

УДК 615.214.31 + 616.82014.46-092.4

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФЕНИБУТА И ЕГО КОМПОЗИЦИЙ С ОРГАНИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ СУДОРОЖНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Багметова В.В., ¹Тюренков И.Н., ¹Бородкина Л.Е.,
²Берестовицкая В.М., ²Васильева О.С.

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: fibfuv@mail.ru;

²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
Санкт-Петербург, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Выполнено изучение нейропротекторных эффектов метилового эфира фенибута и его композиций с органическими карбоновыми кислотами – щавелевой, янтарной, никотиновой, яблочной, глутаминовой и лимонной – при судорожном повреждении головного мозга с использованием моделей первично-генерализованной эпилепсии: электроконвульсивный шок и максимальный электрошок. Метилловый эфир фенибута и его композиции с янтарной > лимонной > никотиновой кислотами оказывают выраженное нейропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие на моделях судорог, вызванных электрошоком: уменьшают постсудорожные нарушения локомоторного, исследовательского поведения и когнитивных функций, а также выраженность судорожного синдрома. Композиция мефебута с лимонной и, в большей степени, с янтарной кислотой превосходят по нейропротекторной активности исходное вещество, а также композиции с никотиновой, яблочной, щавелевой и глутаминовой кислотами.

Ключевые слова: фенибут, метилловый эфир фенибута, нейропротекторная активность, противосудорожное действие, ноотропные свойства, лекарственные композиции с карбоновыми кислотами.

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF METHYL ETHER OF FENIBUT AND ITS DERIVATIVES UNDER CORRECTION OF PSYCHONEUROLOGICAL MALFUNCTIONS CAUSED BY CONVULSIVE PATHOLOGY

¹Bagmetova V.V., ¹Tyurenkov I.N., ¹Borodkina L.E., ²Berestovitskaya V.M., ²Vasilyeva O.S.

¹Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: vlgmed@avtlg.ru;

²Russian state pedagogical university in the name of A.I. Gertsen,
Saint-Petersburg, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

There was accomplished the study of neuroprotective effects of methyl ether of fenibut and its compositions with organic carboxylic acids – oxalic, succinic, nicotinic, malic, glutamic and citric – in conditions of convulsive damage of brain assisted by the models of primarily generalized epilepsy: electroconvulsive shock and electric shock. Methyl ether of fenibut and its compositions with succinic > citric > nicotinic acids show apparent neuroprotective, nootropic and anticonvulsant effect on models of convulsions caused by electric shock: they reduce postconvulsive disorders of locomotor, exploratory behavior and cognitive functions as well as the intensity of convulsive disorder. The composition of mefebut with citric and, to a greater extent, with succinic acid, surpass the base substance and the compositions with nicotinic, malic, oxalic and glutamic acids, in neuroprotective activity.

Keywords: fenibut, methyl ether of fenibut, GABA derivatives, neuroprotective activity, anticonvulsant action, nootropic properties

Поиск эффективных и безопасных препаратов с нейропротекторным действием остается одной из приоритетных проблем современной нейропсихофармакологии [4, 6, 10, 14]. Внимание химиков и фармакологов привлекают естественные метаболиты нервной системы и их аналоги, обладающие высокой физиологической активностью и низкой токсичностью, способные стимулировать процессы нейропластичности, повышать функциональные резервы мозга, компенсировать патологические изменения, вызванные нейродеструкцией [4, 5, 6, 7, 10]. Особое место среди них занимает гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и ее производные, которые проявляют высокую нейропротекторную активность [4, 6, 11] – пикамилон [6], пирацетам [6, 11], фенибут

[2, 7, 8, 12], фенотропил [3, 11], баклофен [14] и др. Одним из путей повышения терапевтического потенциала известных препаратов является разработка их солей и композиций с органическими кислотами [2, 3, 6, 7, 8, 10, 12]. Фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета совместно с химиками Российского государственного педагогического университета (РГПУ) им. А.И. Герцена получен новый структурный аналог ГАМК – метилловый эфир фенибута (метилового эфира 4-амино-3-фенил-бутановой кислоты гидрохлорид, МЭФ, мефебут), обладающий выраженными ноотропными, нейропротекторными, противосудорожными, антигипертензивными и актопротекторными свойствами [1]. Учитывая то, что органи-

ческие метаболически активные кислоты потенцируют эффекты структурных аналогов ГАМК – фенибута, фенотропила и др. [2, 3, 8, 10, 12, 13] с целью возможного повышения терапевтического потенциала МЭФ разработаны его композиции с щавелевой, янтарной, никотиновой, яблочной, глутаминовой, лимонной кислотами.

Цель исследования: изучение нейропротекторных эффектов метилового эфира фенибута и его композиций с органическими кислотами при судорожной патологии.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах (200–240 г), содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом МЗ и СР РФ от 23.08.2010 № 708Н «Об утверждении правил лабораторной практики».

