

УДК 615.22:547.757

DOI: 10.24959/ubphj.17.112

А. Ю. МАРКІНА, О. Я. МІЩЕНКО

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ІНДОЛІНОРЕНУ

**Актуальність.** Сучасна медицина надає перевагу діуретикам, які поряд з діуретичною дією виявляють інші види фармакологічної активності: протизапальну, спазмолітичну, антиоксидантну, антигіпоксичну, що вигідно доповнюють їх фармакодинаміку.

**Метою** даного дослідження стало експериментальне вивчення антигіпоксичної та антиоксидантної активності нового потенційного діуретичного засобу індолінорену.

**Матеріали та методи.** Вивчення антигіпоксичної активності проведено на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г на моделі гіпоксії з гіперкапнією. Дослідження антиоксидантної активності здійснено *in vitro* в модельній системі жовткових ліпопротеїнів. Як референс-препарати використані мексидол та іонол.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що індолінорен у дозі 29,5 мг/кг виявляє антигіпоксичні властивості, про що свідчить подовження тривалості життя тварин у 2 рази відносно групи контрольної патології. При дослідженні антиоксидантних властивостей встановлено, що індолінорен достовірно зменшує накопичення ТБК-реактивних продуктів в усіх досліджуваних дозах (50, 100, 200 мг/мл), що може свідчити про пригнічення перекисного окиснення ліпідів.

**Висновки.** Наявність антиоксидантних та антигіпоксичних властивостей доповнюють фармакодинаміку перспективного діуретичного засобу індолінорену.

**Ключові слова:** індолінорен; антигіпоксична активність; антиоксидантна активність; мексидол; іонол

A. Markina, O. Mishchenko

### The experimental study of antihypoxic and antioxidant indolinoren activity

**Topicality.** The modern medicine prefers the diuretics, which along with the diuretic effect exhibit other pharmacological activities: e.g., anti-inflammatory, antispasmodic, antioxidant, antihypoxic, which complements their pharmacodynamics.

**Aim.** To study the antihypoxic investigation and antioxidant activities of the new potential diuretic substance – indolinoren.

**Materials and methods.** The investigation of an antihypoxic activity was conducted on nonlinear white male rats with weight of 180-200 g using the on the model of hypoxia with hypercapnia. The antioxidant activity research was carried out *in vitro* using the system model of yolk lipoprotein. As reference drugs mexidol and ionol were used.

**Results and discussions.** It was established that indolinoren at dose of 29.5 mg/kg reveals antihypoxic properties, as evidenced by a significant extension (2 times) of lifespan of animals compared to the control group. While studying the antioxidant properties it was found that indolinoren significantly reduces the accumulation of TBA-reactive products taken in all experimental doses (50, 100, 200 mg/ml) that may indicate suppression of lipid peroxidation.

**Conclusions.** The presence of antioxidant and antihypoxic properties complement pharmacodynamics of indolinoren – perspective diuretic agent.

**Key words:** indolinoren; antihypoxic activity; antioxidant activity; mexidol; ionol

А. Ю. Маркина, О. Я. Мищенко

### Экспериментальное изучение антигипоксической и антиоксидантной активности индолинорена

**Актуальность.** Современная медицина отдает предпочтение диуретикам, которые наряду с диуретическим действием проявляют другие виды фармакологической активности: противовоспалительную, спазмолитическую, антиоксидантную, антигипоксическую, что выгодно дополняет их фармакодинамику.

**Целью** данного исследования стало экспериментальное изучение антигипоксической и антиоксидантной активности нового потенциального диуретического средства индолинорена.

**Материалы и методы.** Изучение антигипоксической активности проведено на белых нелинейных крысах-самцах массой 180-200 г на модели гипоксии с гиперкапнией. Исследование антиоксидантной активности проведено *in vitro* с применением модельной системы желточных липопротеинов. В качестве препаратов сравнения использованы мексидол и ионол.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что индолинорен в дозе 29,5 мг/кг проявляет антигипоксические свойства, о чем свидетельствует увеличение продолжительности жизни животных в 2 раза относительно группы контрольной патологии. При исследовании антиоксидантных свойств установлено, что индолинорен достоверно уменьшает накопление ТБК-реактивных продуктов при всех взятых экспериментальных дозах (50, 100, 200 мг/мл), что может свидетельствовать об угнетении перекисного окисления липидов.

