

## АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСИИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

Руслан Владимирович Луценко\*, Виктор Николаевич Бобырев, Татьяна Алексеевна Девяткина

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

### Реферат

**Цель.** Компьютерное прогнозирование возможного спектра биологической активности простых амидов производных 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты и тестирование их анксиолитической активности в эксперименте.

**Методы.** С помощью компьютерной программы «Prediction of Activity Spectra for Substances» произведён прогноз возможного спектра биологической активности 20 новых синтезированных соединений простых амидов производных 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты. Экспериментальная часть была проведена на 140 взрослых крысах обоего пола. Животные были разделены на группы (n=10) с учётом пола и возраста. Экспериментальный скрининг на наличие анксиолитического действия проводили с использованием методики «конфликтной ситуации» (вариант Vogel).

**Результаты.** В результате проведённого компьютерного прогноза было отобрано 12 биологически активных веществ, которые потенциально могли обладать анксиолитической активностью. В перечне механизмов действия у них присутствовали блокада глутаматных, серотониновых и аспартатных рецепторов, стимуляция рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и угнетение ГАМК-аминотрансферазы, а также сопутствующие анксиолитической активности эффекты, такие как противосудорожный, антипсихотический, антигипоксический и снотворный. В тесте «конфликтной ситуации» соединения 2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид, 2-гидро-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-ацетамид и N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенилкарбамоил-метил]-бензамид достоверно снижали время латентного периода взятия воды из поилки, при этом вещества 2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид, 2-гидро-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-ацетамид, N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенилкарбамоил-метил]-бензамид и 3-гидрокси-3-(2-окси-циклогексилметил)-1-пиперидин-1-илметил-1,3-дигидроиндол-2-он также статистически значимо увеличивали количество наказуемых попыток утолить жажду, что свидетельствует о наличии анксиолитической активности. Среди изученных простых амидов производных 2-оксииндолина наибольший анксиолитический эффект в тесте наказуемого поведения проявляет вещество 2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид.

**Вывод.** У производных 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты при компьютерном прогнозировании биологической активности выявлено анксиолитическое действие, которое подтвердилось в классическом экспериментальном тесте.

**Ключевые слова:** планомерное изучение лекарств, производные 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты, компьютерное прогнозирование, анксиолитическая активность, тест «конфликтной ситуации».

### ANXIOLYTIC EFFECT OF 2-OXYINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES: COMPUTER PREDICTION AND EXPERIMENTAL CONFIRMATION R.V. Lutsenko, V.N. Bobyrev, T.A. Devyatkina. Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine. Aim.

To complete the computer prediction of possible spectrum of biological activity of simple amides of 2-oxindolin-3-glyoxylic acid derivatives and to test their anxiolytic activity in experiment. **Methods.** The prediction of possible spectrum of biological activity of simple amides of 2-oxindolin-3-glyoxylic acid derivatives was performed using PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) software. The experimental part was performed on 140 adult rats of both sexes. Animals were distributed to subgroups (n=10 in each subgroup) according to age and gender. Experimental screening for anxiolytic action was performed using the Vogel's «conflict situation» method. **Results.** 12 compounds highly potential for anxiolytic activity were selected after the computer prediction. Glutamate, serotonin, aspartate receptors blockade, gamma-aminobutyric acid (GABA)-receptors stimulation and depression of GABA-aminotransferase were in the list of possible mechanisms of action. Along with anxiolytic activity anticonvulsive, antipsychotic, antihypoxic and hypnotic effects were predicted. During the Vogel's «conflict situation» test, 2-Hydro-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)acetamide, 2-Hydro-2-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)-N-phenylacetamide and N-[(2-Oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)-phenethylcarbamoyl-methyl]-benzamide had significantly decreased the latent time for taking water from drinking place. At the same time, 2-Hydro-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)acetamide, 2-Hydro-2-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)-N-phenylacetamide, N-[(2-Oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)-phenethylcarbamoyl-methyl]-benzamide and 3-Hydroxy-3-(2-oxo-cyclohexylmethyl)-1-piperidin-1-ylmethyl-1,3-dihydroindol-2-one compounds had significantly increased the number of punished attempts for getting water, assuming anxiolytic activity. Among 2-oxindolin simple amides derivatives 2-Hydro-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)acetamide had the strongest anxiolytic effect in test with punished behavior. **Conclusion.** Computer prediction of 2-oxindolin-3-glyoxylic acid derivatives anxiolytic effect was confirmed experimentally. **Keywords:** planned medication studies, 2-oxindol-3-glyoxylic acid derivatives, computer prediction, anxiolytic effect, «conflict situation» test.

