



<https://doi.org/10.15407/cryo35.03.157>

УДК 536.485:633.1

**Р.В. Луценко^{1*}, О.М. Біловол², І.І. Князькова²,
А.Г. Сидоренко¹, Т.Й. Пурденко¹, О.А. Луценко¹**

¹ Полтавський державний медичний університет

² Харківський національний медичний університет

*farmaluru@gmail.com

ЗМІНИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ПОХІДНИХ ІНДОЛІНІВ У МОДЕЛІ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ

У роботі досліджували наявність захисної дії похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та її механізми за холодової травми щурів-самців. Вивчали захисну дію нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (13 сполук) у дозі 12 мг/кг маси тіла тварин в умовах холодового впливу, які вводили внутрішньоочередово. Через 1 годину досліджували фізичну витривалість щурів-самців при температурі 10 °С із додатковим навантаженням (10 % від маси тіла тварини) шляхом визначення тривалості плавання до появи ознак повної втоми (занурювання) і порівнювали з тривалістю плавання після введення 50 мг/кг етилтіобензімідазолу. Найкращий ефект спостерігався після введення 2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетаміду. У тварин визначали рівень глюкози у сироватці крові показники вуглеводного обміну в гепатоцитах (вміст глікогену, глюкози, пірувату, лактату та їх співвідношення). Встановлено, що введення речовини 2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетаміду значуще сприяло подовженню тривалості плавання у холодній воді порівняно з показниками контрольної групи і групи з введенням етилтіобензімідазолу. За умов гіпотермії дана сполука запобігала розвитку гіпоглікемії та позитивно впливала на обмін вуглеводів у печінці, що підтверджувалось збереженням вмісту глікогену, глюкози, пірувату та підвищенням рівня лактату.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндоліну, гліоксилова кислота, холодова стійкість організму, холодовий вплив, обмін вуглеводів, глікоген, глюкоза, піруват, лактат, щури-самці.

Несприятлива дія холоду може негативно вплинути на організм і викликати розвиток різноманітної патології [18]. Надмірна холодова дія може супроводжуватись значними ураженнями та призвести до інвалідації та загибелі пацієнта.

Холодовий вплив є одним з несприятливих екологічних чинників, від якого потерпає населення України, особливо під час військового стану [1]. Найчастіше холодова травма виникає у альпіністів, безхатченків, працівників холодильних камер і військових [7]. Виникненню

холодової травми сприяють підвищена вологість, захворювання з порушеною терморегуляцією (кахексія, гіпотиреоз, алкогольне сп'яніння) та надмірне фізичне навантаження [6].

В зимовий період в Україні у військовослужбовців часто виникає холодова травма особливо в ускладнених умовах бойових дій [3]. Слід зазначити, що холод негативно впливає на серцево-судинну систему організму та підвищує смертність від цієї патології [13].

З огляду на цей факт постає питання розробки та створення нових безпечних і ефективних

Цитування: Луценко РВ, Біловол ОМ, Князькова ІІ, Сидоренко АГ, Пурденко ТЙ, Луценко ОА. Зміни вуглеводного обміну в печінці щурів під дією похідних індолінів у моделі холодового стресу. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2025; 35(3): 164–70. <https://doi.org/10.15407/cryo35.03.157>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2025. Стаття опублікована на умовах відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

засобів для профілактики і корекції холодової травми, особливо в ускладнених умовах, більшість переохолоджень має летальний кінець. Для збереження фізичної працездатності, особливо за надмірного холодового впливу, призначають актопротектори, перелік яких вкрай обмежений.

У цьому аспекті на особливу увагу заслуговує гліоксилова кислота та її похідні. У похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти встановлена антигіпоксична, антиоксидантна, ноотропна, антидепресивна, анальгетична і антистресорна дія [10; 12]. Вони малотоксичні, здатні регулювати активність нейромедіаторних систем і/або активність ендогенних лігандів [11]. Завдяки наявності у молекулі фрагмента гліоксилової кислоти підвищується розчинність у воді, викликає позитивні мембранотропні та метаболічні ефекти.

