

УДК 615.214:616.8-009.17

## ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА И ЕГО СОЛИ С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ЖИВОТНЫХ К ФОРСИРОВАННЫМ ДИНАМИЧЕСКИМ И СТАТИЧЕСКИМ ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

<sup>1</sup>Багметова В.В., <sup>1</sup>Кривицкая А.Н., <sup>1</sup>Тюренков И.Н.,

<sup>2</sup>Берестовицкая В.М., <sup>2</sup>Васильева О.С.

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: vlgmed@avtlg.ru;

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,

Санкт-Петербург, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Доказано, что создание солей фенибута с органическими карбоновыми кислотами позволяет получить вещества с более выраженным фармакологическим действием, чем у фенибута. ЦЕЛЬ: сравнительное изучение влияния фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам. Методы. Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах и мышках самцах, с использованием теста принудительного неизбежного плавания с грузом, теста подвешивания на горизонтальной сетке, методов статистического анализа: ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса. Результаты. Фенибут и, в большей степени, его соль с янтарной кислотой статистически значимо повышали у животных время плавания с грузом до утомления, как при однократном, так и при повторных тестированиях – повышали физическую работоспособность в условиях форсированной динамической работы; ускоряли восстановление работоспособности при повторных форсированных динамических нагрузках. В тесте подвешивания на горизонтальной сетке сукцинат фенибута > фенибут увеличивали латентный период первого падения с сетки и суммарное время удержания на ней – повышали работоспособность животных при форсированной статической физической нагрузке. Заключение. Фенибут и его соль с янтарной кислотой повышают физическую работоспособность животных при форсированных физических нагрузках как динамического, так и статического характера, ускоряют адаптацию к повторным динамическим нагрузкам. Соль фенибута с янтарной кислотой статистически значимо более активна, чем фенибут.

**Ключевые слова:** производные ГАМК, фенибут, янтарная кислота, физическая работоспособность, динамическая и статическая физическая нагрузка

## THE INFLUENCE OF FENIBUT AND ITS SALT WITH SUCCINIC ACID ON ANIMALS' RESISTANCE TO FORCED DYNAMIC AND STATIC PHYSICAL LOADS

<sup>1</sup> Bagmetova V.V., <sup>1</sup> Krivitskaya A.N., <sup>1</sup> Tyurenkov I.N.,

<sup>2</sup> Berestovitskaya V.M., <sup>2</sup> Vasilyeva O.S.

<sup>1</sup> Volgograd state medical university (Volgogradskij gosudarstvennyj medicinskij universitet), Volgograd, e-mail: vlgmed@avtlg.ru;

<sup>2</sup> Russian state pedagogical university in the name of A.I. Gertzen (Rossijskij gosudarstvennyj pedagogicheskij universitet im. A.I. Gercena), Saint-Petersburg, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

It was proved that the creation of fenibut salts with organic carboxylic acids allows to get substances with more evident pharmacological activity. Aim. a comparative study of the influence of fenibut and its salt with succinic acid on animals' resistance to forced dynamic and static physical loads. METHODS: The experiments are carried out on white nonlinear rats and male mice, using the test of forced inescapable swimming with a load, the test of suspension on a horizontal net, the methods of statistic analysis: Kruskal-Wallis univariate analysis, Newman-Keuls test. Results. Fenibut and, to a larger extent, its salt with succinic acid performed statistically significant increase of the time of animals' swimming before fatigue, both in one-fold and repeated tests – they increased exercise performance in the conditions of forced dynamic work; precipitated the recovery of efficiency under repeated forced dynamic loads. In the test of suspension on a horizontal net the fenibut succinate > fenibut increased the latent period of the first fall from the net and the total time of remaining on it. They increased the efficiency of animals under the forced static physical load. Conclusion. Fenibut and its salt with succinic acid increase the exercise performance of animals under the forced physical loads of both dynamic and static type, and precipitate adaptation to repeated dynamic loads. The fenibut salt with succinic acid statistically significantly surpasses fenibut in activity.