Подавляющее большинство веществ, селективно взаимодействующих с рецепторами биологически активных веществ в центральной нерв-

ной системе (ЦНС), являются циклическими азотсодержащими гетеросистемами, к которым относятся производные 2-оксииндолинов. Производные индола проявляют свойства естественных ингибиторов моноаминоксидазы и благодаря структурному средству способны в ЦНС

взаимодействовать с серотониновыми рецепторами,  $\alpha$ -адренорецепторами и дофаминовыми рецепторами [7]. Индольные алкалоиды являются агонистами  $\mu$ -опиоидных рецепторов, антагонистами рецепторов гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК-А), селективно связывающих N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов глутамата, обратными ингибиторами ацетилхолинэстеразы [5]. У эндогенных окисленных индолов установлена противовирусная, противоопухолевая, антибактериальная, противотуберкулёзная, противогрибковая, противосудорожная, анксиолитическая и противовоспалительная активность, а также способность ингибировать активность митохондриальной моноаминоксидазы и гуанилатциклазы в тканях головного мозга [1].

Таким образом, новые синтезированные простые амиды производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты представляют собой группу, перспективную в плане изучения их фармакологических эффектов и механизмов действия, особенно в отношении ЦНС.

Планируя проведение масштабных исследований новых соединений, следует учитывать существенные финансовые затраты, трудоёмкость, этическую сторону исследований, а также невозможность одновременного тестирования большого количества соединений на широкий спектр фармакологических эффектов.

Для решения возникших проблем предлагают использовать компьютерные программы, цель которых — прогнозирование потенциальной биологической активности вновь синтезированных веществ [3]. Преимущественное большинство существующих на сегодняшний день компьютерных методов молекулярного моделирования и оценки связей «структура-активность» применяют для анализа взаимодействия «лиганд-рецептор» и оптимизации базовых структур на основе анализа количественных соотношений «структура-активность» (quantitative structure-activity relationship) в пределах одного химического класса веществ [6]. Также для оценки потенциальной активности, разделения на структурные группы и отбора новых синтезированных веществ используют методы молекулярного сходства и кластеризации.

Цель работы — компьютерное прогнозирование возможного спектра биологической активности простых амидов производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты и тестирование их анксиолитической активности в эксперименте.

Спектр биологической активности и токсичности 20 производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты оценивали с помощью компьютерной программы PASS («Prediction of Activity Spectra for Substances», <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>), разработанной в Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича Российской академии медицинских наук [4]. Программа позволяет оценить вероятность наличия/отсутствия более 4000 фар-

макотерапевтических эффектов, биохимических и рецепторных механизмов действия, влияния на обмен веществ, регулирования экспрессии генов, активности транспортных систем, побочных эффектов и специфической токсичности. Предсказание основано на знаниях о структуре и активности более 260 000 известных соединений.

Полученные результаты прогноза выдаются программой PASS в виде спектра биологической активности. Спектр представлен упорядоченным списком названий соответствующих активностей и вероятностей, при этом показатели  $P_a$  («быть активным») и  $P_i$  («быть неактивным») являются функциями значений V-статистики для прогнозируемого вещества. Величины значений варьируют от 0 до 1. Данная программа упорядочивает по убыванию разности  $P_a - P_i$  так, что более вероятные виды активности находятся в начале спрогнозированного спектра, при этом средняя точность прогноза превышает 90%. Значение  $P_a$  отображает сходство структуры молекулы анализируемого вещества со структурами молекул наиболее типичных «активных» веществ в обучающей выборке [2]. Если, например, величина  $P_a$  равна 0,7, то вероятность присутствия данного вида активности у анализируемого вещества составляет 70%. Значение  $P_a > 0,7$  с большой вероятностью свидетельствует о том, что анализируемое вещество является аналогом известного лекарственного препарата. Для поиска оригинальных соединений в массе исследуемых соединений, исходя из рекомендаций разработчиков программы, следует отбирать те, для которых выполняется условие  $0,3 < P_a < 0,7$ . При экспериментальном подтверждении прогноза у них высокая вероятность новизны анализируемой структуры. Однако с уменьшением значения  $P_a$  снижается вероятность обнаружения необходимого эффекта у изучаемого соединения.