Аналіз літератури показав, що на даний час накопичено достатньо відомостей щодо нейротропної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти для лікування холодової травми, що є передумовою для пошуку та дослідження нових сполук з аналогічними фармакологічними властивостями [10].

Оскільки глюкоза та її метаболіти відіграють важливу роль у компенсації енергетичних метаболічних процесів, що розвиваються у відповідь на дію холодкових факторів [8; 9], тому вплив на ці процеси (як на лімітовані) став основою передбачуваного ефекта досліджуваних сполук.

Мета роботи — дослідити зміни у вуглеводному метаболізмі під дією похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти під час холодового впливу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Роботу виконували на базі віварію Полтавського державного медичного університету. Досліди було схвалено етичним комітетом Полтавського державного університету (протокол № 225 від 21.03.2024 р.). Експериментальні дослідження проводили відповідно до основних положень Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№3446-IV 21.02.06 р.), «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях» (18 березня 1986 р.), Директиви 2010/63/ЄС

Європейського парламенту та Ради ЄС «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» (22 вересня 2010 р.).

Експерименти виконували на 150 білих статевозрілих (6—7-місячних) щурах-самцях лінії Вістар масою 180—200 г. Тварини утримувались у клітках (по 4—5 особин) в умовах 12/12 добового режиму (з 8 до 20 години — світлий час, з 20 до 8 години — темний час), отримували раціон у вигляді кормової суміші та мали вільний доступ до води. Досліди проводили навесні в першій половині дня. У кожній групі було по 10 тварин.

Для дослідження використовували прості амідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами: 2 (2-гідрокси-2-(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенетил-1-ацетамід); 15 (2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетамід); 1-В (N-біфеніл-2-іл-2-гідрокси-2-(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетамід); 2-Т (2-гідрокси-2-(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-[1,2,4]триазол-4-ілацетамід); К (2-гідрокси-N-(4-метил-2-окси-2Н-хромен-7-іл)-2-(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетамід); 38 (2-гідрокси-2-(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетамід); М (2-гідрокси-N-[2-(нафтаден-1-іламіно)-етил]-2-(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетамід); ІК (гідрокси-2-(окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетамід); Гіп-1 (N-[(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-фенетилкарбамоіл-метил]-бензамід); 18-4(Е)-2-гідрокси-N-(4-гідрокси-нафтаден-1-іл)-2-(2-оксиіндолін-3-іліден)-ацетамід), 18-5 ((Е)-2-гідрокси-N-(5-гідрокси-нафтаден-1-іл)-2-(2-оксиіндолін-3-іліден)-ацетамід); 1407 (етиловий естер [2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-оцтової кислоти), молекули яких відрізнялись амінокислотними залишками. Вказані сполуки були синтезовані в Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) на кафедрі аналітичної хімії під керівництвом проф. С.В. Колісника.

Сполуки *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій з використанням емульгатора «Твін-80» (Sigma-Aldrich, США) (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили внутрішньоочеревино у дозі 12 мг/ кг маси тіла тварини за годину до початку тестування. Дози обирали на основі результатів попередніх досліджень, у яких було виявлено антиоксидантні,

нейротропні та стрес-протекторні ефекти похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти [10, 11]. Препаратом порівняння був етилтіобензімідазол у дозі 50 мг/кг маси тіла, синтезований на експериментальному заводі Інституту органічної хімії НАН України (м. Київ).

Контрольною групою були тварини, яким вводили в такому ж об'ємі розчинник (0,9%-й розчин натрію хлориду) з однією краплею емульгатора «Твін-80». Тварин контрольної групи піддавали такому ж впливу, як і дослідних.

