

Р. В. Луценко

Антиоксидантна дія похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за експериментальної патології серця та нирок

Полтавський державний медичний університет

Ключові слова: похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетамід, антиоксидантна дія, адреналіновий міокардит, гліцероліндуковане гостре ураження нирок

Активні форми кисню в обмежених кількостях необхідні для клітинного гомеостазу та функціонування сигнальних шляхів, однак надмірне утворення реактивних кисневих/азотованих радикалів має негативні наслідки для окремих клітин, усього організму й відоме як оксидативний стрес [1]. Тривалий вплив ендогенних і екзогенних активних форм кисню призводить до конформаційних й оксидативних змін в основних біомолекулах, що включають пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), карбонілювання білків, утворення карбонільного (альдегід/кетонного) аддукту, нітрування, сульфоксикування, пошкодження ДНК. Оксидативний стрес тісно пов'язаний з розвитком раку, діабету, нейродегенерації, серцево-судинних захворювань, ревматоїдного артрити, захворювань нирок [2]. Організм забезпечений антиоксидантною системою, яка відіграє важливу роль у захисті від оксидативного стресу [3]. Додаткові добавки антиоксидантів (АО) не потрібні, якщо в організмі є достатньо їхніх запасів, а дієта – нормальною за складом і кількістю [4]. Потреба в АО зростає за умов оксидативного стресу, що потребує введення екзогенних АО. Це

можуть бути природні АО, такі як ресвератрол, кверцетин, куркумін, вітаміни А, С і Е, коензим Q10 тощо [5]. Синтетичні та модифіковані природні похідні з антиоксидантною дією також використовуються в терапевтичних цілях за різних захворювань [6]. Синтетичні АО включають пробукол, N-ацетилцистеїн, міметики супероксиддисмутази (СОД), мітохондріальні АО mitoTEMPO та SkQ1 [7] і похідні 3-гідроксипіридину [8], однак, незважаючи на велику кількість доклінічних і клінічних досліджень, пропозиція таких засобів на фармацевтичному ринку лишається обмеженою та потребує пошуку нових препаратів. На роль клінічно важливих синтетичних АО для комплексної терапії захворювань центральної нервової системи та внутрішніх органів можуть претендувати похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, які поряд з іншими ефектами (церебропротекція, кардіо- та гепатопротекція [9–11]) виявили антиоксидантні властивості за гострого стресу [12].

Мета дослідження – вивчити антиоксидантну дію 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміду (сполуки 18) за умов моделювання патології серця та нирок у лабораторних тварин.

Матеріали та методи. У досліджах *in vivo* вивчали ефекти 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміду (сполуки 18), синтезованого та наданого вченими Національного фармацевтичного

університету. Вибір доз був зроблений на основі попередніх досліджень [9, 11]. Сполуку 18 суспендували *ex tempore* у фізіологічному розчині натрію хлориду, використовуючи емульгатор «Твін-80», і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг. Беручи до уваги подібність фармакологічного профілю з досліджуваною сполукою, за препарат порівняння обирали АО з нейропротекторними та кардіопротекторними властивостями [8] – етилметилгідроксипіридину сукцинат (Армадин, розчин для ін'єкцій в ампулах, 50 мг/мл, ЗАТ «Лекхім-Харків», Україна).

Було проведено дві серії експериментів на білих статевозрілих щурах-самцях. На проведення експериментів було одержано дозвіл комісії з біоетики Полтавського державного медичного університету. У першій серії моделювали адреналіновий міокардит. Його відтворювали шляхом одноразового підшкірного введення розчину адреналіну гідротартрату (Адреналін-Дарниця, розчин для ін'єкцій, 1,8 мг/мл, ФК «Дарниця», Україна) у дозі 1 мг/кг [13]. Сполуку 18 (12 мг/кг) та препарат порівняння (100 мг/кг) вводили в лікувально-профілактичному режимі внутрішньоочеревинно за 30 хв до та через 1 год після моделювання ураження міокарда. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) шляхом забирання крові з серця до його зупинки. У плазмі крові вивчали активність ферментів-маркерів кардіальної патології: креатинкінази (КК-МВ), аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) стандартними лабораторними методами [14], у плазмі та міокарді також визначали ключові показники ПОЛ та антиоксидантного захисту.