**Keywords:** GABA derivatives, fenibut, succinic acid, exercise performance, dynamic and static physical load

Поиск и разработка препаратов, повышающих резистентность организма к действию такого экстремального фактора, как физическая нагрузка, являются одной из актуальных задач современной фармакологии и медицины. Повышение физической работоспособности и ускорение восстановительных процессов после форсированных физических нагрузок, а также повышение адаптации к повторяющимся нагрузкам относится

к одному из перспективных направлений фармакологии труда и спорта [2, 6, 7, 8, 11]. Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывает влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, участвует в метаболизме основных энергетических источников головного мозга, в регуляции мышечных сокращений [2, 6, 7, 10, 11]. Все эти факторы тесно связаны с физиче-

ской работоспособностью [8, 12]. Доказано положительное влияние на параметры физической работоспособности и адаптацию к физическим нагрузкам производных ГАМК фенибута, аминалона, пикамилона, фенотропила и других [2, 4, 6, 7, 12, 13]. Препараты из ряда структурных аналогов ГАМК повышают работоспособность людей как в обычных, так и в осложненных условиях деятельности (космические полеты, работа диспетчеров, затрудненная теплоотдача и др.) [2, 4, 7, 11]. При этом производные ГАМК, как и других эндогенных метаболитов, отличаются низкой токсичностью, высокой лекарственной безопасностью и хорошим профилем переносимости [1, 4, 5, 9, 10]. Способность структурного аналога ГАМК фенибута повышать физическую работоспособность доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [2, 6, 11]. Показано, что создание производных фенибута, в том числе солей с органическими карбоновыми кислотами позволяет получить вещества с более выраженным фармакологическим действием, чем у фенибута. [1, 9, 11].

**Цель** настоящего исследования – сравнительное экспериментальное изучение влияния фенибута и его соли с янтарной кислотой – вещества под лабораторным шифром РГПУ-149 – на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам.

#### **Материалы и методы исследования**

Эксперименты выполнены на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах (180–220 г) и мышьях-самцах (18–22 г), содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном свето-темновом режиме и свободном доступе к воде и полнорационному гранулированному корму (ГОСТ Р 50258–92). Исследование проведено в соответствии с ГОСТ 3 51000.3–96 и 51000.4–96 и Приказом МЗ РФ от 23.08.2010 № 708Н «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP).

Форсированная динамическая физическая нагрузка у животных вызывалась однократным принудительным плаванием «до предела» с дополнительной нагрузкой, составляющей 20% от собственного веса животного [3, 7, 11]. Тест выполняли на мышьях. На предварительном этапе исследования формировались однородные группы животных по продолжительности однократного плавания «до предела» с разницей показателей между группами, не превышающей 5%. Плавание осуществлялось в стеклянном резервуаре с предварительно отстоянной (для уменьшения содержания растворенного газа) водой,  $t$  24–26 °С. Груз фиксировался к хвосту животного. О влиянии соединений на физическую работоспособность судили по изменению продолжительности плавания «до предела», то есть до тех пор, пока животное, погрузившееся под воду, не выплывает

на поверхность в течение 5 секунд. Увеличение длительности плавания на фоне введения соединений расценивалось как их положительное влияние на работоспособность животных. Изучаемые вещества вводились животным однократно интраперитонеально за 30 минут до выполнения теста.

При оценке влияния веществ на толерантность и адаптацию к повторяющимся динамическим физическим нагрузкам каждое животное подвергалось однократному ежедневному плаванью с грузом в течение пяти дней [4]. Изучаемые вещества вводились животным интраперитонеально за 30 минут до и через 4 часа после плавания ежедневно в течение 5 дней.

Форсированная статическая физическая нагрузка воспроизводилась в тесте «подвешивания на горизонтальной сетке» [3, 7]. Тест выполняли на крысах. Животных сажали на металлическую сетку, расположенную горизонтально (высота 90 см над поверхностью пола) таким образом, чтобы они, уцепившись лапами, повисли дорсальной поверхностью тела вниз. Для уменьшения травматизма поверхность пола под сеткой накрывалась ветошью. Регистрировали латентный период (ЛП) первого падения (с) и суммарное время удержания на сетке в течение 3-х минут. При выполнении теста допускалось не более 3-х подвешиваний каждого животного (каждое последующее подвешивание непосредственно сразу после падения). Влияние веществ на физическую работоспособность животных при форсированной статической физической работе оценивали по изменению ЛП первого падения с сетки и суммарного времени удержания на ней. Фенибут и его соль с янтарной кислотой РГПУ-149 вводили животным однократно внутрибрюшинно за 30 минут до проведения теста.