Токсичность производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты рассчитывали с помощью программы GUSAR («General unrestricted structure-activity relationships»).

В экспериментальной части работы использовали 140 взрослых крыс обоего пола линии Wistar, группы животных ( $n=10$ ) были сформированы по полу и возрасту. Крыс содержали в виварии при естественном освещении и стандартном пищевом рационе в пластиковых клетках по три-пять особей в каждой. Все исследования проводили с 17:00 до 20:00 в весенне-осенний период времени. Изучаемые 12 соединений *ex tempore* суспендировали в воде для инъекций, используя эмульгатор «Твин-80» (1 капля на 25 мг вещества), и вводили животным внутривентриально за 1 ч до начала тестирования в эквитоксических дозах относительно референс-препарата. В качестве препарата сравнения использовали диазепам («Tarchomin S.A.», Польша) в дозе 2 мг/кг массы тела. Контрольной группе вводили в таком же объёме растворитель с эмульгатором.

Наличие анксиолитического действия оце-

Результаты прогноза токсичности и биологической активности простых амидов производных  
2-оксиндоллин-3-глиоксиловой кислоты

№ п/п	Химические названия веществ	LD <sub>50</sub> , внутрибрюшинно, мг/кг	Эквивалентные дозы, мг/кг	Наличие (P <sub>a</sub> ) или отсутствие (P <sub>i</sub> ) биологической активности, %		Прогнозируемая биологическая активность
				P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	
1	N-(4-бромо-фенил)-4-гидрокси-4-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-бутирамид	1052	7,01	0,404 0,366 0,358 0,356 0,352 0,345 0,332 0,327	0,041 0,047 0,041 0,055 0,014 0,062 0,017 0,016	Противовирусная (гриппозная). Антимикобактериальная. Противотуберкулёзная. Лечение мышечных дистрофий. Ингибитор тиоредоксина. Антидиабетическая. Гипотермическая. Антагонист глутаматных рецепторов
2	N-бифенил-2-ил-2-гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамид	1312	8,75	0,447 0,442 0,359 0,349 0,347 0,338	0,016 0,012 0,034 0,013 0,011 0,012	Лечение острых неврологических расстройств. Кардиотоническая. Противоопухолевая (рак лёгких). Противотуберкулёзная. Противовирусная (грипп). Противоопухолевая (солидные опухоли)
3	2-Гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-N-фенил-ацетамид	2370	15,8	0,439 0,486  0,389 0,359 0,331  0,33  0,359  0,332 0,321  0,497	0,032 0,086  0,046 0,041 0,09  0,008  0,007  0,09 0,014  0,088	Противовирусная (грипп). Лечение острых неврологических расстройств. Лечение мышечных дистрофий. Противотуберкулёзная. Ингибитор ГАМК-аминотрансферазы. Антагонист глутаматных рецепторов. Антагонист 2В-серотониновых рецепторов. Антагонист NMDA-рецепторов. Антагонист 2А-серотониновых рецепторов. Антипсихотическая
4	2-Гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-N-фенил-1-ацетамид	2401	16	0,688  0,653  0,516  0,589  0,465 0,423 0,347  0,332  0,331	0,029  0,01  0,005  0,095  0,024 0,092 0,054  0,047  0,007	Антагонист α <sub>2</sub> , β <sub>2</sub> -никотиновых рецепторов. Активатор потенциал-зависимых кальциевых каналов. Ингибитор алкогольдегидрогеназы [НАД(Р)+]. Игибитор тестостерон 17β-дегидрогеназы [НАД(Р)+]. Противоневритическая. Антиоцицептивная. Антагонист 7S-серотониновых рецепторов. Антагонист 2L-серотониновых рецепторов. Антагонист NMDA-рецепторов
5	2-Гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-N-[1,2,4]три-азол-4-ил-ацетамид	932,2	6,21	0,46  0,398 0,36 0,341 0,332 0,338 0,327	0,012  0,011 0,013 0,099 0,014 0,015 0,021	Лечение острых неврологических расстройств. Лечение бессонницы. Противотуберкулёзная. Антимикобактериальная. Антагонист АМРА-рецепторов. Антимигренозная. Противоэпилептическая