Дію похідних 2-оксоіндоліну досліджували на тлі холодового впливу на тварин під час їх плавання у воді при 10°C із додатковим навантаженням (10 % від маси тіла). Визначали тривалість плавання до появи ознак повної втоми (занурювання), реєстрували загальний час плавання в секундах. Дана модель відтворює холодову травму, зокрема імерсійну гіпотермію в екстремальних умовах [4].

Вплив найактивнішої сполуки похідної 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти досліджували через 1 годину після експерименту. Вивчали в печінці щурів вміст глікогену антроновим методом [17], глюкози в сироватці крові за допомогою стандартних наборів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), а також лактату, пірувату (ТОВ «СпайнЛаб», Україна) та розраховували коефіцієнт лактат/піруват у гомогенаті печінки.

Статистичну обробку отриманих експериментальних даних проводили за допомогою програми «Statistika 6,0» (StatSoft, США) з використанням критерію Краскела-Волліса. Відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що в інтактних щурів тривалість плавання у воді з температурою 10°C в середньому становила ($251 \pm 30,4$) с. Введення тваринам контрольної групи розчинника з емульгатором значуще не впливало на тривалість плавальної проби, яка за ускладнених умов дорівнювала ($265 \pm 25,4$) с.

На тлі застосування субстанції етилтіобензімідазолу відмічалось збільшення тривалості плавання у 1,4 раза порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,01$).

Профілактичне введення похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти сприяло підви-

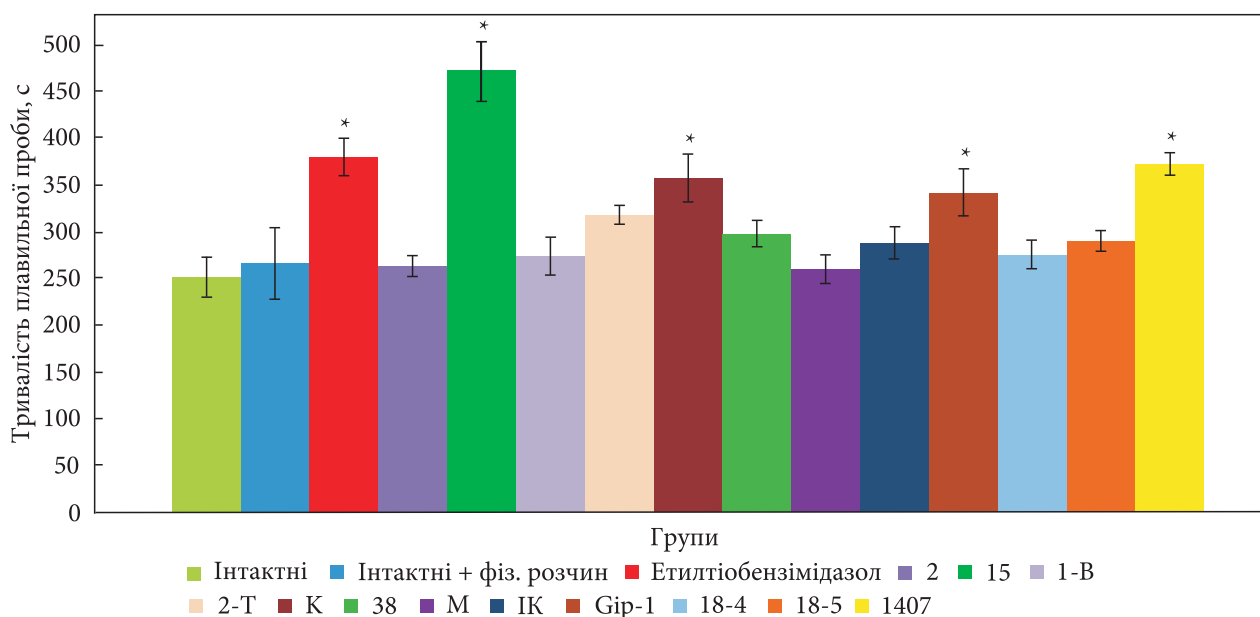
щенню фізичної витривалості щурів за умов гіпотермії, про що свідчило подовження тривалості плавання тварин з навантаженням порівняно з показниками в контролі (рисунок).

