

## ПОИСК И ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ИЗ РЯДА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ФЕНИБУТА

Тюренок И. Н.<sup>1</sup>, Багметова В. В.<sup>1</sup>, Бородкина Л. Е.<sup>1</sup>, Кривицкая А. Н.<sup>1</sup>,  
Берестовицкая В. М.<sup>2</sup>, Васильева О. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ;

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет, кафедра органической химии

Изучение нейропсихотропных эффектов новых солей и композиций структурного аналога ГАМК фенибута с органическими кислотами: лимонной, янтарной, яблочной, никотиновой, глутаминовой, салициловой и ацетилсалициловой показало, что перечисленные кислоты не проявляют собственных выраженных нейропсихотропных эффектов, но в составе солей и композиций с фенибутом в значительной мере изменяют выраженность эффектов последнего. Сильное потенцирующее влияние на эффекты фенибута оказали лимонная и салициловая кислота. Соль фенибута с лимонной кислотой РГПУ-147 и его композиция с салициловой – РГПУ-189 статистически значимо превосходили фенибут по выраженности анксиолитического, ноотропного и нейропротекторного действия, что указывает на перспективность поиска новых высокоактивных нейропсихотропных соединений в ряду солей и композиций структурных аналогов ГАМК с органическими кислотами.

**Ключевые слова:** фенибут, соли и композиции фенибута, нейропсихотропное действие.

Фармакологи Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ) в тесном сотрудничестве с химиками Российского государственного педагогического университета (РГПУ) им. А.И. Герцена в течение многих лет ведут направленный поиск и разработку новых средств с нейропсихотропным действием из ряда производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и производных таких структурных аналогов ГАМК, как баклофен, фенотропил и др. Разработка структурных аналогов уже известных препаратов, позволяет получить соединения с заданным спектром действия и высокой активностью. Известно, что создание комбинированных лекарственных средств в виде солей и композиций фармакологических препаратов с биологически активными органическими кислотами приводит к повышению специфической активности, уменьшению токсичности, расширению спектра действия у полученных средств по сравнению с исходными компонентами. Примерами таких средств являются пикамилон – никотиноил-ГАМК [2], мек-

сидол – сукцинат эмоксипина [5]. В проведенных ранее на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ исследованиях было показано, что салициловая, янтарная и лимонная кислоты в качестве целевых добавок в составе солей и композиций с линейными (мефебутом, баклофеном, толибутом) и циклическими (фенотропилом, фепирином) аналогами ГАМК способствуют повышению активности и уменьшению токсичности полученных композиций по сравнению с исходными веществами [1, 10, 11, 12]. В связи с этим, были разработаны производные структурного аналога линейной ГАМК – фенибута, препарата с ноотропным, нейропротекторным и анксиолитическим действием [4]. Производные фенибута представляют собой соли и композиции с органическими кислотами: лимонной, янтарной, яблочной, никотиновой, глутаминовой, салициловой и ацетилсалициловой.

**Цель настоящего исследования** – изучение нейропсихотропных свойств ряда новых производных структурного аналога гамма-аминомасляной кислоты фенибута.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г по охране животных, используемых в научных целях, одобрены Региональным Независимым Этическим Комитетом (ГУ ВМНЦ): протокол № 140-2011 от 11.06.2011 г. Эксперименты проводили на аутбредных крысах самцах (200–220 г) (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» РАМН), содержащихся в стандартных условиях вивария.

Поскольку исходное средство фенибут обладает выраженным анксиолитическим, ноотропным и нейропротекторным действием, для сравнительного изучения фармакологической активности его новых производных были использованы, модели и тесты, позволяющие оценить данные виды активности. Анксиолитическую активность изучали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [6, 7],

ноотропную – в тестах «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) и «экстраполяционного избегания» (ТЭИ) [7, 9]. При изучении анксиолитического действия соединения вводили 1-кратно внутрибрюшинно в 0,89% NaCl за 30 мин до ПКЛ. Ноотропные свойства соединений изучали в условиях естественного угашения памятного следа у животных с течением времени, тесты УРПИ и ТЭИ выполняли в несколько этапов: I этап – выработка рефлекса, на последующих этапах через 24 ч, 7, 14 и 30 суток после обучения оценивали обученность животных и сохранность у них памятного следа. Соединения вводили 1-кратно внутрибрюшинно в 0,89 % NaCl за 30 мин до выработки рефлексов в тестах УРПИ и ТЭИ, что позволило оценить их влияние на этапы ввода, первоначальной обработки информации и инициации консолидации памяти [9]. Далее изучены нейропротекторные свойства соединений с использованием модели первично-генерализованной эпилепсии максимальный электрошок (МЭШ) – 1-кратное нанесение электрического стимула через корнеальные электроды (50 Гц, 150 мА, 0,2 с) [7]. О нейропротекторном действии соединений судили по способности уменьшать количество летальных исходов, длительность комы и время до восстановления у животных спонтанной двигательной активности после МЭШ [1, 12]. Соединения вводили 1-кратно внутрибрюшинно в 0,89% NaCl за 30 мин до МЭШ.