6	3-(2-Окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-3,4-дигидро-1Н-квиноксалин-2-он	1234	8,23	0,689 0,577 0,576 0,459 0,354 0,3	0,03 0,045 0,023 0,078 0,02 0,039	Противоишемическая. Лечение острых неврологических расстройств. Противосудорожная. Гипотермическая. Агонист ГАМК-рецепторов. Противоэпилептическая
7	2-Гидрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-ацетамид	1091	7,27	0,479 0,451 0,448 0,384 0,365 0,363 0,322 0,317	0,054 0,106 0,074 0,047 0,039 0,022 0,015 0,067	Противоартритная. Лечение острых неврологических расстройств. Ингибитор тиоредоксина. Противовирусная (грипп). Противотуберкулёзная. Ингибитор ГАМК-аминтрансферазы. Антагонист NMDA-рецепторов. Антимикобактериальная
8	N-(2-фтор-фенил)-2-гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид	767,3	5,11	0,436 0,332 0,327	0,015 0,009 0,011	Лечение острых неврологических расстройств. Антагонист глутаматных рецепторов. Лечение метаболических заболеваний
9	2-Гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид	1812	12,1	0,565 0,536 0,49 0,464 0,383 0,377 0,342 0,337	0,02 0,074 0,031 0,098 0,014 0,034 0,014 0,025	Антиастматическая. Антипсихотическая. Антиаллергическая. Анксиолитическая. Антагонист NMDA-рецепторов. Антагонист 2В-серотониновых рецепторов. Агонист 1А-серотониновых рецепторов. Антагонист глутаматных рецепторов
10	3-[2-Гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетиламино]-пропионовой кислоты	1634	10,9	0,46 0,388 0,361 0,345 0,309 0,3	0,046 0,388 0,064 0,084 0,023 0,008	Нарушение остроты зрения. Субстрат CYP2C19. Субстрат CYP1A2. Индуктор CYP2C19. Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы. Ингибитор дигидрооротазы
11	N-(4-бром-фенил)-2-гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид	2016	13,4	0,522 0,438 0,426 0,419 0,407 0,397 0,384 0,367	0,019 0,009 0,029 0,023 0,076 0,038 0,008 0,166	Противовирусная (грипп). Ингибитор дигидрооротазы. Лечение мышечной дистрофии. Противотуберкулёзная. Противоартритная. Антимикобактериальная. Антагонист глутаматных рецепторов. Лечение острых неврологических расстройств
12	2-Гидрокси-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид	1461	9,74	0,591 0,566 0,491 0,396 0,359 0,35 0,345	0,052 0,049 0,023 0,009 0,023 0,066 0,039	Антипсихотическая. Лечение острых неврологических расстройств. Противовирусная (грипп). Лечение заболеваний поджелудочной железы. Ингибитор тирозин-3-гидроксилазы. Ингибитор ГАМК-аминтрансферазы. Противотуберкулёзная

