організму на стрес відрізняються якісно і кількісно. При фізіологічному стресі, викликаному субпатогенними факторами, виникає адаптація організму до стресорного фактору будь-якої природи. Однак при тяжкому патологічному стресі спостерігається дезадаптаційні і дезрегуляторні порушення інтегративних систем організму, ушкодження внутрішніх органів і патологічні зміни можуть набути характер захворювання [11]. Одним із напрямків запобігання негативним наслідкам стресу є фармакопрофілактика і фармакотерапія стресорних порушень [2].

Численна група анксиолітиків з різним механізмом дії, які здатні зменшувати відчуття тривоги і негативні наслідки стресу, є однією з основних, які застосовують для корекції стресорних порушень різної етіології [3, 15]. Поряд із позитивними стреспротективними властивостями, анксиолітики можуть порушують процеси пам'яті та обробки інформації, не завжди усувають депресивну дію стресу і в повному обсязі не відновлюють нормальні поведінкові реакції [14]. Тому пошук ефективних стреспротективних речовин лишається актуальним завданням сучасної фармакології.

Вченими Національного фармацевтичного університету м. Харків синтезовано нові похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у яких фармакологічні властивості залежать від природи заміщуючих радикалів [12]. Виявлено, що ці сполуки мають антирадикальну, антиоксидантну, антигіпоксичну, кардіопротекторну і діуретичну активність [1, 10]. Попередніми дослідженнями встановлено, що при гострому іммобілізаційному стресі похідні 2-оксоіндоліну попереджали розвиток тріади Сельє, нормалізували процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту [6].

Мета роботи – дослідити вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції у щурів у тесті “відкрите поле”.

Матеріали і методи. Експерименти виконані на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, які знаходились в стандартних умовах віварію по 6 тварин у клітці при 12-годинному світловому режимі протягом двох тижнів до експерименту. Досліди проводили в першій половині дня.

Для дослідження використовували похідне 2-оксоіндоліну, з умовним позначенням 18 (1-нафтиламід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти). Субстанцію *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80" (1 крапля та 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочередно за 3 години до початку тестування. Контрольній групі тварин вводили в такому ж об'ємі розчинник з емульгатором.

Емоційно-поведінкові реакції тварин оцінювали в тесті "відкрите поле". Вона являє собою прямокутне поле 140 x 70 см, розділене на квадрати 10 x 10 см і освічене лампою 100 Вт. Передня частина камери прозора і через неї проводять спостереження. У тесті "відкрите поле" оцінювали поведінку, зумовлену розміщенням тварин у незнайомому відкритому просторі, втеча з якого неможлива. Для аналізу поведінки використовуються такі нейрофізіологічні показники: латентний період першого переміщення (сек.), кількість виходів до центру, амбулація (горизонтальна активність), кількість стійок (вертикальна активність), показники вегетативного балансу: кількість актів грумінгу і актів дефекації за кількістю фекальних болюсів [7].

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента [4].

Результати та обговорення. Дослідження емоційно-поведінкових реакцій у тесті "відкрите поле" показало, що уведення розчинника і емульгатора (контрольна група) вірогідно не впливало на дослідницьку і рухову активність, а також на показники вегетативного балансу порівняно з показниками інтактних тварин (таблиця).

Профілактичне застосування похідного 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти, з умовним позначенням 18, модифікувало емоційно-поведінкові

реакції тварин у тесті “відкрите поле”. Дослідження рухової активності виявило, що кількість стойок зменшилась у 4,8 рази і спостерігалось зменшення кількості перетнутих квадратів у 2 рази порівняно з контрольною групою тварин (див табл.). За цих умов вірогідно зменшилась кількість виходів тварин у центр “відкритого поля”, однак час латентного періоду першого переміщення вірогідно не змінювався порівняно з контролем (див. табл.).

Поряд з дослідженням рухової активності орієнтовно-дослідницьких реакцій враховували вплив субстанції 18 на вегетативну функцію щурів. Встановлено, що через 3 год після застосування досліджуваної речовини зменшувалась кількість болюсів в 1,7 рази порівняно з контролем, але вірогідно не змінювалась кількість актів грумінгу порівняно з тваринами, яким вводили розчинник і емульгатор (див. табл.).

Таким чином, профілактичне введення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти характеризувалось вірогідним зменшення кількості вертикальних вставань, пересічених квадратів і виходів у центр, що свідчить про пригнічення локомоторної і дослідницької активності у інтактних тварин. На цьому фоні вірогідне зменшення кількості фекальних кульок вказує на пригнічення емоційної сфери тварин, зменшення відчуття тривоги і страху за умов стресової ситуації помірної аверсивності, яким виступає тест “відкрите поле”. Отримані результати узгоджуються з даними, щодо подібного впливу досліджуваної субстанції на поведінково-вегетативні реакції за інших експериментальних умов [13].