Химическая структура производных фенибута приведена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1  
Лабораторные шифры и структурные формулы солей и композиций фенибута с органическими кислотами

Лабораторный шифр	Химическая формула / описание
РГПУ-147	Фенибут + лимонная кислота (соль)
РГПУ-149	Фенибут + янтарная кислота (соль)
РГПУ-150	Фенибут + яблочная кислота (соль)
РГПУ-151	Фенибут + никотиновая кислота 1:1 (композиция)
РГПУ-152	Фенибут + глутаминовая кислота 1:1 (композиция)
РГПУ-189	Фенибут + салициловая кислота 1:1 (композиция)
РГПУ-191	Фенибут + ацетилсалициловая кислота 1:1 (композиция)

Соли фенибута вводились животным в дозах, численно равных 1/10 от молекулярной массы (мг/кг): РГПУ-147 – 37 мг/кг, РГПУ-149 – 30 мг/кг, РГПУ-150 – 31 мг/кг. Для сопоставления эффектов фенибута и его композиций с органическими кислотами дозы композиций рассчитывались таким образом, чтобы все животные в составе композиций получали действующее вещество в терапевтически

эффективной дозе численно равной 1/10 от М – 18 мг/кг, то есть в той же дозе, что и в виде чистой субстанции. Поскольку соотношение фенибута и органических кислот в составе композиций составляло 1:1, композиции в виде смеси равных соотношений действующего вещества и целевой добавки вводили животным в дозе 36 мг/кг. Таким образом, всем опытным животным фенибут и органические кислоты вводились в равных дозах, что позволило адекватно сопоставить выраженность эффектов изучаемого соединения в виде чистой субстанции и в виде композиций, а также оценить влияние органических кислот на характер и силу проявления его фармакологических эффектов. Эффекты производных фенибута сравнивали с эффектами органических кислот, входящих в их состав: янтарной (ACS, США); яблочной, лимонной (AppliChem, Германия); L-глутаминовой, салициловой, ацетилсалициловой, никотиновой (Panreac, Barcelona, España). Дозы органических кислот были выбраны из расчета их содержания в составе вводимых композиций – 18 мг/кг, которая входит в диапазон их эффективных экспериментальных доз [15].

Статистический анализ результатов: ранговый однофакторный анализ Краскела-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса, точный критерий Фишера.

**Результаты исследования и обсуждение.** В «приподнятом крестообразном лабиринте» фенибут и все его соли и композиции, кроме РГПУ-152, увеличивали у животных количество заходов в открытые рукава, времена нахождения в них, количество свешиваний с открытых рукавов и вертикальных стоек в них (рис. 1), что свидетельствует о наличии у них анксиолитических свойств.

Статистически значимые изменения всех перечисленных показателей вызывали соединения РГПУ-147, РГПУ-149 и композиции РГПУ-189, РГПУ-191, при этом РГПУ-147 и РГПУ-189 по выраженности анксиолитического действия статистически значимо превосходили фенибут. Изученные в работе органические кислоты не оказывали статистически значимого влияния на поведение животных в данном тесте, за исключением глутаминовой, которая вызывала увеличение у животных количества заходов в открытые рукава без увеличения времени пребывания в них, вероятно за счет общего неспецифического возбуждающего действия.

В тестах УРПИ и ТЭИ (рис. 2) фенибут, а также все его соли и композиции, положительно влияли на обучаемость, память животных и проявляли ноотропные свойства: на этапах воспроизведения рефлексов (через 7, 14 и 30 суток) увеличивали у животных ЛП первого захода в темный отсек в УРПИ и уменьшали ЛП подныривания в ТЭИ.