Запобіжне введення сполуки 15 пролонгувало тривалість плавання експериментальних тварин у 1,8 раза ($p < 0,01$) і в 1,3 рази порівняно із введенням етилтіобензімідазолу ($p < 0,05$). Під впливом сполук з лабораторним шифром К і Гіп-1 тривалість плавання була більша в середньому в 1,3 рази порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$). За цих умов сполука 1407 збільшувала тривалість плавання тварин у 1,4 рази порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$) (рисунок). При цьому введення сполук з шифром 2, 1-В, 2-Т, 38, М, ІК, 18-4 і 18-5 значуще не впливало на тривалість плавальної проби з додатковим навантаженням за умов гіпотермії, тобто вони не виявляли протективної дії.

Отже, частина похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляла захисну дію за умов холодового впливу, а саме: це сполуки з лабораторним шифром 15, К, Гіп-1 і 1407. У них позитивний вплив був співставний з дією етилтіобензімідазолу. При цьому сполука 15 (2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетамід) за встановленою дією значуще переважала субстанцію етилтіобензімідазолу.

Враховуючи отримані результати, на наступному етапі досліджували можливі механізми протективного впливу найбільш активної сполуки (2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетамід), шляхом дослідження особливостей вуглеводного обміну експериментальних тварин.

Уведення фізіологічного розчину значуще не впливало на показники вуглеводного обміну в печінці щурів (таблиця). Після холодового впливу змінювався вміст вуглеводних енергетичних субстратів у організмі. Про це свідчило зменшення вмісту глюкози в сироватці крові та в печінці в середньому в 1,7 раза ($p < 0,001$) порівняно з контролем. На цьому фоні вміст глікогену в печінці зменшився в 1,6 раза ($p < 0,001$), а вміст піровиноградної кислоти — в 1,4 раза ($p < 0,001$) порівняно з показником контрольної групи. Такі зміни супроводжувались підвищенням рівня молочної кислоти в 1,8 раза ($p < 0,001$) та зрушенням співвідношення



Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тривалість плавальної проби щурів за умов холодого впливу (10 °С) з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла). * відмінності значущі порівняно з відповідним показником контрольної групи, $p < 0,05$

піруват/лактат в 2,5 раза ($p < 0,001$) у порівнянні з показником контрольної групи.

Профілактичне введення етилтіобензімідазолу (50 мг/кг) на тлі холодого впливу статистично значущо запобігало зменшенню вмісту глікогену, пірувату і лактату в гепатоцитах в середньому в 1,3 раза порівняно з показниками у гепатоцитах щурів, яких піддавали холодо-

вому впливу без корекції ($p < 0,05$). За цих умов співвідношення піруват/лактат збільшилось в 1,7 раза порівняно з таким після холодого впливу без корекції ($p < 0,001$) (таблиця).

Запобіжне застосування сполуки 15 попереджало розвиток холодової гіпоглікемії, під впливом якої вміст глюкози в сироватці крові та печінці збільшився в середньому в 1,3 раза

Вплив 2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетаміду (сполука 15) на показники вуглеводного обміну в печінці щурів за холодого впливу ($M \pm m$, $n = 10$)