У другій серії експериментів моделювали патологію нирок. Гліцерол-

індуковане гостре ураження нирок у щурів відтворювали шляхом внутрішньом'язового введення 50 % розчину гліцеролу (Гліцерин дистильований, АТ «Галичфарм», Україна) на ізотонічному розчині натрію хлориду в дозі 10 мл/кг через 30–40 хв після введення фармакологічного агента [15]. Через 24 год після введення токсиканта тварин піддавали евтаназії та досліджували вміст креатиніну та сечовини в плазмі крові [14], оцінювали інтенсивність процесів ліпопероксидації та стан антиоксидантної системи в плазмі та тканині нирок.

В обох серіях експериментів визначали вміст проміжних продуктів ПОЛ, які реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) [16]. Визначення активності СОД на основі кінетики автоокиснення адреналіну проводили за [17]. Визначали активність каталази [18]. Фотометричні виміри здійснювали за допомогою спектрофотометра LabAnalytSP-V1000.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США). Визначали нормальність розподілу з використанням критерію W Шапіро-Уоліса. За нормального розподілу варіант застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, а дані виражали у форматі $M \pm m$. Вірогідною вважали різницю між групами в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Через 1 добу після моделювання адреналінового міокардиту експериментальна патологія характеризувалася специфічними зрушеннями біохімічних маркерів у плазмі крові. Ішемічно-некротичні зміни в міокарді тварин цієї групи підтверджувалися вірогідним зростанням активності головного індикатора некрозу серцевого м'яза КК-МВ на 16 % проти інтактного контролю (табл. 1).

Біохімічні показники стану міокарда за умов адреналінового міокардиту та впливу сполуки 18 ($M \pm m$, $n = 8-10$)

Показник	Інтактний контроль	Адреналіновий міокардит		
		контрольна патологія	етилметил-гідрокси-піридину сукцинат	сполука 18
<i>Плазма крові</i>				
КК-МВ, МО/л	672,6 ± 32,5	778,3 ± 18,9*	754,6 ± 22,6*	708,5 ± 18,9**
АсАТ, мкмоль/год • мл	0,90 ± 0,10	3,36 ± 0,08*	3,53 ± 0,08*	2,31 ± 0,12 *, **, #
АлАТ, мкмоль/год • мл	0,67 ± 0,21	3,06 ± 0,19*	3,14 ± 0,14*	1,46 ± 0,19*, **, #
ТБК-АП, мкмоль/л	6,33 ± 0,07	7,14 ± 0,18*	6,79 ± 0,08*	6,70 ± 0,12*
<i>Міокард</i>				
СОД, у. о./хв • г	24,20 ± 1,72	15,83 ± 0,79*	16,17 ± 1,62*	18,50 ± 0,92*, **
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /хв • г	53,0 ± 3,94	31,67 ± 2,62*	33,67 ± 3,27*	42,33 ± 2,23*, **, #
ТБК-АП, мкмоль/г	132,8 ± 9,9	184,2 ± 8,72*	178,67 ± 8,29*	155,33 ± 6,09**, #

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем, ** $p < 0,05$ порівняно з контрольною патологією, # $p < 0,05$ порівняно з референтною групою, n – кількість тварин у групі.

Крім того, адреналін спричинив значуще збільшення активності маркерних ферментів цитолізу АсАТ і АлАТ у 3,7 разу та 4,6 разу відповідно, що також вказує на деструкцію кардіоміоцитів.

Активация адреналіном вільнорадикальних процесів у щурів групи контрольної патології підтверджувалася статистично значущим порівняно з інтактним контролем збільшенням вмісту ТБК-АП як у плазмі крові, так і в гомогенаті міокарда на 13 % і 39 % відповідно. На тлі зростання вмісту ТБК-АП як головного маркера посилення ПОЛ у серцевому м'язі щурів з міокардитом виснажувався пул ферментних АО: активність СОД і каталази падала в 1,5 разу та 1,7 разу проти інтактного контролю ($p < 0,01$).