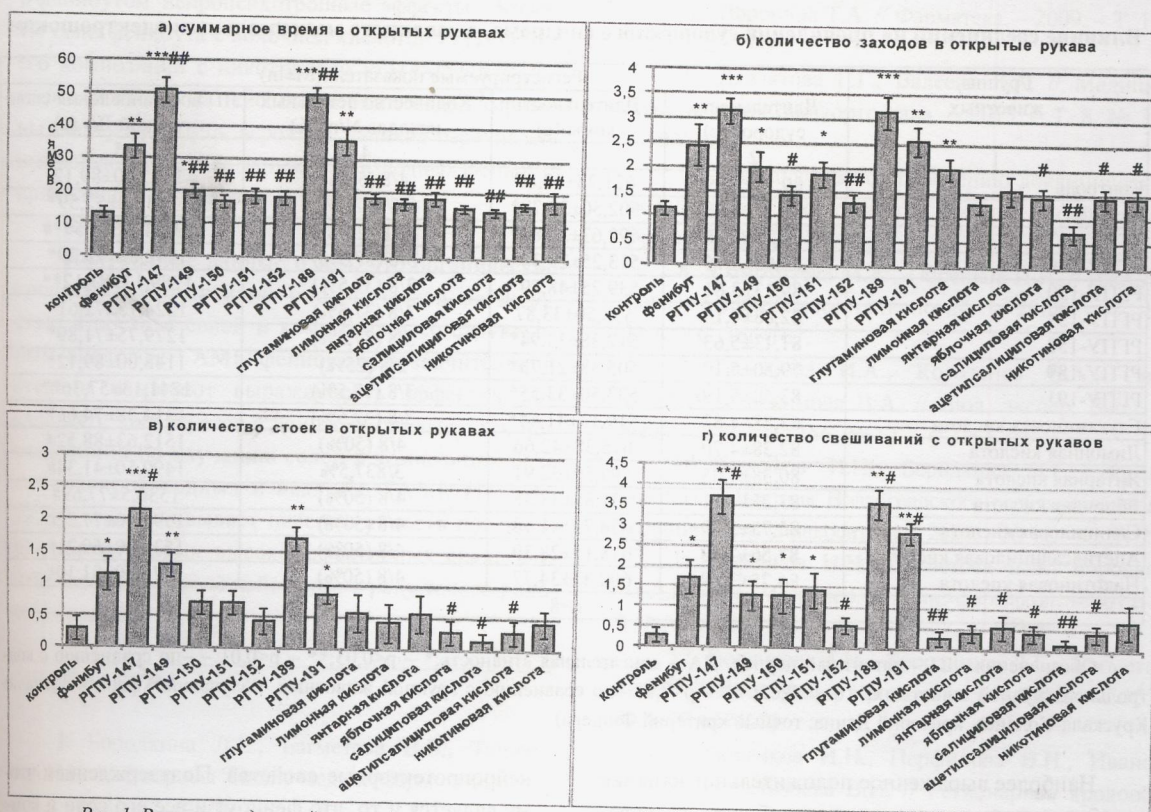


Рис. 1. Влияние соединений на поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (n=8)

Обозначения: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – по сравнению с контрольной группой животных; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$  – по сравнению с группой животных, получавших фенибут (анализ Краскела-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса)

