УДК 615:28+547.831

ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ (ХИНАЛЬДИН-4-ИЛТИО)КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ СТРЕССЕ

Бражко А.А., к. фарм. н., доцент

Запорожский государственный университет

В эксперименте на крысах линии Вистар было изучено влияние натриевых солей (6-метоксихинальдин-4-илтио)уксусной кислоты (препарат 1) и S-(хинальдин-4-ил)-L-цистеина (препарат 2) на изменение концентрации адреналина и норадреналина в крови при иммобилизационном стрессе. Использованные производные хинолина ограничивать накопление адреналина и норадреналина в крови крыс при стрессе. В основе влияния изученных препаратов на уровень катехоламинов в крови при стрессе может лежать их прямое воздействие на эндокринную функцию мозгового слоя надпочечников.

Ключевые слова: стресс, адреналин, норадреналин, производные 4-тиохинолина.

Бражко О.А. ДІЯ ПОХІДНИХ (ХІНАЛЬДИН-4-ІЛТІО)КАРБОНОВИХ КИСЛОТ НА ВМІСТ КАТЕХОЛАМІНІВ ПІД ЧАС СТРЕСУ / Запорізький державний університет, Україна

В експерименті на щурах лінії Вістар було вивчено вплив натрієвих солей (6-метоксихінальдин-4-ілтіо)оцтової кислоти (препарат 1) і S-(хінальдин-4-іл)-L-цистеїна (препарат 2) на зміну концентрації адреналіну та норадреналшу в крові під час іммоб1л1зац1йного стресу. Використані похідні хіноліну обмежують накопичення адреналіну та норадреналіну в крові щурів під час стресу. В основі впливу вивчених препаратів на рівень катехоламінів у крові під час стресу лежить їх пряма дія на ендокринну функцію мозкового шару надниркових залоз.

Ключові слова: стрес, адреналін, норадреналін, похідні 4-тіохіноліну

Brazhko A.A. STUDY OF 4-THIOQUINOLINES DERIVATIVES EFFECT TO RATS DURING STRESS / Zaporizhzhya state university, Ukraine

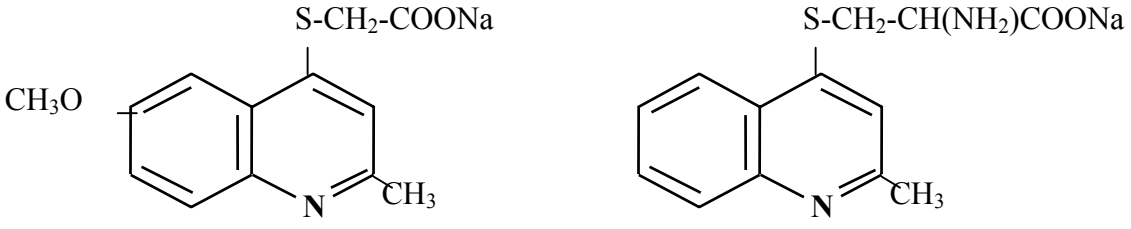
The effect of potassium salts (6-metoxyquinoldine-4-ilthio)acetic of acide (drug 1) and S-(quinoldine-4-il)-L-cysteine (drug 2} upon the content of adrenaline and noradrenaline in blood of Wistar rats during immobilization stress was studied. It was revealed that the used 4-thioquinoldine derivatives have the capacity for restriction of adrenaline and noradrenaline accumulation in blood of rats during stress. The manifestation of this effect depends upon the age of animals. Supposedly, the influence of the studied 4-thio quinoldine derivatives to the catecholarnines level was accompanied by their direct action to the adrenal medulla.

Key words: stress, adrenaline, noradrenaline, 4-thioquinolines

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что стресс при некоторых условиях является причиной возникновения ряда внутренних заболеваний [1-3]. Важное значение в их лечении и профилактике отводится антистрессорной терапии, перспективным направлением которой представляется использование антиоксидантов [4, 5]. Несмотря на широкое применение антиоксидантов для защиты организма от повреждающего действия стресса, их влияниие на состояние симпатоадреналовой системы изучено недостаточно. С учетом этого факта, а также существования возрастных особенностей в устойчивости организма к повреждающему действию стресса [6, 7] нами проведено изучение влияния новых синтетических антиоксидантов— производных 4-тиохинальдина [8] на содержание катехоламинов в крови крыс при иммобилизационном стрессе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованные соединения имеют следующую структуру.



Препарат 1 Препарат 2

Исследование выполнено на 30 крысах-самцах линии Вистар массой 200-240 г. Животные были разделены на 4 подгруппы: 1-я - интактные, 2-я - подвергнутые иммобилизационному стрессу путем фиксации на спине в течение 30 мин; 3 и 4-я - крысы, которым за 60 мин до иммобилизации внутрибрюшинно вводилась препараты 1 и 2 в дозе 5 мг на 100 г массы. Использованные препараты перед введением растворялись в изотоническом растворе натрия хлорида.

Эффективность воспроизведения стресса контролировали морфологически по изменению структуры надпочечников и тимуса, а также на основании измерения в крови концентрации глюкокортикоидных гормонов [9].