Група тварин	Сироватка	Печінка				
	Глюкоза ммоль/кг	Глюкоза, ммоль/л	Глікоген, мг/г	Піруват мг/кг	Лактат ммоль/кг	Піруват/лактат
Інтактні	6,13 ± 0,29	6,10 ± 0,43	61,2 ± 2,73	36,2 ± 2,13	1,12 ± 0,09	32,3 ± 2,11
Інтактні + розчинник (контрольна група)	5,93 ± 0,31	6,13 ± 0,45	59,8 ± 2,86	37,4 ± 1,74	1,09 ± 0,08	34,3 ± 2,34
Холодовий вплив + розчинник (контрольна патологія)	3,42 ± 0,27 *	3,56 ± 0,21 *	38,7 ± 2,11 *	25,9 ± 1,72 *	1,92 ± 0,14 *	13,5 ± 1,12 *
Холодовий вплив + етилтіобензімідазол, 50 мг/кг	4,21 ± 0,33 *	4,34 ± 0,35 *	50,7 ± 4,32 *,#	32,4 ± 2,40 #	1,43 ± 0,12 *,#	22,7 ± 1,76 *,#
Холодовий вплив + сполука 15, 12 мг/кг	4,36 ± 0,29 *,#	4,58 ± 0,41 *,#	54,2 ± 3,83 *,#	34,3 ± 2,12 *,#	1,32 ± 0,09 *,#	26,0 ± 2,04 *,#

Примітки* відмінності значущі порівняно з відповідним показником контрольної групи; $p < 0,05$; # відмінності значущі порівняно з відповідним показником групи контрольна патологія; $p < 0,05$.

($p < 0,05$) порівняно з показниками групи контрольної патології. Після введення цієї сполуки значуще підвищувався вміст глікогену в 1,4 раза ($p < 0,05$) та піровиноградної кислоти в досліджуваному органі порівняно з відповідними значеннями у групі контрольної патології. За цих умов зменшувався рівень молочної кислоти в 1,5 раза ($p < 0,05$), що сприяло зростанню показника співвідношення піруват/лактат в 1,9 раза ($p < 0,001$) порівняно зі значеннями після холододового впливу без корекції.

Таким чином, сполука 15 (2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетаміду) попереджала зміну вмісту основних продуктів обміну вуглеводів у гепатоцитах за холододового впливу.

Холодовий вплив в ускладнених умовах призвів до значних порушень метаболічних процесів у організмі, які виявлялись в змінах вмісту основних продуктів вуглеводного обміну, зокрема активації глікогенолізу та гліколізу. Індуковане холододовим впливом зниження рівня глікогену в печінці було наслідком його інтенсивного розпаду до глюкози, яка посилено залучалась до метаболічних перетворень. При цьому зниження рівня глюкози у сироватці крові можна пояснити активним її гліколітичним розщепленням в екстремальних умовах перебування тварин [19]. Це призводило до накопичення недоокиснених продуктів обміну вуглеводів, зокрема пірувату й лактату, та сприяло виникненню втоми. Одним з можливих механізмів виснаження організму є розвиток тканинної гіпоксії та переважання анаеробного метаболізму, зокрема внаслідок активації гліколізу, що призводить до порушення синтезу макроергів, який має місце після холододового впливу [15]. Іншим механізмом розвитку втоми і зменшення скорочувальної здатності скелетних м'язів може бути зниження рухової нейротрансмісії за рахунок зниження активності ретикулярної формації та підвищення рівня серотоніну в лобній корі та гіпокампі [14].

Встановлено, що сполука 15 виявляла найбільшу позитивну дію після холододового впливу на щурів серед інших похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. Така дія вочевидь пов'язана з позитивним впливом сполуки, що вивчається, на вміст продуктів обміну вуглеводів у печінці щурів. Неможна виключати її безпо-

середньої участі у міогенезі, така дія гліоксилової кислоти доведена результатами останніх досліджень, сприяла міогенезу та запобігала дексаметазоновій м'язовій атрофії [16]. Це виявлялось у попередженні глікогенолізу та підвищенні рівня глюкози в печінці та сироватці крові, що може бути обумовлено впливом сполуки на гормональну ланку регуляції описаних процесів.