Досліджувана сполука 18 нормалізувала біохімічні зміни, які спричинив адреналін. На зменшення ступеня ішемічно-деструктивних процесів у міокарді вказувало статистично

значуще порівняно з групою контрольної патології зниження активності КК-МВ, АсАТ та АлАТ, що означає наявність кардіопротекторної дії, уже описаної раніше [9].

На тлі введення сполуки 18 спостерігали зменшення інтенсивності процесів ПОЛ за вірогідним зниженням вмісту ТБК-АП у міокарді тварин на 19 % проти контрольної патології. Хоча подібні зміни мали місце також у плазмі крові, різниця між показниками групи тварин зі сполукою 18 та групи контрольної патології (7 %) не досягала рівня статистичної значущості ($p = 0,06$). Одночасно сполука 18 стимулювала пригнічену антиоксидантну систему міокарда, що встановлено за достовірним збільшенням активності СОД та каталази порівняно з показниками групи контрольної патології на 17 % та 34 % відповідно.

Препарат порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинат на моделі адреналінового міокардиту не чинив

позитивного впливу на біохімічні показники функції серця щурів (табл. 1). Більшість проаналізованих параметрів у тварин референтної групи не відрізнялись від таких у щурів групи контрольної патології. Досліджуване похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти перевершувало відомий АО за зниженням рівня ТБК-АП та активацією каталази в міокарді. Це означає, що сполука 18 є активнішим кардіопротектором за етилметилгідроксипіридину сукцинат, і в основі такої дії значну роль відіграє антиоксидантна дія.

Моделювання гліцерол-індукованого гострого ураження нирок у щурів характеризувалося типовими змінами біохімічних маркерів ренальної патології (табл. 2). Суттєво підвищувався вміст креатиніну ($p < 0,05$) та сечовини ($p < 0,001$) у плазмі крові порівняно з інтактним контролем, що може свідчити про недостатність функції нирок і зниження кліренсу азотовмісних продуктів.

Індуковане гліцеролом гостре ураження нирок супроводжувалося пору-

шенням прооксидантно-антиоксидантного балансу. У щурів групи контрольної патології порівняно з інтактними тваринами вміст ТБК-АП зростав на 51,6 % у плазмі крові ($p < 0,005$) та на 16 % у нирках ($p < 0,05$). Посилення ПОЛ супроводжувалося зниженням у нирках активності каталази та СОД відповідно у 2,0 разу та 1,3 разу проти показників у групі інтактного контролю ($p < 0,05$).

Щури, які отримували препарат порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинат, практично за всіма показниками не відрізнялися від тварин групи контрольної патології (табл. 2). Вміст креатиніну та сечовини в плазмі крові в них наближався до значень, зареєстрованих у тварин без фармакокорекції, що вказує на відсутність у цього АО нефропротективного ефекту за умов даної модельної патології.

Сполука 18 і етилметилгідроксипіридину сукцинат не сприяли зменшенню інтенсивності процесів ПОЛ за гострого ураження нирок. Уміст ТБК-АП у плазмі крові та нирках не відрізнявся від такого у тварин з групи

Таблиця 2

Біохімічні показники стану нирок за умов гліцерол-індукованого гострого ураження нирок і впливу сполуки 18 ($M \pm m, n = 6$)

Показник	Інтактний контроль	Гостре ураження нирок		
		контрольна патологія	етилметилгідроксипіридину сукцинат	сполука 18
<i>Плазма крові</i>				
Креатинін, мкмоль/л	32,3 ± 7,5	87,6 ± 22,5*	102,7 ± 25,4*	114,8 ± 32,4*
Сечовина, ммоль/л	5,56 ± 0,41	14,60 ± 2,25*	12,30 ± 3,17*	17,0 ± 4,95
ТБК-АП, мкмоль/л	7,05 ± 0,25	10,69 ± 0,34*	9,01 ± 0,55*	9,10 ± 0,58*
<i>Нирки</i>				
ТБК-АП, нмоль/г	107,8 ± 5,6	125,0 ± 3,5*	118,8 ± 4,8	122,7 ± 5,1
Каталаза, ммоль H ₂ O ₂ /хв · г	2,42 ± 0,08	1,21 ± 0,17*	2,06 ± 0,07*,**	1,81 ± 0,12*,**
СОД, у. о./ хв · г	9,89 ± 0,49	7,73 ± 0,53*	7,12 ± 0,43*	7,56 ± 0,61*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем, ** $p < 0,05$ порівняно з контрольною патологією, n – кількість тварин у групі.