**Выводы.** Наличие антиоксидантных и антигипоксических свойств дополняет фармакодинамику перспективного диуретического средства индолинорена.

**Ключевые слова:** индолинорен; антигипоксическая активность; антиоксидантная активность; мексидол; ионол

## ВСТУП

Діуретичні засоби використовуються в клінічній практиці при лікуванні ряду серцево-судинних захворювань давно і мають високий рівень доказів їх ефективності та безпеки [1, 2, 3, 4]. У сучасній медицині діуретики використовують як базові лікарські засоби у лікуванні хворих на хронічну серцеву недостатність, а також при різних видах її декомпенсації (кардіальна астма, набряк легенів) [5, 6]. Діуретичні засоби також застосовують у лікуванні ізольованої систолічної гіпертензії, особливо в людей похилого віку, для профілактики повторних інсультів, у постменопаузальний період для зменшення демінералізації при остеопорозі, при гострій і хронічній нирковій недостатності, у хворих з асцитом при цирозі печінки, нефротичному синдромі [2, 7, 8, 9]. Потужні діуретики, особливо петльові та осмотичні, знаходять застосування в лікуванні отруєння водорозчинними речовинами завдяки здатності підвищувати екскрецію ксенобіотиків нирками [2, 10].

Сучасна медицина надає перевагу діуретикам, які поряд з діуретичною дією виявляють інші види фармакологічної активності: протизапальну, спазмолітичну, антиоксидантну, антигіпоксичну, що вигідно доповнюють їх фармакодинаміку [1, 10]. Відомо, що ацетазоламід застосовують при епілепсії, синдромі нічного апное. Тіазидові діуретики (гідрохлоротіазид) застосовують при глаукомі, а також для профілактики та лікування бронхообструктивного синдрому [11, 12]. Петльові діуретики – при симптоматичних гіперкальцієміях [2].

Проте застосування діуретиків нерідко супроводжується побічними ефектами, які, насамперед, стосуються порушення водно-електролітного гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну ліпідів та вуглеводів. Відомі також специфічні види побічної дії, наприклад, ендокринні порушення при лікуванні спіронолактоном, ототоксична дія при використанні петльових діуретиків, порушення з боку центральної нервової системи у вигляді інсомній, запаморочень, депресії, парестезії при застосуванні інгібіторів карбоангідрази, порушення ерекtilьної функції у чоловіків при використанні тіазидних діуретиків [2, 13].

У зв'язку з цим пошук нових, безпечних діуретичних засобів із супутніми видами активності є актуальним.

Метою дослідження стало вивчення антигіпоксичної та антиоксидантної активності пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксацетил]-валіну під умовною назвою «Індолінорен», для якого встановлена виражена діуретична активність [14].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення антигіпоксичної дії проведено за допомогою моделі гіпоксії з гіперкапнією на щурах [15].

Препаратом порівняння виступав мексидол в ефективній дозі 100 мг/кг маси тіла (виробництва ЗАО «АЛСИ-Фарма», Росія). Експерименти проведені на 30 білих нелінійних щурах самцях масою 180-200 г, які знаходились на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами [16]. Протягом експерименту з тваринами поводитися згідно з міжнародними принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986) і «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001).

Піддослідні тварини були розподілені на 3 групи: перша група – контрольна патологія; друга група – щури, яким вводили внутрішньошлунково індолінорен у дозі 29,5 мг/кг; третя група – щури, яким вводили внутрішньошлунково препарат порівняння.

Антигіпоксичну дію оцінювали за тривалістю життя тварин дослідної групи у порівнянні з контролем та дією еталонного препарату.

Усі отримані результати обробляли методами непараметричної статистики з використанням критерію Стьюдента [17]. Достовірною вважали різницю показників при  $p < 0,05$ .