13	3-Гидрокси-3-(2-оксициклогексил-метил)-1-пипери-дин-1-илметил-1,3-дигидроиндол-2-он	1129,3	7,53	0,556 0,517 0,511 0,426 0,405 0,395 0,384 0,342 0,338 0,321	0,025 0,009 0,068 0,16 0,114 0,114 0,168 0,043 0,023 0,113	Противосудорожная. Для лечения рассеянного склероза. Противоопухолевая. Антагонист 1А-серотониновых рецепторов. Ноотропная. Агонист ГАМК-рецепторов. Антагонист NMDA-рецепторов. Противотуберкулёзная. Снотворная. Анксиолитическая
14	2-Гидрокси-N-(4-метил-2-окси-2Н-хромен-7-ил)-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид	728,9	4,86	0,498 0,434 0,442 0,428 0,415 0,422 0,385 0,377 0,366 0,35	0,019 0,01 0,032 0,01 0,03 0,049 0,027 0,079 0,117 0,123	Индуктор СУР2Е1. Индуктор СУР1А2. Субстрат СУР1А2. Ингибитор дигидрооротазы. Ингибитор липопероксидазы. Субстрат СУР2А6. Противоартритная. Субстрат СУР2С8. Противоопухолевая. Противовоспалительная
15	2-Гидрокси-N-[2-(нафтален-1-иламино)-етил]-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид	955,9	6,37	0,608 0,411 0,367 0,349 0,323 0,324	0,036 0,042 0,017 0,08 0,061 0,071	Лечение острых неврологических расстройств. Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы. Ингибитор дигидрооротазы. Индуктор СУР2С19. Противоопухолевая (множественная миелома). Противовирусная (грипп)
16	(Е)-2-гидрокси-N(4-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-(2-оксииндолин-3-илиден)-ацетамид	1630	10,9	0,54 0,434 0,427 0,316 0,327 0,316 0,329	0,059 0,033 0,094 0,068 0,077 0,068 0,071	Лечение острых неврологических расстройств. Противовирусная (грипп). Противоопухолевая. Антимикобактериальная. Лечение мышечной дистрофии. Антимикобактериальная. Противоишемическая
17	(Е)-2-гидрокси-N(5-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-(2-оксииндолин-3-илиден)-ацетамид	1630	10,9	0,54 0,434 0,427 0,399 0,383 0,327 0,326 0,324 0,316	0,059 0,03 0,094 0,028 0,015 0,077 0,071 0,016 0,068	Лечение острых неврологических расстройств. Противовирусная (грипп). Противоопухолевая. Противотуберкулёзная. Ингибитор дигидрооротазы. Лечение мышечной дистрофии. Противоишемическая. Ингибитор ГАМК-аминотрансферезы. Антимикобактериальная
18	Гидрокси-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид	704,5	4,7	0,552 0,54 0,531 0,517 0,434 0,369 0,35 0,341	0,041 0,059 0,044 0,024 0,033 0,004 0,059 0,027	Гипотермическая. Лечение острых неврологических расстройств. Ингибитор тиоредоксина. Спермицидная. Противовирусная (грипп). Стимуляция экспрессии АВСА1. Противоопухолевая (солидные опухоли). Ингибитор ГАМК-аминотрансферезы

19	N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенетилкарбамоил-метил]-бензамид	703,8	4,69	0,441 0,412 0,377 0,321 0,32	0,032 0,06 0,022 0,013 0,011	Лечение острых неврологических расстройств. Противоопухолевая (остеосаркома). Антагонист NMDA-рецепторов. Антагонист 1В-серотониновых рецепторов. Антагонист 2В-серотониновых рецепторов
20	N-[(нафтален-1-илкарбамоил)-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-метил]-бензамид	1599	10,7	0,453 0,441 0,423 0,318 0,331 0,388 0,387	0,011 0,026 0,013 0,057 0,066 0,021 0,014	Лечение острых неврологических расстройств. Лечение мышечной дистрофии. Противоишемическая. Противотуберкулёзная. Противоопухолевая (остеосаркома). Антагонист NMDA-рецепторов. Антагонист глутаматных рецепторов

Примечание: LD<sub>50</sub> — полулетальная доза; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; NMDA-рецептор — рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспарат; НАД — никотинамиддениндинуклеотид; АМПА-рецептор — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; СУР — цитохром Р; РНК — рибонуклеиновая кислота.

нивали с помощью экспериментальной установки «конфликтного поведения» (вариант Vogel) [8] собственной конструкции. Камера для животного представляла собой прямоугольный параллелепипед из органического стекла со сторонами 400×300×500 мм, снабжённый электродным полом (металлизированная пластина) и поилкой, которая расположена на стенке камеры на высоте 5 см над электродным полом. Металлизированная пластина и поилка имели специальный блок питания от понижающего трансформатора. Крыса при включении блока, встав на пластину и начав пить, замыкала цепь и получала электрошоковой удар током. Установка питалась от сети 220 В. Тест «конфликтного поведения» моделировали столкновением питьевой и оборонительной мотивации. Каждая попытка взятия воды наказывалась электрошоковым раздражением. Предварительно крыс подвергли водной депривации на протяжении 72 ч без ограничения потребления сухого корма и вырабатывали навык взятия воды из поилки. При тестировании помещали животное в клетку на 10 мин и вызывали электрошоковое раздражение (0,25 мА) при каждом взятии воды из поилки. Регистрировали время латентного периода первого подхода к поилке (в секундах) и количество наказуемых попыток утолить жажду.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 6,0» (StatSoft, Inc., США).