Субстанции изучаемых производных ГАМК были получены на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия). Соединения растворялись в физиологическом растворе *ex tempore* и вводились животным в эквивалентных количествах в дозах, составляющих 1/10 от молекулярной массы: фенибут – 18 мг/кг, РГПУ-149 – 48 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Статистический анализ результатов: ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В тесте принудительного плавания с грузом (рис. 1, а, б) фенибут и, в большей степени, его новые производные РГПУ-149 статистически значимо повышали у животных время плавания до «полного утомления» как при однократном, так и при повторных тестированиях, что указывает на способность данных веществ повышать физическую работоспособность в условиях предъявления форсированной динамической работы. Вещество РГПУ-149 на всех этапах тестирования статистически значимо превосходило по выраженности данного эффекта фенибут.

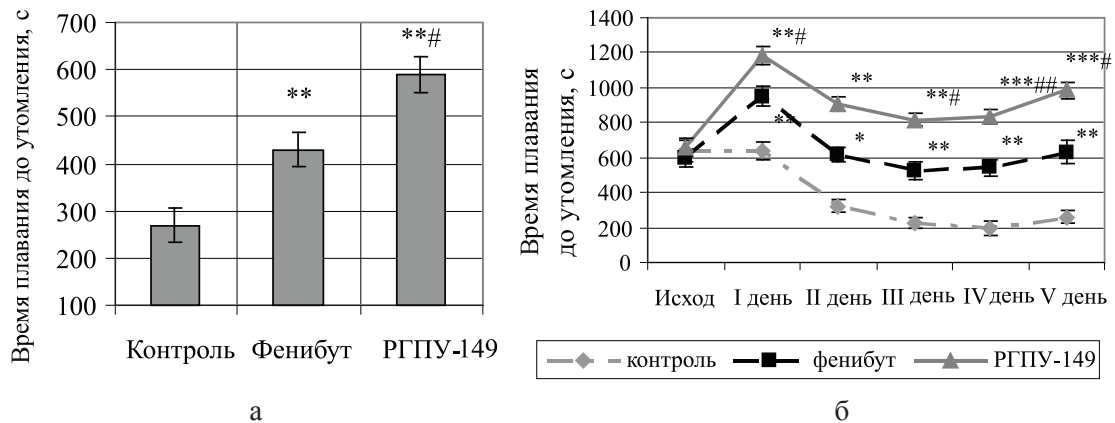


Рис. 1. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на толерантность и адаптацию к форсированным динамическим физическим нагрузкам у животных в тесте принудительного неизбежаемого плавания с грузом, составляющим 20% от массы тела ( $n = 7$ ):

а – влияние веществ на длительность плавания до «полного утомления» при однократном предъявлении физической нагрузки; б – влияние веществ на длительность плавания до «полного утомления» при повторных предъявлениях физической нагрузки.

Обозначения: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  и \*\*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы животных; # –  $p < 0,05$  и ## –  $p < 0,01$  – различия статистически значимы по отношению к показателю группы животных, получавших фенибут (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса)

Необходимо отметить, что у контрольных животных в динамике пятикратного ежедневного повторения теста наблюдалось постепенное истощение физической работоспособности, что выражалось в прогрессирующем уменьшении времени плавания «до предела». На второй день отмечалось резкое падение времени плавания до 58,18% от исходного значения, т.е. на 41,8%. На третий день время плавания контрольных животных также уменьшилось, но менее интенсивно – еще на 23,4% и составило 34,8% от исходного показателя. При четвертом тестировании вновь произошло уменьшение изучаемого параметра еще на 4,6%. На пятый день тестирования появлялась тенденция к увеличению длительности плавания «до предела» на 10,3% (40,5% от исходных показателей), что указывает на начало восстановления работоспособности в результате адаптации к повторным физическим нагрузкам. У животных, получавших фенибут и его соль с янтарной кислотой, восстановление физической работоспособности и адаптация к повторным форсированным динамическим физическим нагрузкам происходили быстрее, чем у контрольных крыс. Так, у животных, которым вводился фенибут, уже при четвертом тестировании не отмечалось падения работоспособности, а на пятый день длительность плавания существенно увеличивалась. У животных, получавших вещество РГПУ-149, максимальное падение физической работоспо-

собности отмечалось при 3-м тестировании, а при 4-м и 5-м выполнении теста значения длительности плавания «до предела» увеличивались.