Антиоксидантні властивості індолінорену визначали в модельній системі жовткових ліпопротеїнів (ЖЛП) за його здатністю гальмувати накопичення ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) порівняно з іонолом (виробництва фірми «Sigma», Німеччина) [18]. Суспензію ЖЛП отримували шляхом гомогенізування жовтка курячого яйця, який містить два типи ліпідно-білкових комплексів, відповідних за ліпідним і білковим складом ліпопротеїнам дуже низької і низької щільності плазми крові, в рівному об'ємі фосфатного буфера (40 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 105 мМ  $\text{KCl}$ , рН 7,45). Індолінорен та препарат порівняння вносили в різних концентраціях: 50, 100 та 200 мг/мл. Контрольна проба не містила препарату.

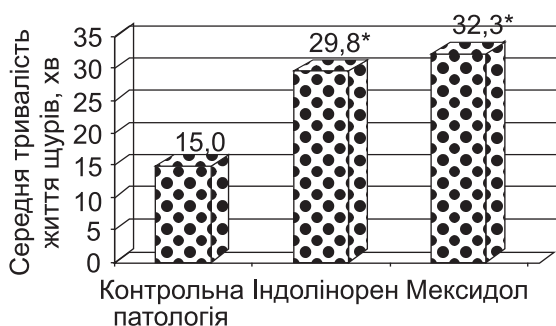
Антиоксидантну активність (АОА) виражали у відсотках:

$$\text{АОА} = \frac{E_k - E_0}{E_k} \cdot 100\%,$$

де:  $E_k$  – екстинція забарвленого продукту без препарату;  $E_0$  – екстинція забарвленого продукту з препаратом.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні антигіпоксичної активності встановлено, що середня тривалість життя піддослідних тварин на моделі гіпоксії з гіперкапнією складала 15,0 хв (контрольна патологія) (рис.). При введенні щурам індолінорену у дозі 29,5 мг/кг тривалість життя подовжувалася до 29,8 хв, що свідчить про наявність антигіпоксичної дії індолінорену, активність якого відносно групи контрольної патології складає 199 %.



**Рис.** Антигіпоксична активність індолінорену на моделі гіпоксії з гіперкапнією на шурах.

Примітка: \* – відмінності вірогідні відносно контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

Тривалість життя тварин, яким вводили препарат порівняння мексидол, становила 32,3 хв. Отже, мексидол дещо перевищував показники тривалості життя тварин, яким вводили індолінорен, проте не мав достовірної різниці (рис.).

Оскільки гіпоксія визнана важливим фактором у патогенезі багатьох ниркових захворювань, підтверджена в експерименті антигіпоксична здатність індолінорену доповнює позитивні фармакологічні властивості нової субстанції.

Отримані дані дають підставу для подальшого поглибленого вивчення обраної субстанції з використанням різних моделей гіпоксії.

При дослідженні антиоксидантної активності встановлено, що досліджувана субстанція індолінорен уже в мінімальній концентрації 50 мг/мл реакційного середовища викликає 69,1 % гальмування накопичення ТБК-АП; у концентрації 100 мг/мл та 200 мг/мл – 77,9 % та 83,6 % відповідно (таблиця). Референс-препарат іонол перевищує активність індолінорену, що підтверджує дані літератури про те, що іонол має сильний антиокиснювальний потенціал [19].

Таблиця

**ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА РІВЕНЬ ТБК-АКТИВНИХ ПРОДУКТІВ ПРИ ІНДУКОВАНОМУ  $Fe^{2+}$  ПОЛ У СУСПЕНЗІЇ ЖЛП, ( $\bar{X} \pm S\bar{x}$ ,  $n = 6$ )**

Концентрація речовин, мг/мл	Ступінь гальмування, %	
	індолінорен	іонол
50	69,1 $\pm$ 2,1*	89,2 $\pm$ 2,2
100	77,9 $\pm$ 2,8*	98,8 $\pm$ 2,8
200	83,6 $\pm$ 3,9*	99,0 $\pm$ 4,7

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно іонолу ( $p < 0,05$ ); n – кількість повторень досліджу.