При анализе полученных результатов было установлено, что простые эфиры производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты обладают различными видами биологической активности, однако их спектр часто пересекается. Следует отметить, что лишь единичные виды активности находились в диапазоне  $P_a \geq 70\%$ , что свидетельствует о малой вероятности наличия

среди изучаемых веществ аналогов известных лекарственных препаратов (табл. 1). В данном случае особый интерес представляли активности, находившиеся в среднем диапазоне шкалы ( $0,3 < P_a < 0,7$ ).

По данным прогноза преимущественное большинство производных 2-оксииндолинов обладало способностью лечения острых неврологических заболеваний ( $P_a = 0,339-0,689$ ). У 10 веществ отмечен выраженный агонизм/антагонизм к серотониновым рецепторам разных подтипов ( $P_a = 0,320-0,534$ ). По данным прогноза у амидов 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты выявлена способность стимулировать ГАМК-рецепторы ( $P_a = 0,354-0,395$ ), блокировать глутаматные и аспартатные рецепторы ( $P_a = 0,322-0,388$ , см. табл. 1). При этом 5 веществ способны угнетать ГАМК-аминотрансферазу ( $P_a = 0,324-0,363$ ). Также некоторые соединения могут проявлять анксиолитическую, противосудорожную, антипсихотическую, снотворную, антигипоксическую и ноотропную активность ( $P_a = 0,362-0,643$ ).

Для 2-оксииндолинов была спрогнозирована противовоспалительная, жаропонижающая, противовирусная, противотуберкулёзная, антиангинальная и различные виды противоопухолевой активности с вероятностью  $P_a > 0,3$ .

Результаты прогноза программ PASS и GUSAR указывают, что простые амиды 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты относятся к нетоксичным и малотоксичным веществам. Они не обладают мутагенным, тератогенным, канцерогенным действием, вероятность проявления нежелательных эффектов выражена минимально. В то же время полученные данные подтверждают многовекторный спектр фармакологических эффектов производных 2-оксииндолина и раскрывают их перспективы потенциального регулирующего действия на ЦНС.

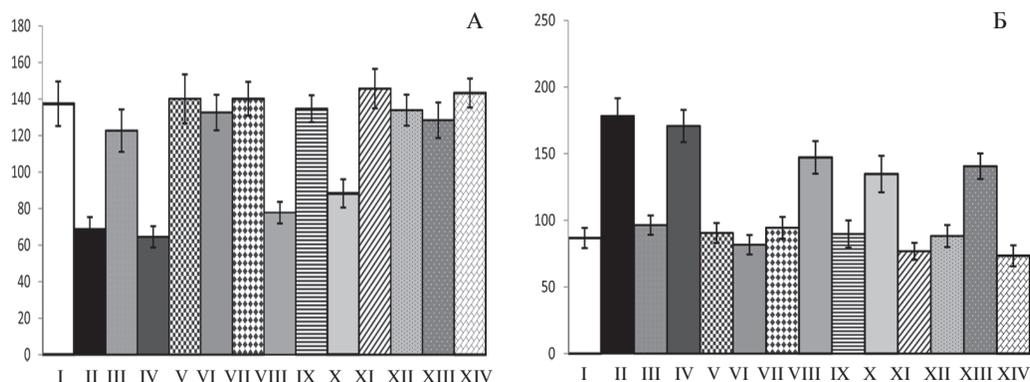


Рис. 1. Влияние производных 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты на поведение животных в тесте «конфликтной ситуации» (вариант Vogel). А – латентный период первого наказуемого взятия воды из поилки; Б – количество наказуемых попыток утолить жажду; \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой животных; I – интактные животные (контрольная группа); II – диазепам, 2 мг/кг; III – 14; IV – 9; V – 4; VI – 6; VII – 15; VIII – 3; IX – 18; X – 19; XI – 7; XII – 12; XIII – 13; XIV – 5 (III–XIV – опытные группы, порядковый номер вещества – см. в табл. 1).

