

## ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО 2-БЕНЗАМИДО-2-(2-ОКСОИНДОЛИН-3-ИЛИДЕН)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

© 2016 г. И.И. Заморский, Ю.С. Букатару

Буковинский государственный медицинский университет, 58002, Черновцы, Театральная пл., 2, Украина

E-mail: zamorskii@mail.ru

Поступила в редакцию 22.06.16 г.

Изучено влияние производного 2-бензамидо-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты под условным обозначением ZNM на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, состояние мышечного тонуса и координацию движений, а также физическую выносливость крыс после закрытой черепно-мозговой травмы средней степени тяжести. Выявлено, что производное ZNM оказывает изменение профиля локомоторной активности животных с усилением ориентировочно-исследовательской активности и уменьшением эмоциональности животных, увеличивает физическую выносливость в тесте плавания с нагрузкой и улучшает координацию движений в тесте вращающегося стержня. Результаты исследований указывают на близкий профиль фармакологической активности вещества ZNM и референс-препарата мексидола – наличие церебропротекторного, анксиолитического и седативного действия.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, производное 2-бензамидо-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты, мексидол, тест «открытое поле», тест вращающегося стержня, тест плавания с нагрузкой.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) считается наиболее тяжелым и опасным патологическим состоянием в структуре травматизма. ЧМТ продолжает оставаться основной причиной смертности (до 60% травмированных) и инвалидизации населения (до 25% больных, выживших) в возрастной категории 20–40 лет. Как правило, для закрытой ЧМТ главным симптомом является формирование мышечно-тонических расстройств, которые выражаются в нарушении мышечного тонуса и рефлексов, координации сложных двигательных актов [1–3].

Ранее нами в скрининговых исследованиях 24 производных 2-бензамидо-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты доказана антигипоксанта́нная активность для некоторых из этих соединений в условиях острой гипобарической гипоксии. Среди исследованных производных выраженный антигипоксанта́нный эффект наблюдался при применении соединения № 15 под условным обозначением ZNM, что позволяет предположить наличие у этого вещества ноотропных и нейропротекторных свойств [4].

Целью исследования является изучение влияния ZNM, производного 2-бензамидо-2-(2-

оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты, на поведенческую активность крыс после ЧМТ по критериям двигательной и исследовательской активности, состоянию мышечного тонуса и координации движений, а также физической выносливости.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 32 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 180–200 г, разделенных на четыре группы ( $n = 8$ ): первой группе животных при моделировании ЧМТ средней тяжести внутрибрюшинно вводили исследуемое вещество ZNM в дозе 15 мг/кг в виде водной суспензии, стабилизированной полисорбатом 80 (твин 80); второй группе при ЧМТ вводили препарат сравнения мексидол в дозе 100 мг/кг; третьей (контрольной) группе при ЧМТ вводили эквивалентное количество растворителя; четвертая группа представляла собой интактный контроль (эфирный наркоз без ЧМТ). Модель ЧМТ средней тяжести воспроизводили под легким эфирным наркозом путем дозированного удара по теменно-затылочной области головы грузом массой 0,0495 кг с энергией 0,315 Дж [5]. Препараты вводили в лечебно-профилактическом режиме в течение трех суток (в последний раз за 30 мин до ЧМТ) и двое суток после нее. В острый

Сокращения: ЧМТ – черепно-мозговая травма, ZNM – производное 2-бензамидо-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты.

**Таблица 1.** Влияние препаратов ZNM и мексидола на показатели поведенческих и эмоциональных реакций в тесте «открытое поле» у крыс через 48 ч после моделирования закрытой черепно-мозговой травмы средней тяжести ( $M \pm m$ ), ( $n = 8$ )

Показатели (за 5 мин)	Интактный контроль	Черепно-мозговая травма		
		Контрольная патология	Препарат ZNM	Мексидол
Локомоторная активность				
Пересеченные квадраты	25,60 ± 2,5	15,37 ± 4,21	10,48 ± 3,27	18,43 ± 4,90
Выходы в центр	4,00 ± 0,33	1,83 ± 0,13	3,54 ± 0,20	1,90 ± 0,47
Сумма	29,6 ± 2,67	17,2 ± 4,30*	14,02 ± 3,30*	20,33 ± 4,95*^
Ориентировочно-исследовательская активность				
Стойки	7,40 ± 1,20	3,00 ± 0,74	4,20 ± 0,46	5,31 ± 1,38
Отверстия	6,10 ± 1,30	4,00 ± 1,32	4,37 ± 1,66	4,81 ± 1,25
Сумма	13,50 ± 1,7	7,00 ± 1,93*	7,57 ± 1,84*	10,12 ± 1,50*
Эмоциональные реакции				
Груминг	4,40 ± 0,46	8,20 ± 0,87	2,67 ± 0,31	3,88 ± 0,82
Болюсы	2,20 ± 0,31	5,63 ± 1,69	1,50 ± 0,72	3,10 ± 0,94
Уринации	1,76 ± 0,27	3,42 ± 0,42	1,22 ± 0,21	2,45 ± 0,73
Сумма	8,36 ± 0,68	17,25 ± 1,90*	5,39 ± 1,47*#	9,43 ± 1,20#^

Примечание. \* – Показатель достоверности по сравнению с данными контроля, # – показатель достоверности по сравнению с данными при ЧМТ, ^ – показатель достоверности по сравнению с данными препарата ZNM при ЧМТ.