Також профілактичне застосування сполуки 15 призводило до зменшення кількості недоокиснених продуктів і позитивному зрушенню співвідношення продуктів гліколізу в бік пірувату. Відомо, що піруват є попередником субстратів циклу трикарбонових кислот, тому можна вважати, що в такий спосіб речовина 15 збільшувала енергетичний потенціал гепатоцитів [5]. З огляду на цей факт ми припустили, що підвищення рівня пірувату відбувається за рахунок покращення оксигенації клітин печінки або прямого впливу сполуки 15 на процеси гліколізу, зокрема регуляції активності лактатдегідрогенази. Раніше показано, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляли досить високу активність на експериментальних моделях кисневого голодування, яке обумовлене зменшенням чутливості тканин до нестачі кисню і оптимізації процесів клітинного дихання [2].

ВИСНОВКИ

1. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляють позитивну дію на витривалість організму щурів після холододового впливу.

2. Захисна дія сполуки 15 (2-гідрокси-2-(5-метил-2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-N-фенілацетаміду) у дозі 12 мг/кг за холододового впливу обумовлена регульовальною дією на процеси обміну вуглеводів у печінці щурів. Вочевидь у цієї сполуки функціональною виступає метильна група в 5 положенні в бензольному радикалі, якої не було в жодній з досліджуваних раніше сполук.

3. Захисна дія похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за холододового впливу вочевидь мало залежить від хімічної будови і структури, однак вона підсилюється введенням у молекулу сполуки метильної групи.

Робота є фрагментом НДР кафедри фармакології Полтавського державного медичного

університету (м. Полтава) «Дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних речовин, лікарських засобів та їх комбінацій для розробки нових показань до їх призначення» (№ державної реєстрації 0125U002468, 2025—2029).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гай-Нижник ПП. Росія проти України (1990—2016 рр.): від політики шантажу і примусу до війни на поглинання та спроби знищення. Київ : МП Леся; 2017. 332 с.
2. Редькін РГ, Черних ВП, Шемчук ЛА, та ін. Дослідження залежності «хімічна структура — антигіпоксична дія» в ряду похідних індолу та 2-оксіндолу, які містять етиламіновий фрагмент. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2014; 12(1): 28—38.
3. Хорошун ЕМ, редактор. Основні поняття та сучасна класифікація бойової хірургічної травми. Методичні рекомендації. Харків: 2022. 40 с.
4. Antypenko OM, Kovalenko SI, Trzhetsinsky SD. Investigation of actoprotective activity in a range of 6-N-R-tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones. Zaporozhye Medical Journal. 2016; (1): 81—4.
5. Borkum JM. The tricarboxylic acid cycle as a central regulator of the rate of aging: Implications for metabolic interventions. AdvBiol (Weinh)[Internet]. 2023 May 2 [cited 2025 May 03]; 7(7): e2300095. Available from: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adbi.202300095>
6. Dow J, Giesbrecht GG, Danzl DF, et al. Wilderness medical society clinical practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia: 2019 Update. Wilderness & Environmental Medicine. 2019; 30(4_suppl): 47—69.
7. Gupta A, Soni R, Ganguli M. Frostbite — manifestation and mitigation. Burns Open. 2021; 5 (3): 96—103.
8. Harry B, Cutler HB, Jall-Rogg S, et al. Cold exposure stimulates cross-tissue metabolic rewiring to fuel glucose-dependent thermogenesis in brown adipose tissue. Sci Adv. [Internet]. 2025 Jun 11 [cited 2025 Sept. 05]; 11(24): eadt7369. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adt7369>
9. Jacobs I, Martineau L, Vallerand AL. Thermoregulatory thermogenesis in humans during cold stress. Exerc Sport Sci Rev. 1994; 22: 221—50.
10. Lutsenko RV, Vakhnenko AV, Vlasova EV. Research of the protection actions of derived 2-oxoindole in acute stress. Wiadomosci lekarskie. 2017; 70(1): 57—61.
11. Lutsenko RV, Vlasova EV, Kolot EG, et al. The exchange of monoamines during the experimental neurosis on the background of using of amide 2-hydroxy-n-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-,2-dihydroindol-3-ylidene). Wiadomosci lekarskie. 2017; 70(5): 895—900.
12. Lutsenko RV, Storozhenko OV, Sydorenko AH, et al. The effect of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives on animals' behavioral and autonomic reactions in the open field test. Egypt J Basic Appl. Sci. 2023; 10(1): 537—44.
13. Lu P, Zhao Q, Xia G, et al. Temporal trends of the association between ambient temperature and cardiovascular mortality: a 17-year case-crossover study. J Environmental Research Letters. [Internet]. 2021 Apr 12 [cited: 2025 May 05]; 16(4): 045004. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-9326/abab33>
14. Meeusen R, Watson P, Hasegawa H. Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. Sports Med. 2006; 36: 881—909.
15. Mugele H, Oliver S, Gagnon D, et al. Iterative crosstalk between hypoxia and the cold: Old data and new opportunities. Experimental physiology. 2020; 106(1): 350—8.
16. Norikura T, Sasaki Y, Kojima-Yuasa A, Kon A. Glyoxylic acid, an α -ketoacid metabolite derived from glycine, promotes myogenesis in C2C12 Cells. Nutrients. [Internet]. 2023 Apr 4; [cited: 2025 May 05] 15(7):1763. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/7/1763>
17. Seifter S, Dayton S, et al. The estimation of glycogen with the anthrone reagent. Arch Biochem. 1950 (1):191—200.
18. Song X, Wang S, Hu Y, et al. Impact of ambient temperature on morbidity and mortality: an overview of reviews. Sci Total Environ. 2017;586: 241—54.
19. Yao R, Yang Y, Lian S, et al. Effects of acute cold stress on liver O-GlcNAcylation and glycometabolism in mice. Int J Mol Sci. [Internet]. 2018 Sep 18 [cited: 2025 June 02] 19(9): 2815. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2815>