При моделировании форсированной статической физической нагрузки в тесте «подвешивание на горизонтальной сетке» (рис. 2), вещество РГПУ-149 и, в меньшей степени, фенибут, статистически значимо увеличивали у животных латентный период первого падения с горизонтальной сетки, а также суммарное время удержания на ней – повышали устойчивость к форсированной статической физической нагрузке. При этом влияние вещества РГПУ-149 на данные показатели было статистически значимо более выраженным, чем у фенибута.

### Выводы

1. Фенибут и его соль с янтарной кислотой – вещество под лабораторным шифром РГПУ-149 – повышают физическую работоспособность животных при форсированных физических нагрузках как динамического, так и статического характера. При этом производное фенибута вещество РГПУ-149 статистически значимо более выражено повышает физическую работоспособность животных, чем фенибут.

2. Соль фенибута с янтарной кислотой РГПУ-149 в большей степени, чем фенибут, повышает толерантность и ускоряет адаптацию животных к повторяющимся форсированным динамическим физическим нагрузкам.

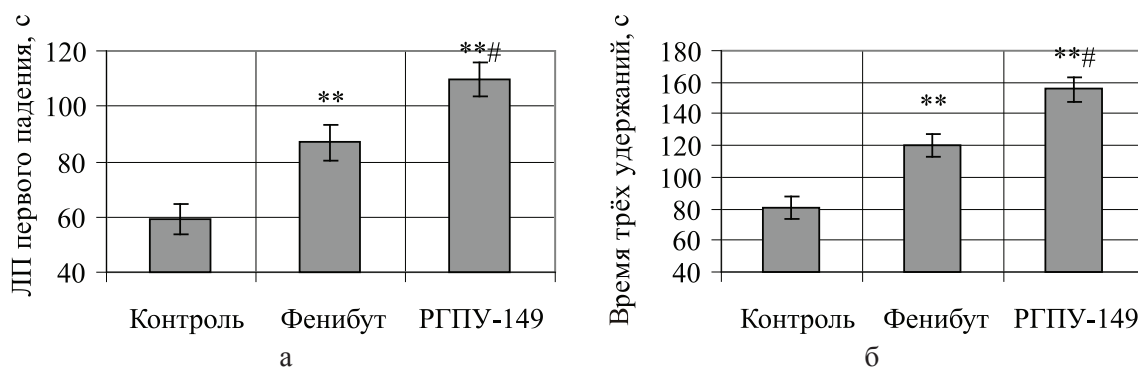


Рис. 2. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на статическую физическую работоспособность животных в тесте подвешивания на горизонтальной сетке ( $n = 7$ ): а – латентный период первого падения с сетки (сек.);

б – общее время удержания при 3-х кратном подвешивании в течение 3-х минут (с). Обозначения: ЛП – латентный период; \*\* –  $p < 0,01$  – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы животных; # –  $p < 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к показателю группы животных, получивших фенибут (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса)