На основе результатов компьютерного прогноза было отобрано 12 биологически активных веществ, которые потенциально могли обладать анксиолитической активностью. В специфическом тесте «конфликтного поведения» 3 соединения уменьшали латентный период первого наказуемого взятия воды из поилки (рис. 1). При этом вещество 2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамид (IV) уменьшало временной интервал в 1,7 раза по сравнению с показателем в контрольной группе животных ( $p < 0,001$ ). Профилактическое введение 2-гидро-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-ацетамида (VIII) и N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенетилкарбамоил-метил]-бензамида (X) также достоверно уменьшало время латентного периода подхода к поилке ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно) (см. рис. 1).

При анализе количества наказуемых подходов к поилке установлено, что вещество 2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамид (IV) увеличивало их количество в 1,9 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Также 2-гидро-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-ацетамид (VIII) повышал количество подходов к поилке в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), а вещество N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенетил-карбамоил-метил]-бензамид (X) – в 1,6 раза по сравнению с интактными животными ( $p < 0,002$ ). Следует отметить, что соединение 3-гидрокси-3-(2-оксипиперидин-1-илметил)-1,3-дигидроиндол-2-он (XIII) увеличивало число наказуемых взятий воды, но при этом статистически значимо не влияло на латентный период первого подхода к поилке (см. рис. 1).

При моделировании наказуемого поведения, как минимум, 3 производных 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты, а именно 2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамид (IV), 2-гидро-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-

ацетамид (VIII) и N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенетилкарбамоил-метил]-бензамид (X) статистически значимо уменьшали латентный период наказуемого взятия воды и количество подходов к поилке. Полученные результаты свидетельствуют о наличии отчетливого анксиолитического действия у этих соединений, которое проявляется уменьшением страха перед болевым раздражением и не уступает референс-препарату диазепаму в дозе 2 мг/кг в тесте «конфликтного поведения».

Следует отметить, что для производных 2-оксииндолина характерна нейротропная активность, а именно анксиолитическая, выраженность которой зависит от замещенного радикала (аминокислотного остатка). Полученные результаты обосновывают дальнейшее изучение наиболее активных соединений 2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамида (IV), 2-гидро-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-ацетамида (VIII) и N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенетилкарбамоил-метил]-бензамида (X) для уточнения характера и рецепторных механизмов их анксиолитического действия.

## ВЫВОД

С помощью компьютерных программ PASS и GUSAR срединовых производных 2-оксииндолин-3-глиоксильной кислоты выявлены низкотоксичные, с малой вероятностью развития побочных эффектов и высокоэффективные по данным теста «конфликтной ситуации» анксиолитические вещества: 2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамид, 2-гидро-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-N-фенил-ацетамид и N-[(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-фенетилкарбамоил-метил]-бензамид. При этом 2-гидрокси-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамид по актив-

ности не уступает классическому транквилизатору диазепаму и является перспективным для создания на его основе нового анксиолитика.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарёв Г.В., Северина И.С., Медведев А.Е. и др. Ингибирование NO-зависимой активации растворимой гуанилатциклазы тромбоцитов человека изатинном // Биомед. хим. — 2011. — №3. — С. 300–307.
2. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А. и др. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика // Вестн. ВОГиС. — 2009. — №1. — С. 137–143.
3. Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. Методы и результаты дизайны и прогноза биологически активных веществ. — Уфа: Гилем, 2006. — 331 с.
4. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектров

биологической активности органических соединений // Рос. хим. ж. — 2006. — Т. 50, №2. — С. 66–75.

5. Hiromitsu T. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceae plant, *mitragyna speciosa* // Chem. Pharm. Bull. — 2004. — Vol. 52, N 8. — P. 916–928.

6. Kamlendra S.B., Shailesh V.J., Sanjaykumar B.B. et al. 3D-QSAR study of indol-2-yl ethanones derivatives as novel indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors // E-Journal of Chemistry. — 2012. — Vol. 9, N 4. — P. 1753–1759.