Аналіз отриманих даних дає змогу підтвердити наявність у індолінорену антиоксидантних властивостей, що призводить до зменшення окиснювального стресу, який опосередковано може призводити до широкого спектра ренальних порушень: від гострої ниркової недостатності, рабдоміолізу, обструктивної нефропатії та гіперліпідемії до хронічної ниркової недостатності та потреби у гемодіалізі [20].

### ВИСНОВКИ

1. Нова сполука похідна пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну як потенційний діуретичний засіб виявляє антигіпоксичну активність.
2. Індолінорен виявляє антиоксидантні властивості, за виразністю яких поступається препарату порівняння іонолу.
3. Наявність антиоксидантних та антигіпоксичних властивостей доповнює фармакодинаміку перспективного діуретичного засобу індолінорену.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДжЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Зверев, Я. Ф. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов. – М. : Мед. книга, Н. Новгород : НГМА, 2000. – 256 с.
2. Лекарственные препараты Украины / А. Н. Беловол, В. А. Георгиянц, О. М. Гладченко и др. – Х. : НФаУ; Золотые страницы, 2005. – 512 с.
3. Diuretic resistance as an indicator of ultrafiltration in patients with cardiorenal syndrome / A. A. House, M. Haapio, J. Lassus et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2010. – Vol. 56, Issue 4. – P. 759–773.
4. Effects of additional administration of low-dose indapamide on patients with hypertension treated with angiotensin II receptor blocker / H. Yamada, Y. Mishiro, K. Kusunose et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 15, Issue 2. – P. 145–150. doi: 10.1177/1074248410361336
5. Жиров, И. В. Место петлевых диуретиков в современных стандартах лечения ХСН / И. В. Жиров // Русс. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 25. – С. 1298–1302.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 11 (57). – С. 253–254.
7. Амосова, Е. Н. Лечение артериальной гипертензии - 2010 : комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть I. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5-16.
8. Леонова, М. В. Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид / М. В. Леонова // Consilium Medicum. – 2015. – С. 23–26.
9. Хомазюк, Т. А. Размышления об артериальной гипертензии и диуретиках / Т. А. Хомазюк // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 6. – С. 76–80.
10. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : В 2-х т. – Т. 1. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая Волна, 2002. – С. 82–86, С. 476–480.
11. Иванов, Д. Д. Місце тiazидоподібних діуретиків у нефрології та кардіології / Д. Д. Иванов // Здоров'я України. – 2008. – № 1 (11). – С. 80–81.
12. Кобалава, Ж. Д. Тiazидные диуретики в лечении артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Е. А. Троицкая // Русс. мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 99-103.
13. Побочное действие лекарств : учеб.-справ. / С. М. Дрогвозов, А. П. Гудзенко, Я. О. Бутко и др. – Х. : СИМ, 2010. – 480 с.

14. Маркина, А. Ю. Экспериментальное подтверждение эффективности нового производного 2-оксоиндолина – потенциального диуретического средства / А. Ю. Маркина, Т. И. Тюпка // Вестник КАЗНМУ. – 2013. – № 5 (1). – С. 163–165.
15. Сернов, А. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / А. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. - 352 с.
16. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. О. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіценна, 2002. – 156 с.
17. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
18. Маршал В. Дж. Клиническая биохимия / В. Дж. Маршал; пер. с англ. – М. – СПб. : БИНОМ – Невский Диалект, 2002. – 408 с.
19. Дослідження антирадикальної та антиокиснювальної активності сполук МВ-похідних оксихроманів і триметилфенолів / В. П. Маковецький, В. І. Максін, Т. М. Курапова та ін. // Біоресурси і природокористування. – 2010. – № 1 (2). – С. 7–11.
20. Окислительный стресс : патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.