контрольної патології. Однак обидва препарати стимулювали пригнічену антиоксидантну систему нирок, що встановлено за вірогідним збільшенням активності каталази порівняно з контрольною патологією на 50 % ($p < 0,05$) та 70 % ($p < 0,005$) відповідно. Достовірних міжгрупових відмінностей активності СОД зареєстровано не було.

Як бачимо, вплив сполуки 18 на біохімічні маркери ниркової недостатності був виражений менше, ніж на маркерні ферменти патології міокарда, що вказує на певну специфічність антиоксидантної органопротекторної дії цього похідного, але й у випадку ренальної патології простежувалася здатність сполуки 18 активувати антиоксидантні ферменти, зокрема, каталазу.

Отже, сполука 18 серед механізмів своєї органопротекторної дії має антиоксидантний компонент, що насамперед стосується підвищення активності антиоксидантних ферментів і подібний до такого у відомого синтетичного АО етилметилгідроксипіридину сукцинату. Подібність профілю, але більша виразність впливу на ПОЛ та антиоксидантний захист у новій сполуки, що чітко виявлялася за патології міокарда, дозволяє припустити, що це похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти згодом може поповнити арсе-

нал синтетичних АО, успішно конкуруючи в клініці з етилметилгідроксипіридину сукцинатом.

Висновки

1. Модельна патологія серця та нирок характеризується як збільшенням у плазмі крові специфічних біохімічних маркерів, так і неспецифічного компоненту у вигляді оксидативного стресу.
2. Введення 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду (сполуки 18) за умов адреналінового міокардиту призводить до зниження рівня біохімічних маркерів функціонального стану серцевого м'язу та гальмування оксидативного стресу ефективніше за етилметилгідроксипіридину сукцинат.
3. Сполука 18 менш активна як нефропротектор порівняно з її кардіопротекторною дією, однак і в разі гліцерол-індукованого гострого ураження нирок її введення сприяє підвищенню активності антиоксидантного ферменту каталази на рівні етилметилгідроксипіридину сукцинату.
4. Одним з перспективних шляхів розвитку сполуки 18 може бути її подальше дослідження як синтетичного АО.

1. Oxidative stress mitigation by antioxidants – an overview on their chemistry and influences on health status. A. M. Pisoschi, A. Pop, F. Iordache et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. V. 209. P. 112891. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112891>.
2. Ginter E., Simko V, Panakova V. Antioxidants in health and disease. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014. V. 115 (10). P. 603–606. https://doi.org/10.4149/bl_2014_116.
3. Understanding oxidants and antioxidants: classical team with new players. S. S. Ali, H. Ahsan, M. K. Zia et al. *J. Food Biochem.* 2020. V. 44 (3). P. e13145. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13145>.
4. Antioxidants: positive or negative actors? B. Salehi, M. Martorell, J. L. Arbisser et al. *Biomolecules.* 2018. V. 8 (4). P. 124. <https://doi.org/10.3390/biom8040124>.
5. Natural antioxidants in foods and medicinal plants: extraction, assessment and resources. D. P. Xu, Y. Li, X. Meng et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18 (1). P. 96. <https://doi.org/10.3390/ijms18010096>.
6. Synthetic antioxidants from a natural source can overtake the oncogenic stress management system and activate the stress sensitized death of KSHV infected cancer cells. P. Das, G. Brahmachari, K. Chatterjee et al. *Int. J. Mol. Med.* 2022. V. 50 (3). P. 117. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5173>.
7. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardio metabolic diseases. M. Barteková, A. Adameová, A. Görbe et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2021. V. 16. P. 446–477. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045>.
8. Воронина Т. А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020. Т. 18, № 2. С. 97–102. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>.