7. Richard A.G. Strategies for the development of selective serotonergic agents. The serotonin receptors. From molecular pharmacology to human therapeutics. — Humana Press, 2006. — 618 p.

8. Vogel J.R., Beer B., Clody D.E. A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents // Psychopharmacologia (Berl.). — 1971. — Vol. 21. — P. 1–7.

УДК 616.379-008.64: 616.831-001.31-001.34: 616.43: 612.172.4: 612.178: 612.451

E03

## ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Виктор Николаевич Мерецкий\*, Михаил Михайлович Корда

Тернопольский государственный медицинский университет

**Реферат**

**Цель.** Изучение нарушений нейроэндокринной регуляции при черепно-мозговой травме на фоне сахарного диабета.

**Методы.** Эксперименты проводили на 100 белых крысах-самцах, поделённых на следующие экспериментальные группы: первая (n=10) — интактные животные (контроль), вторая (n=40) — крысы, которым моделировали черепно-мозговую травму, третья (n=10) — крысы с экспериментальным сахарным диабетом, четвёртая (n=40) — животные, которым моделировали черепно-мозговую травму на фоне сахарного диабета. Экспериментальный сахарный диабет моделировали однократным внутрибрюшинным введением раствора стрептозотоцина. Животных выводили из эксперимента через 3 ч, 24 ч, 5 сут и 14 сут после травмы. Проводили математический анализ вариабельности сердечного ритма путём кардиоинтервалографии. Содержание кортикостерона определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом.

**Результаты.** На основании комплексного анализа данных кардиоинтервалографии установлено, что после экспериментальной черепно-мозговой травмы развивался вегетативный дисбаланс в сторону симпатикотонии, который проявлялся нарушениями интенсивности адренергично-холинергических регуляторных влияний на синусно-предсердный узел. При сахарном диабете также увеличивалось симпатическое влияние на функционирующие синусового узла. Установленные нарушения вегетативной нервной системы после черепно-мозговой травмы на фоне сахарного диабета характеризовались большей активацией симпатического, истощением парасимпатического отдела и замедлением динамики их нормализации. Выявлено достоверное повышение содержания кортикостерона в крови, которое достигало максимального уровня через 24 ч после черепно-мозговой травмы.

**Вывод.** Выраженный сдвиг вегетативного гомеостаза в симпатическую сторону и значительное напряжение регуляторных механизмов характеризует течение черепно-мозговой травмы, осложнённой сахарным диабетом; степень симпатикотонии у животных с черепно-мозговой травмой, сахарным диабетом и, особенно, черепно-мозговой травмой на фоне сахарного диабета положительно коррелирует с концентрацией кортикостерона в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, сахарный диабет, кардиоинтервалография, кортикостерон.

**THE FEATURES OF NEUROENDOCRINE CHANGES IN CRANIAL INJURY ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS** V.M. Meretskiy, M.M. Korda. Ternopil State Medical University. **Aim.** To study the features of neuroendocrine regulation in cranial injury associated with diabetes mellitus. **Methods.** Experiments were carried out on 100 male white rats that were divided into the following groups: the first group (n=10) — control group consisted of 10 intact animals, the second group (n=40) — rats with simulated traumatic cranial injury, the third group (n=10) — rats with experimental diabetes mellitus, the fourth group (n=40) — rats with simulated traumatic cranial injury and experimental diabetes mellitus. Experimental diabetes mellitus was induced by a single streptozotocin solution intraperitoneal injection. Animals were withdrawn from the experiment at 3, 24 hours, 5 and 14 days after the traumatic cranial injury. The mathematical analysis of the cardiac rhythm variability was performed by ECG intervals data analysis. Corticosterone serum levels were measured using ELISA. **Results.** Based on a comprehensive ECG intervals data analysis, it was found that after experimental traumatic cranial injury the imbalance of autonomic nervous system with increased sympathetic autonomic nervous system function occurs, manifesting as a deregulation of cholinergic and adrenergic effects on sinoatrial node. In diabetes, an increase of the role of sympathetic effects on the sinus node functioning also occurred. Revealed autonomic nervous system