На основі проведеного аналізу можна стверджувати, що субстанція 18 модифікувала психофізіологічний портрет інтактних щурів. Подібні зміни емоційно-поведінкових реакцій у тварин були виявлені при скринінговому дослідженні психотропних властивостей інших субстанцій, що активно вивчаються і свідчать про наявність у досліджуваної речовини помірної седативної і анксиолітичної активності [5].

Таким чином, зміни поведінкових реакцій, седативна і анксиолітична активність, яку виявляє похідне 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти у тесті

“відкрите поле”, вочевидь, вказує центральні механізми стреспротективної дії субстанції 18 і перспективність її дослідження, як потенційного засобу для корекції негативних наслідків стресу.

Висновки та перспектива

1. Субстанція 18 (1-нафтиламід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти), в дозі 12 мг/кг змінює поведінково-вегетативні реакції в інтактних щурів.

2. Субстанція 18 у тесті “відкрите поле” виявляє анксиоседативну дію.

В наступних наших дослідженнях планується провести поглиблене дослідження можливих механізмів стреспротективної дії похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Література

1. Березнякова М.Є., Торяник Е.Л., Шевцов І.І. і співав. Антиоксидантна активність нового похідного 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти // Проблеми екології та медицини. – 2005. – Т.9, № 3-4. – С. 14-15.
2. Важничая Е.М., Девяткина Т.А. Ноотропы и система крови в условиях стресса. - Полтава: Полимет, 2002. - 160 с.
3. Воронина Т.А. Перспективы развития современных анксиолитиков // Материалы III съезда фармакологов России: Фармакология практическому здравоохранению / Психофармакол. биол. наркол. – 2007.- Т.7, спец. вып. – Ч.1. –С.1645.
4. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. - СПб: Питер, 2001. - 480 с.
5. Епишина В.В, Меркушенкова О.В. Сравнительное экспериментальное изучение психотропных свойств новых производных глутаминовой кислоты – соединений РГПУ0135 и РГПУ-202 // Бюл. Волг. науч. Центра РАМН.-2007.- №2. - С. 11-13.
6. Луценко Р.В., Дев’яткіна Т.О., Важничая О.М. і співав. Пошук біологічно-активних речовин зі стреспротективною активністю в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Вісник фармації. – 2007, - №3 (51). – С 67-69.

7. Маркель А.Л., Хусаинов Р.А. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста “открытого поля” // Журн. высш. нервн. деятельности. - 1976. - Т. 26. - №6. - С. 13-14.
8. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: Пер с англ. Е.Н. Живописцевой / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.; Под ред. Бутаева А.С. – М.: Высш. шк., 1991. – 399 с.
9. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - №. 2. - С. 24-31.
10. Торяник Е.Л., Березняков М.Є., Шевцов І.І. і співав. Фармакологічна дія аміду 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти // Проблеми екології та медицини. – 2005. Т.9, № 5-6. – С. 6-7.
11. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. - М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2007. - 784 с.
12. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торяник Е.Л., Колісник С.В. Зв’язок “Структура-дія-активність” у ряду похідних 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, №1 – С. 67-71.
13. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. и співав. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти. // Вісник фармації. – 2008, - №3 (55). – С 60-63.
14. Gorissen M., Eling P., Vanluijelaar N., Coenen A. Effects of diazepam on encoding processes // J. Psychopharmacol. – 1995. – Vol. 9, № 2. – P.113-121.
15. Nielsen C.K., Sanchez C., Effect of chronic diazepam treatment of footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats // Pharmacol. and Toxicol. – 1995. – Vol.77, № 3. – P.177-181.

Таблиця

Вплив похідного 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти на вегетативні реакції інтактних тварин у тесті “відкрите поле”

Групи тварин, n = 10	Латентний період, сек	Кількість вставань	Кількість виходів у центр	Кількість болюсів
1. Інтактні	1,2 \pm 0,37	18,1 \pm 1,82	2,0 \pm 0,33	2,0 \pm 0,27
2. Контрольна група	1,17 \pm 0,31	19,6 \pm 2,18	2,1 \pm 0,30	2,2 \pm 0,31
P ₁₋₂	>0,25	>0,25	>0,25	>0,25
3. Після введення субстанції 18, через 3 год	0,8 \pm 0,21	5,3 \pm 0,81	0,6 \pm 0,12	1,3 \pm 0,17
P ₂₋₃	>0,25	<0,001	<0,001	<0,05