### Список литературы

1. Багметова В.В., Бородкина Л.Е., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10–3. – С. 467–471.
2. Бакулин В.С., Макаров В.И. О термопротекторной эффективности парацетама, фенибута и обзидана при мышечной работе субмаксимальной мощности в условиях затрудненной теплоотдачи // *Вестник ВолГМУ*. – 2011. – №2 (38). – С. 23–27.
3. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева*. – 2-е изд. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – С. 308–320.
4. Епишина В.В. Сравнительное изучение психотропной активной гетероциклических производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2006. – 24 с.
5. Ковалев Д.Г., Бугаева Л.И., Озеров А.А. Изучение уровня безвредности нового производного аденина, проявляющего антидепрессивную активность при однократном введении в максимальных дозах // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2010. – №4. – С. 15–17.
6. Лиходеева В.А., Мандриков В.Б., Лушчик И.В., Чижиков А.М. // *Вестник ВолГМУ*. – 2007. – №4 (24). – С. 71–74.
7. Меркушенкова О.В., Епишина В.В., Тюренков И.Н. Изучение влияния нового гетероциклического производного ГАМК на физическую работоспособность, мышечный тонус и координацию движений у животных // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – №12. – С. 290–291.
8. Прыткова Е.Г., Сазонова И.М. Физическая работоспособность как ведущая составляющая здоровья человека // *Спортивная медицина*. – 2005. – №1. – С. 26–29.
9. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. // *Эксперим. и клинич. фармакология*. – 2011. – Т. 74, №2. – С. 3–7.
10. Тюренков И.Н., Меркушенкова О.В., Епишина В.В. Психофармакологические свойства новых производных ГАМК с гетероциклическим заместителем в  $\beta$ -положении // *Вестник ВолГМУ*. – 2008. – №4. – С. 83–86.
11. Тюренков И.Н., Волотова Е.В., Перфилова В.Н. Влияние фенибута, его солей и композиций с органическими кислотами на физическую работоспособность // *Вестник ВолГМУ*. – 2007. – №1 (21). – С. 61–64.
12. Kim S., Park J.H., Myung S.W., Lho D.S. // *Analyst*. – 1999. – Vol. 124, № 11. – P. 1559–1562.
13. Strano Rossi S., Abate M.G., Bragano M.C., Botre F. Use of stimulants and drugs of abuse in sport: the Italian experience // *Adicciones*. – 2009. – Vol. 21, № 3. – P. 239–242.

### References

1. Bagmetova V.V., Borodkina L.E., Tjurenkov I.N., Berestovickaja V.M., Vasil'eva O.S. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011, no 10–3, pp. 467–471.
2. Bakulin V. S., Makarov V.I. *Vestnik VolGGMU*, 2011, no №2 (38), pp. 23–27.
3. Voronina T.A., Ostrovskaja R.U. *Metodicheskie ukazaniya po izucheniju nootropnoj aktivnosti farmakologicheskikh veshstv. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshstv (Pod obw. red. R.U. Habrieva)*, 2-e izd., M.: OAO «Izdatel'stvo «Medicina», 2005, pp. 308–320.
4. Epishina V.V. *Sravnitel'noe izuchenie psihotropnoj aktivnoj geterociklicheskih proizvodnyh gamma-aminomasljanoj i glutaminovoj kislot: Avtoref. dis. kand. med. nauk*, Volgograd, 2006, 24 p.
5. Kovalev D.G., Bugaeva L.I., Ozerov A.A. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2010, no 4, pp. 15–17.
6. Lihodeeva V.A., Mandrikov V.B., Luwick I.V., Chizhikov A.M. *Vestnik VolGGMU*, 2007, no 4 (24), pp. 71–74.
7. Merkushechkova O.V., Epishina V.V., Tjurenkov I.N. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2007, no 12, pp. S. 290–291.
8. Prytkova E.G., Sazonova I.M. *Sportivna medicina*, 2005, no 1, pp. 26–29.
9. Tjurenkov I.N., Bagmetova V.V., Krivickaja A.N., Berestovickaja V.M., Vasil'eva O.S. *Jeksperim. i klinich. farmakologija*, 2011, V. 74, no , no 2, pp. 3–7.
10. Tjurenkov I.N., Merkushechkova O.V., Epishina V.V. *Vestnik VolGGMU*, 2008, no 4, pp. 83–86.
11. Tjurenkov I.N., Volotova E.V., Perfilova V.N. *Vestnik VolGGMU*, 2007, no 1 (21), pp. 61–64.
12. Kim S., Park J.H., Myung S.W., Lho D.S. *Analyst*, 1999, Vol. 124, no 11, pp. 1559–1562.
13. Strano Rossi S., Abate M.G., Bragano M.C., Botre F. *Adicciones*, 2009, Vol. 21, no 3, pp. 239–242.

### Рецензенты:

Спасов А.А., д.м.н., профессор, проректор по международным связям, зав. каф. фармакологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград;  
Бугаева Л.И., д.б.н., профессор, заместитель директора НИИ Фармакологии ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России, зав. лабораторией лекарственной безопасности, НИИ Фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 16.03.2012.