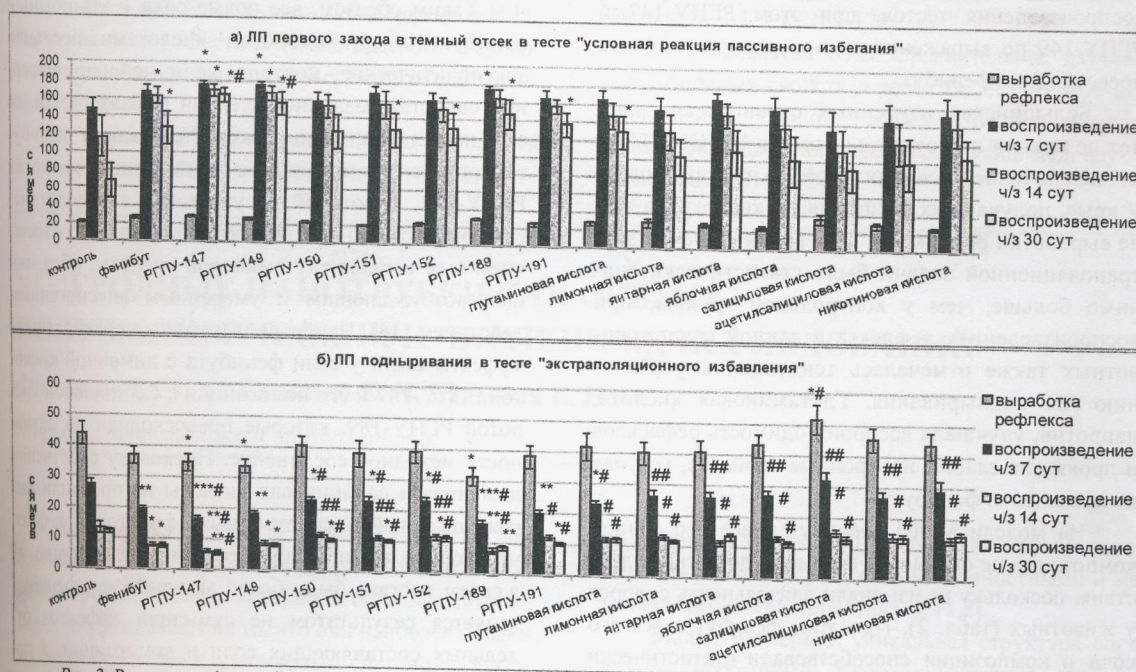


Рис. 2. Влияние соединений на когнитивные функции животных в тестах «условная реакция пассивного избегания» и «экстраполяционного избегания»

Обозначения: ЛП – латентный период (время, с); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – по сравнению с контрольной группой животных; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$  – по сравнению с группой животных, получавших фенибут (анализ Краскела-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса).

Влияние соединений на проявления судорожного синдрома, вызванного максимальным электрошоком

Группы животных	Регистрируемые показатели (M±m)			
	Длительность судорог (с)	Длительность комы (с)	Количество летальных исходов N/n (%)	ЛП восстановления спонтанной ДА (с)
1	2	3	4	5
Контроль	89,53±5,19	621,25±48,89	4/8 (50%)	1545,00±89,12
Фенибут	81,13±5,63	502,50±33,78*	3/8 (37,5%)	1244,38±52,59*
РГПУ-147	73,25±4,16	492,63±22,87*	2/8 (25%)	932,25±68,35**#
РГПУ-149	83,00±3,75	513,25±29,34*	3/8 (37,5%)	1342,88±73,29*
РГПУ-150	89,13±3,81	539,25±48,89*	3/8 (37,5%)	1289,13±87,12**
РГПУ-151	82,88±4,13	558,50±33,87	3/8 (37,5%)	1224,75±72,61*
РГПУ-152	81,13±5,63	512,38±33,94*	3/8 (37,5%)	1279,75±71,89*
РГПУ-189	79,50±5,19	505,38±21,73*	2/8 (25%)	1148,00±89,12*
РГПУ-191	83,50±5,19	533,50±33,55*	3/8 (37,5%)	1241,13±57,36**
Глутаминовая кислота	63,88±4,82	519,13±41,44*	3/8 (37,5%)	1314,38±74,61*
Лимонная кислота	82,38±4,70	615,38±42,66	4/8 (50%)	1512,63±88,52#
Янтарная кислота	80,38±4,05	599,50±32,91	3/837,5%	1499,50±41,34#
Яблочная кислота	83,25±4,21	631,88±33,35	4/8 (50%)	1536,5±77,69#
Салициловая кислота	85,75±3,89	638,75±41,18	4/8 (50%)	1594,00±77,22#
Ацетилсалициловая кислота	87,56±2,48	618,15±28,39	4/8 (50%)	1533,00±69,21#
Никотиновая кислота	86,75±3,89	600,33±34,77	4/8 (50%)	1570,00±81,10#

n=8

Обозначения: ЛП – латентный период, ДА – двигательная активность; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – по сравнению с контрольной группой животных; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$  – по сравнению с группой животных, получавших фенибут (анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна; точный критерий Фишера).

Наиболее выраженное положительное влияние на обучаемость животных и способность к сохранению памятного следа проявили РГПУ-147, РГПУ-149 и РГПУ-189, которые статистически значимо изменяли данные показатели на этапах воспроизведения тестов, при этом РГПУ-147 и РГПУ-149 по выраженности ноотропного эффекта превосходили фенибут.

Большинство изученных органических кислот не влияли на показатели тестов УРПИ и ТЭИ, за исключением салициловой и глутаминовой. У крыс, получавших салициловую кислоту, на этапе выработки рефлекса в ТЭИ время решения экстраполяционной задачи было статистически значимо больше, чем у контрольной группы, при воспроизведениях рефлекса в данной группе животных также отмечалась тенденция к увеличению ЛП подныривания. Глутаминовая кислота, напротив, улучшала воспроизводимость рефлексов и проявляла слабые ноотропные свойства, уступая по активности фенибуту.