9. Експериментальне дослідження кардіопротекторної дії 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду. Р. В. Луценко, В. В. Цивунін, О. О. Койро та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. № 6 (13). С. 407–416.
10. Луценко Р. В. Гепатопротекторні властивості 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-окси-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду при тетрахлорметановому гепатиті у щурів. «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»: матеріали II Науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків. 2019, 21 листопада 2019 р. Харків, 2019. С. 239.
11. Шатілов О. В., Штриголь С. Ю., Колісник С. В. Ноотропні, антигіпоксичні та церебропротекторні властивості похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, № 3 (63). С. 118–123.
12. Луценко Р. В., Дев'яткіна Т. А. Антиоксидантні властивості N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти при гострому стресі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Т. 1 (94), № 3. С. 74–77.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
14. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. Москва : МЕДпрессинформ, 2009. 896 с.
15. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: метод. реком. С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. Харків : НФаУ, 2009. 48 с.
16. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопр. мед. химии*. 1987. Т. 33, № 1. С. 118–122.
17. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопр. мед. химии*. 1999. Т. 45, № 3. С. 263–272.
18. Метод определения активности каталазы. М. А. Королюк и др. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

Р. В. Луценко

Антиоксидантна дія похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти за експериментальної патології серця та нирок

Оксидативний стрес тісно пов'язаний з розвитком раку, діабету, нейродегенерації, серцево-судинних захворювань і потребує введення екзогенних антиоксидантів (АО). На роль синтетичних АО для комплексної терапії хвороб центральної нервової системи та внутрішніх органів можуть претендувати похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

Мета дослідження – вивчити антиоксидантну дію 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду (сполуки 18) за умов моделювання патології серця та нирок у лабораторних тварин.

Було проведено дві серії експериментів на білих щурах-самцях. У першій серії моделювали адреналіновий міокардит. Сполуку 18 (12 мг/кг) та препарат порівняння етилметилгідроксипіридину сукцинат (100 мг/кг) вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до та через 1 год після введення адреналіну. У плазмі крові вивчали активність ферментів-маркерів кардіальної патології: креатинкінази (КК-МВ), аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), у плазмі та міокарді визначали показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту. У другій серії експериментів моделювали гліцерол-індуковане гостре ураження нирок через 30–40 хв після введення фармакологічного агенту. Через 24 год досліджували вміст креатиніну та сечовини в плазмі крові, оцінювали інтенсивність ПОЛ та стан антиоксидантних ферментів у плазмі та нирках. Статистичну обробку проводили за програмами Statistica 6,0, застосовуючи дисперсійний аналіз ANOVA.

Адреналіновий міокардит характеризувався збільшенням активності КК-МВ, АсАТ і АлАТ проти інтактного контролю. Це супроводжувалося збільшенням вмісту продуктів ПОЛ, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), та гальмуванням активності супероксиддисмутаз (СОД) і каталази. Уведення сполуки 18 сприяло нормалізації біохімічних змін, спричинених адреналіном. Відбувалося зниження активності КК-МВ, АсАТ та АлАТ порівняно з контрольною патологією. Під дією сполуки 18 спостерігалось зниження вмісту ТБК-АП у міокарді на 19 % і збільшення активності СОД та каталази в міокарді на 17 % та 34 % відповідно. Вона перевершувала препарат порівняння за впливом на маркерні ферменти, зниженням рівня ТБК-АП та активацію каталази в міокарді.

Моделювання гліцерол-індукованого гострого ураження нирок характеризувалося підвищенням вмісту креатиніну та сечовини в плазмі крові, збільшенням вмісту ТБК-АП у плазмі крові та нирках зі зниженням активності каталази та СОД проти інтактного контролю. Сполука 18 і препарат порівняння не призводили до зменшення вмісту креатиніну та сечовини й інтенсивності ПОЛ за гострого ураження нирок. Вміст ТБК-АП у плазмі крові та нирках не відрізнявся від такого за контрольної патології, однак обидва препарати збільшували активність каталази в нирках.