период травмы (через 48 ч после моделирования ЧМТ) с помощью теста «открытое поле» у животных оценивали поведенческие и неврологические расстройства, определяли локомоторную активность (количество пересеченных квадратов, количество выходов в центр), ориентировочно-исследовательскую активность (количество стоек и обследованных отверстий), эмоциональные реакции (количество актов груминга, дефекаций и уринаций). Физическую выносливость определяли в тесте плавания с нагрузкой 20% от массы тела, координацию движений и мышечный тонус – по тесту стержня, который вращается со скоростью 10 об/мин [6].

Животных содержали в стандартных условиях вивария при постоянной температуре и влажности воздуха со свободным доступом к воде и пище. Все манипуляции проводили в соответствии с Директивой Европейского союза 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 17.0. с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, критерия Уайта и углового преобразования Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований отмечалось, что в первой группе животных (применение ZNM на фоне черепно-мозговой трав-

мы) локомоторная активность снизилась в 1,2 раза за счет уменьшения количества пересеченных квадратов, однако увеличивалось количество выходов в центр открытого поля; ориентировочно-исследовательская активность увеличивалась в 1,1 раза. Показатели эмоциональных реакций и их вегетативного сопровождения уменьшались за счет количества дефекаций и уринаций в 3,2 раза по сравнению с группой контрольной патологии ( $p \leq 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют об изменении профиля локомоторной активности животных с усилением ориентировочно-исследовательской активности и уменьшением эмоциональности у них после ЧМТ на фоне применения ZNM (табл. 1).

В тесте вращающегося стержня показатели мышечного тонуса и координации движений в группе применения вещества ZNM и в группе препарата сравнения (мексидол) были одинаковы: количество животных, упавших до 30 с – два (25%), 30 с – 1 мин – три (37,5%), позже 1 мин – три (37,5%), что достоверно превышали показатели интактного контроля ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 2).

Физическая выносливость, т.е. время принудительного плавания с нагрузкой, в группе контрольной патологии значительно снижалась на 30% ( $p \leq 0,05$ ), а препараты ZNM и мексидол восстановили исследуемый показатель до уровня интактных животных (табл. 2).

Таким образом, по результатам исследований производное 2-бензамидо-2-(2-оксоиндо-

**Таблица 2.** Влияние препаратов производного ZNM и мексидола на координацию движений и физическую выносливость через 48 ч после моделирования закрытой черепно-мозговой травмы средней тяжести ( $M \pm m$ ), ( $n = 8$ )

Показатели (за 5 мин)	Интактный контроль	Черепно-мозговая травма		
		Контрольная патология	Препарат ZNM	Мексидол
Мышечный тонус и координация движений (тест вращающегося стержня)				
Количество упавших животных				
До 30 с	1	6	2	2
30 с – 1 мин	2	1	3	3
Позже 1 мин	5	1	3	3
Физическая выносливость (принудительное плавание с нагрузкой)				
Продолжительность плавания, с	42,10 ± 2,48	28,40 ± 3,22	39,30 ± 2,68	40,40 ± 3,21

лин-3-илиден)уксусной кислоты под условным обозначением ZNM на модели закрытой черепно-мозговой травмы средней степени тяжести в тесте открытого поля вызывает изменение профиля локомоторной активности животных с усилением ориентировочно-исследовательской активности и уменьшение эмоциональности животных, увеличивает физическую выносливость по тесту плавания с нагрузкой и улучшает координацию движений в тесте вращающегося стержня. Результаты исследований указывают на близкий профиль фармакологической активности вещества ZNM и референс-препарата мексидола – наличие церебропротекторного, ангиолитического и седативного действий.

#### ВЫВОДЫ

Производное 2-бензамидо-2-(2-оксоиндолин-3-илиден) уксусной кислоты под условным обозначением ZNM уменьшает проявления че-

репно-мозговой травмы средней тяжести, восстанавливая поведенческую активность крыс.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Е. Д. Якубенко и др., *Общая реаниматология* 4, 24 (2009).
2. И. В. Зарубина и П. Д. Шабанов, *Молекулярная фармакология антигипоксантов* (Изд-во Н-Л., СПб., 2004).
3. K. P. Dash, J. Zhao, Hergenroeder G., and N. A. Moore, *Neurotherapeutics* 7 (1), 100 (2010).
4. I. I. Zamorskii, Yu. S. Bukataru, E. L. Lenga, et al., *Вестник фармации* 1 (85), 67 (2016).
5. В. Н. Ельский и С. В. Зяблицев, *Моделирование черепно-мозговой травмы* (Изд-во «Новый мир», Донецк, 2008).
6. Я. Буреш, О Бурешова и Дж. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения* (Выш. шк., М., 1991).

## Influence of the Derivative of 2-Benzamido-2-(2-Oxoindolin-3-Iliden) Acetic Acid on the Behavioral Performance in Rats Exposed to Traumatic Brain Injury

I.I. Zamorskii and Yu.S. Bukataru

*Bukovinian State Medical University, Teatral'naya pl. 2, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

The influence of the derivative of 2-benzamido-2-(2-oxoindolin-3-iliden) acetic acid designated as ZNM on locomotor activity and behavioral performance, a state of muscle tone and coordination of movements and also on physical endurance of rats following moderate traumatic brain injury was studied. It was found that, the derivative of 2-benzamido-2-(2-oxoindolin-3-iliden) acetic acid, ZNM, changes the profile of the locomotor activity of animals by improving the animal activity under study and contributing to reduction of emotionality in animals, increases physical endurance in swimming test with load and improves coordination of movements in the rotating rod test. The results from a research study indicate a close profile in pharmacological activity of the substance ZNM and reference drug mexidol showing cerebroprotective, anxiolytic and sedative effects.

*Key words: traumatic brain injury, derivative of 2-benzamido-2-(2-oxoindolin-3-iliden) acetic acid, mexidol, open-field test, rotating rod test, swimming test with load*