#### REFERENCES

1. Zverev, Ya. F. (2000). *Farmakologija i kliničeskoe ispolzovanie ekstrarenalnogo deistvija diuretikov*. Moscow: Med. kniga, Nizhnii Novgorod: NGMA, 256.
2. Belovol, A. N., Georgiantc, V. A., Gladchenko, O. M. et al. (2005). *Lekarstvennye preparaty Ukrainy*. Kharkiv: NUPh: Zolotyє stranicy, 512.
3. House, A. A., Naapio, M., Lassus, J. et al. (2010). Diuretic resistance as an indicator of ultrafiltration in patients with cardiorenal syndrome. *Am. J. Kidney Dis*, 56 (4), 759–773.
4. Yamada, H., Mishiro, Y., Kusunose, K., Sata, M. (2010). Effects of Additional Administration of Low-Dose Indapamide on Patients With Hypertension Treated With Angiotensin II Receptor Blocker. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 15 (2), 145–150. doi: 10.1177/1074248410361336
5. Zhyrov, I. V. (2012). *Russkii meditsinskii zhurnal*, 20 (25), 1298–1302.
6. Mareev, V. Yu., Ageev, F. T., Arutiunov, G. P. et al. (2010). *Serdechnaia nedostatochnost*, 11 (57), 253–254.
7. Amosova, E. N. (2010). *Sertse i sudyny*, 3, 15–16.
8. Leonova, M. V. (2015). *Consilium Medicum*, 23–26.
9. Khomaziuk, T. A. (2011). *Arterialnaia gipertenzia*, 6, 76–80.
10. Mashkovskii, M. D. (2002). *Lekarstvennye sredstva, 14–e izd.* Moscow: Novaia Volna, 82–86, 476–480.
11. Ivanov, D. D. (2008). *Zdorovia Ukrainy*, 1 (11), 80–81.
12. Kobalava, Zh. D., Kotovskaia, Yu. V., Troitckaia, E. A. (2010). *Russkii meditsinskii zhurnal*, 3, 99–103.
13. Drogovoz, S. M., Gudzenko, A. P., Butko, Ya. O. et al. (2010). *Pobochnoe deistvie lekarstv*. Kharkiv: SIM, 480.
14. Markina, A. Yu., Tiupka, T. I. (2013). *Vestnik KAZNМУ*, 5 (1), 163–165.
15. Serнов, A. N., Gatcura, V. V. (2000). *Elementy eksperimentalnoi farmakologii*. Moscow: Meditsina, 352.
16. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. O., Saifetdinova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Avitsenna, 156.
17. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babych, P. N. (2000). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniiah s ispolzovaniem EXEL*. Kiev: MORION, 320.
18. Marshal, V. Dzh. (2002). *Klinicheskaia biokhimiia*. Moscow – Sankt– Peterburg: BINOM – Nevskii Dialekt, 408.
19. Makovetskyi, V. P., Maksin, V. I., Kurapova, T. M. et al. (2010). *Bioresursy i pryrodokorystuvannia*, 1 (2), 7–11.
20. Menshikova, E. B., Lankin, V. Z., Zenkov, N. K. et al. (2008). *Okislitelnyi stress: patologicheskie sostoianniia i zabolevaniia*. Novosibirsk : ARTA, 284.

#### Відомості про авторів:

Маркина А. Ю., старший лаборант, здобувач кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Мищенко О. Я., д-р фарм. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. E-mail: clinpharmacol\_ipksph@nuph.edu.ua

#### Information about authors:

Markina A. Yu., Senior Assistant, Aspirant of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy

Mishchenko O. Ya., d. pharm. s., professor, head of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy. E-mail: clinpharmacol\_ipksph@nuph.edu.ua

#### Сведения об авторах:

Маркина А. Ю., старший лаборант, соискатель кафедры клинической фармакологии, Институт повышения квалификации специалистов фармації Национального фармацевтического университета

Мищенко О. Я., д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Институт повышения квалификации специалистов фармації Национального фармацевтического университета. E-mail: clinpharmacol\_ipksph@nuph.edu.ua

Рекомендовано д. біол. н., професором О. І. Набокою

Надійшла до редакції 15.05.2017 р.