На модели МЭШ, фенибут и все его соли и композиции не оказывали противосудорожного действия, поскольку не изменяли длительность судорог у животных (табл. 2). При этом фенибут и все его соли и композиции способствовали статистически значимому сокращению длительности комы и ЛП до восстановления двигательной активности у животных по сравнению с показателями контрольных крыс. Данные эффекты соединений указывают на их

нейропротекторные свойства. Подтверждением этому является и то, что фенибут и все его соли и композиции уменьшали количество летальных исходов у животных, подвергшихся максимальному электрошоку.

Таким образом, все новые соли и композиции фенибута с органическими кислотами проявили анксиолитические, ноотропные и нейропротекторные свойства различной степени выраженности, то есть не отличались по спектру действия от фенибута, кроме его композиции с глутаминовой кислотой РГПУ-152, у которой отсутствовал анксиолитический эффект, что предположительно связано с наличием в ее составе глутаминовой кислоты, обладающей возбуждающим и умеренным анксиогенным действием [14]. Наиболее выражены перечисленные эффекты были у соли фенибута с лимонной кислотой РГПУ-147 и его композиции с салициловой кислотой РГПУ-189, которые превосходили по активности исходное соединение. Поскольку собственно лимонная и салициловая кислоты не проявили выраженных нейропсихотропных эффектов, тот факт, что соль и композиция фенибута, содержащие их в своем составе были более активны, чем фенибут, является результатом не суммации эффектов отдельных составляющих соли и композиции, а потенцирующего влияния данных кислот на эффекты фенибута. Соль фенибута с янтарной кислотой РГПУ-149 и его композиция с салициловой кислотой РГПУ-191 проявляли равные по выраженности

с фенибутом нейрорепродуктивные эффекты. Эффекты соли фенибута с яблочной кислотой РГПУ-150 и его композиций с никотиновой РГПУ-151 и глутаминовой РГПУ-152 кислотами были менее выражены, чем у фенибута, вероятно, наличие перечисленных кислот в составе данных производных фенибута приводило к подавлению его эффектов.

#### **Заключение**

Полученные данные о том, что органические кислоты с собственной биологической активностью в составе солей и композиций со структурным аналогом ГАМК фенибутом в значительной степени изменяют выраженность эффектов последнего, согласуется с данными предыдущих исследований по изучению солей и композиций различных производных и аналогов ГАМК [1, 3, 8, 12, 13] и обосновывает перспективность поиска и разработки новых высокоэффективных средств с нейрорепродуктивным действием в ряду такого рода соединений.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бородкина Л.Е., Багметова В.В., Тюренков И.Н. // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. – 2012. – №8. – С. 14-20.
2. Бугаева Л.И., Спасов А.А., Воровский В.Е., Иёжица И.Н. // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 43-46.
3. Вологова Е.В., Куркин Д.В., Тюренков И.Н., Литвинов А.А. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2. – С. 72-75.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Экспер. и клин. фармакол. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44-58.
5. Воронина Т.А. // Фарматека. – 2009. – Т. 180, № 6. – С. 35-38.
6. Давлятова Г.Г., Валеева Л.А. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 93-96.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
8. Самотруева М.А., Тюренков И.Н. // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 4. – С. 166-167.
9. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 757-759.
10. Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Воронков А.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2004. – № 11. – С. 24-26.
11. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Бородкина Л.Е. и др. // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 6. – С. 8-13.
12. Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Багметова В.В. // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2012. – Т. 153, № 5. – С. 667-670.
13. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 61-65.
14. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Чернышева Ю.В. и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3-1. – С. 167-172.
15. Чернышева Ю.В. Сравнительное изучение психотропных свойств и аспектов механизмов действия нейроглутамин и его композиций с органическими кислотами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013. – 24 с.

## **УГЛЕРОДНЫЕ НАНОТРУБКИ КАК ОБЪЕКТ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИХ И ЧИСЛЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Филимонова З. А., Галкина Е. Н., Шамина Е. Н**

*Кафедра математики и информатики*

**Введение.** Углеродные нанотрубки (УНТ) являются особыми макромолекулярными системами, нанометровый диаметр которых и большая микронная длина указывают на то, что они наиболее близки по своей структуре к одномерным системам. Поэтому УНТ – это еще и идеальные объекты для проверки теории квантовых явлений, в частности, квантового транспорта в низкоразмерных твердотельных системах. Они химически и термически стабильны

по крайней мере до 2000 К, обладают превосходной теплопроводностью, высокими прочностными и механическими характеристиками [1,2].

Малые размеры и уникальная структура определяют необычные физико-химические свойства УНТ. В зависимости от геометрии, УНТ может обладать свойствами либо металлического проводника, либо полупроводника с различной шириной запрещенной зоны и концентрацией носителей. Мно-