Отже, введення тваринам 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміду (сполуки 18) за умов адреналінового міокардиту сприяло відновленню рівня біохімічних маркерів стану міокарда та гальмуванню розвитку оксидативного стресу ефективніше за етилметилгідроксипіридину сукцинат. Сполука 18 менш активна як нефропротектор порівняно з її кардіопротекторною дією, однак і в разі гострого ураження нирок підвищує активність антиоксидантного ферменту каталази.

Ключові слова: похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетамід, антиоксидантна дія, адреналіновий міокардит, гліцерол-індуковане гостре ураження нирок

R. V. Lutsenko

Antioxidant effect of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivative in experimental heart and kidney pathology

Oxidative stress is closely related to the development of cancer, diabetes, neurodegeneration, cardiovascular diseases and requires the administration of exogenous antioxidants (AOs). Derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid can claim the role of synthetic AOs for complex therapy of diseases of the central nervous system and internal organs.

The aim of the study is to research AO effect of 2-hydroxy-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide (compound 18) under modeling of the heart and kidney pathology in laboratory animals.

Two series of experiments were conducted on albino male rats. In the first series, adrenaline myocarditis was modeled. Compound 18 (12 mg/kg) and the reference preparation ethylmethylhydroxypyridine succinate (100 mg/kg) were administered intraperitoneally 30 min before and 1 h after the adrenaline administration. In the blood plasma, we studied the activity of enzymes-markers of cardiac pathology: creatine kinase (CK-MV), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) in the plasma and myocardium, the parameters of lipid peroxidation (LPO) and AO protection. In the second series of experiments, glycerol-induced acute kidney injury was modeled 30–40 min after administration of the pharmacological agent. After 24 h, the content of creatinine and urea in blood plasma was studied, the intensity of LPO and the state of AO enzymes in the plasma and kidneys were evaluated. Statistical processing was carried out by Statistica 6.0 software, using ANOVA variance analysis.

Adrenaline myocarditis was characterized by an increase in the activity of CK-MV, AST and ALT against the intact control. This was accompanied by an increase in the content of LPO products that react with 2-thiobarbituric acid (TBA-AP) and inhibition of the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase. Compound 18 normalized the biochemical changes induced by adrenaline. There was a decrease in the activity of CK-MV, AST and ALT in comparison with the control pathology. Under the influence of compound 18, a decrease in the content of TBA-AP by 19 % and an increase in the activity of SOD by 17 % and catalase by 34 % were observed in the myocardium. It was superior to the reference preparation in terms of its effect on marker enzymes, lowering the level of TBA-AP and activation of catalase in the myocardium.

Modeling of glycerol-induced acute kidney injury was characterized by an increase in the content of creatinine and urea in the blood plasma, an increase in the content of TBA-AP in the blood plasma and kidneys with a decrease in the activity of catalase and SOD against the intact control. Compound 18 and the reference preparation did not cause a decrease in the content of creatinine and urea and the intensity of LPO in acute kidney injury. The content of TBA-AP in the blood plasma and kidneys did not differ from that in the control pathology, however, both drugs increased the activity of catalase in the kidneys.

Therefore, 2-hydroxy-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide (compound 18) under conditions of adrenaline myocarditis restores the level of biochemical markers of the myocardium state and inhibits the development of oxidative stress more effectively than ethylmethylhydroxypyridine succinate. It is less active as a nephroprotector compared to its cardioprotective effect, however, even in the case of acute kidney damage, it increases the activity of the AO enzyme catalase.

Key words: derivative of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid, 2-hydroxy-N-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetamide, antioxidant effect, adrenaline myocarditis, glycerol-induced acute kidney injury

ORCID ID автора:

Луценко Р. В. – ORCID ID 0000 0003 0277 0458.

Надійшла: 1 грудня 2022 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2022 р.

Контактна особа: Луценко Руслан Володимирович, доктор медичних наук, кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармації, Полтавський державний медичний університет, буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011. Тел.: + 38 0 99 934 80 01. Електронна пошта: farmaluru@gmail.com