В сыворотке крови определяли концентрации адреналина и норадреналина [10]. До исследования пробы хранились в жидком азоте.

Полученные данные статистически обработали с использованием метода Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что иммобилизация крыс сопровождалась увеличением концентрации адреналина в крови на 76 % соответственно по сравнению с его уровнем у интактных животных. Содержание норадреналина при этом также возрастало - на 38 % по сравнению с исходной величиной (таблица). Обнаруженное повышение концентрации адреналина и норадреналина в крови отражало состояние возбуждения симпатоадреналовой системы у иммобилизованных животных.

Превентивное введение препарата 1 с последующей иммобилизацией вызывало снижение выраженности гиперадреналинемии на 17 % по сравнению с ее величиной у животных, которым препарат не вводился.

Влияние препарата 2 на концентрацию адреналина в крови у животных исследованных групп при стрессе было значительно выше, чем у препарата 1. При этом содержание адреналина после введения препарата 2 в крови иммобилизованных крыс уменьшилось на 65 % и стало даже меньше, чем у неиммобилизованных животных.

Производные 4-тиохинальдина неодинаково влияют на концентрацию норадреналина в крови иммобилизованных животных (таблица). При этом эффект натриевой соли (6-метоксихинальдинил-4-илтио)уксусной кислоты на стрессорное накопление норадреналина у крыс был выражен в большей мере, чем на накопление адреналина. Действие препарата 2 у животных, наоборот, в большей мере проявлялось по отношению к адреналину, чем к норадреналину и в случае последнего практически действия не оказывалось.

Анализ полученных данных позволяет сделать заключение о том, что оба производных 4-тиохинальдина обладают способностью уменьшать накопление адреналина в крови при стрессе у животных. Важной особенностью фармакологического действия производных 4-тиохинолина представляется их способность в большей мере влиять на концентрацию катехоламина, уровень которого при стрессе увеличивается больше. Предполагается, что исследованнын соединения непосредственно воздействуют на эндокринную функцию мозгового слоя надпочечников. Данное свойство в совокупности с выраженной антиоксидантной активностью, по всей вероятности, предопределяет защитное действие этих препаратов при стрессе. Вместе с тем, тонкий механизм ограничивающего влияния производных 4-тиохинальдина на стрессорное увеличение концентрации катехоламинов в крови остается неясным. Изучению этих вопросов будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Таблиця 1 - Влияние производных 4-тиохинальдина на концентрацию адреналина и норадреналина в крови крыс при стрессе, нмоль/мл

Концентрация в крови	Интакт	Стресс	%	Препарат 1	%	Препарат 2	%
Адреналин	1,58±0,19	2,78±0,35	76	2,32±0,32	17	0,96±0,07	65
Норадреналин	15,0±1,9	20,4±1,8	36	12,4±0,6	39	21,0±1,4	3

Примечание: * - $P < 0,05$

ВЫВОДЫ

1. Введение производных 4-тиохинальдина способствует уменьшению накопления адреналина в крови крыс при стрессе.
2. Производные 4-тиохинальдина неоднозначно влияют на уровень норадреналина – выражено у натриевой соли (6-метоксихинальдин-4-илтио)уксусной кислоты и не проявляется в случае натриевой соли S-(хинальдин-4-ил)-L-цистеина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоров Б.М. Эмоции и сердечная деятельность. - М.: Медицина, 1977. - 362 с.
2. Sime W.E., Buel J.C. Quantification of physiological response to emotional stress // J. Cardiovasc. Pulm, Techn. – 1980. – Vol. 8, N 5. – P. 27-41.
3. Косицкий Г.И., Михайлова С.Д., Семушкина Т.М., Горожанин С.Л. Центральные механизмы развития ишемических нарушений сердечного ритма // Кардиология. – 1987. – Т. 27, №5. – С. 89-91.
4. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М.:Наука,1984. - 270 с.
5. Vendemiaie G., Grattagliano I., Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease // Int. J. CIin. Lab. Res. – 1999. – Vol. 29, N 2. – P. 49-55.
6. Lakatta E.G. Age-related alteration in the cardiovascular response to adrenergic mediated stress // Fed. Proc. – 1980. - № 39- 41. – P. 314-317.
7. Docherty I.R. Cardiovascular responces in aging // Pnarmacol. Rev. – 1990. - № 42. – P. 103-126.
8. Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І., Бражко О.А., Карпенко О.В. Дослідження антиоксидантної дії хіназоліл-4-(хіноліл-4)-α(β)-карбонових кислот in vitro та їх похідних за умов ініціювання вільно радикальних процесів та моделювання ішемії головного мозку // Ліки. – 2001. - № 5-6. – С. 28-33.
9. Швец В.Н., Давыдов В.В. Особенности защитного действия антиоксидантов на сердце крыс разного возраста при стрессе. Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы // Матер. Всеукр. симп. - Запорожье, 1992. – С. 64-67.
10. Atrac C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaiine, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissues samples using a single column of strongly acid cation exchange resin // Acta Pharmacol. Toxicol. – 1978. - № 42. – P. 35-57.