Отримано 26.02.2025

Прийнято до друку 11.09.2025

R.V. Lutsenko ^{1,*}, O.M. Bilovol ², I.I. Knyazkova ², A.H. Sydorenko ¹, T.Y. Purdenko ¹, O.A. Lutsenko ¹

¹ Poltava State Medical University

² Kharkiv National Medical University

* farmaluru@gmail.com

This study investigated the protective effect of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives and its mechanisms upon cold injury in rats. The protective activity of 13 newly synthesized 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives was evaluated at a dose of 12 mg/kg body weight administered intraperitoneally. One hour after administration, the physical endurance of male rats was assessed under cold stress conditions (water temperature +10 °C) with an additional load (10% of body weight) by measuring the duration of swimming (in seconds) until the appearance of complete fatigue (immersion). The results were compared to those of the reference substance ethylthiobenzimidazole at a dose of 50 mg/kg. The most effective results were observed after the administration of 2-hydroxy-2-(5-methyl-2-oxy-1,2-dihydroindol-3-ylidene)-N-phenylacetamide. In animals, serum glucose levels and carbohydrate metabolism indicators in hepatocytes (glycogen, glucose, pyruvate, lactate content and their ratio) were determined. It was established that administering 2-hydroxy-2-(5-methyl-2-oxy-1,2-dihydroindol-3-ylidene)-N-phenylacetamide significantly prolonged the duration of swimming in cold water, compared to both the control group and the group administered ethylthiobenzimidazole. Under hypothermic conditions, this compound prevented hypoglycaemia and positively affected carbohydrate metabolism in the liver, as evidenced by preserved glycogen, glucose and pyruvate content, and increased lactate levels.

Key words: 2-oxoindoline derivatives, glyoxylic acid, cold resistance, cold exposure, carbohydrate metabolism, glycogen, glucose, pyruvate, lactate, male rats.