Для изучения нейропротекторной активности МЭФ и его композиций использовали модели первично-генерализованной эпилепсии:

1) модель электроконвульсивного шока (ЭКШ) (50 Гц, 20 мА, 0,5 с) [9]. Противосудорожное действие оценивали визуально по 5-балльной шкале [9]; нейропротекторное – по влиянию на психоневрологический статус животных, подвергшихся ЭКШ в тестах: «Открытое поле» (ОП) [9], «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ), «Экстраполяционно-избавления» (ТЭИ) [9]. Выработка рефлексов избегания в тестах УРПИ и ТЭИ проводилась за 24 часа до ЭКШ, проверка выработки рефлексов – за 2 часа до ЭКШ, проверка сохранности рефлексов – через 24 часа после ЭКШ. Тест ОП выполнялся непосредственно перед ЭКШ (через 30 минут после введения веществ) и в интервале 2–3 часа после.

2) модель максимального электрошока (МЭШ) (50 Гц, 150 мА, 0,2 с) [9]. Противосудорожный эффект МЭФ и его композиций оценивали по влиянию на длительность клонической и тонической фаз, а также общую продолжительность судорог [13]. О нейропротекторном действии судили по способности сокращать количество летальных исходов и продолжительность комы после МЭШ, а также время до восстановления у животных спонтанной двигательной активности после МЭШ.

Субстанция МЭФ и композиции МЭФ (в соотношении МЭФ:карбоновая кислота 1:1) получены на кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия). МЭФ и композиции вводились в 0,9% растворе NaCl однократно внутривенно за 30 мин до электрошока в эквивалентных количествах – в дозах, составляющих 1/10 от молекулярной массы: МЭФ – 23 мг/кг, композиции МЭФ: I (композиция МЭФ и щавелевой кислоты) – 32 мг/кг, II (композиция МЭФ и янтарной кислоты) – 35 мг/кг, III (композиция МЭФ и никотиновой кислоты) – 35 мг/кг, IV (композиция МЭФ и яблочной кислоты) – 36 мг/кг, V (композиция МЭФ и глутаминовой кислоты) – 38 мг/кг, VI (композиция МЭФ и лимонной кислоты) – 42 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Статистическая обработка результатов исследования: ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерии Ньюмена–Кейлса, χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

ЭКШ вызывал у животных группы контроль + ЭКШ развитие поведенческого дефицита, проявлявшегося в угнетении интегральных показателей общесоматического статуса – локомоторной (рис. 1,а) и исследовательской активности в ОП (рис. 1,б). У контрольных животных, подвергшихся ЭКШ, отмечался когнитивный дефицит: нарушение воспроизведения условных рефлексов в тестах УРПИ (уменьшение латентного периода (ЛП) первого захода в темный отсек) (рис. 1,в) и ТЭИ (увеличение ЛП подныривания) (рис. 1,г).

В ОП у животных, получавших композиции II > VI > III и МЭФ, отмечались статистически значимо более высокие двигательная и исследовательская активность (рис. 1,а, б), чем у контрольных крыс, перенесших ЭКШ, что можно расценивать как протективное влияние на общесоматический статус животных. Композиции II > VI > I, III и МЭФ уменьшали у животных явления когнитивного дефицита, вызванного ЭКШ – оказывали ноотропное действие: увеличивали ЛП первого захода в темный отсек в УРПИ и уменьшали ЛП подныривания в ТЭИ при воспроизведениях рефлексов после ЭКШ (рис. 1,в, г).

Перечисленные факты свидетельствуют о протективном влиянии МЭФ и его композиций I, III, VI и в большей степени II на психоневрологический и общесоматический статус животных, перенесших генерализованные клонические судороги.

Судороги, вызванные МЭШ, заканчивались развитием комы у животных, летальность в контрольной группе крыс составила 87,5%, у выживших животных данной группы длительное время после выхода из комы не отмечалось спонтанной двигательной активности. Композиции II > VI и в меньшей степени МЭФ уменьшали длительность комы, а также число летальных исходов и время до восстановления спонтанной двигательной активности у животных, что свидетельствует об их нейропротекторном действии (табл. 1).

Поскольку нейропротекторное действие веществ при судорожной патологии может быть связано с наличием у них способности подавлять судорожный приступ, то есть оказывать противосудорожное действие, далее выполнен анализ противосудорожной активности МЭФ и его композиций. Установлено, что МЭФ, его композиции VI, III и в большей степени II уменьшают интенсивность судорог, вызванных ЭКШ (рис. 2,а); длительность тонической (рис. 2,б) и кло-

нической (рис. 2,в) фаз, а также общую продолжительность МЭШ-индуцированных судорог (рис. 2,г) – оказывают противосудо-

рожное действие, которое, возможно, лежит в основе их нейропротекторного эффекта при судорожном синдроме.

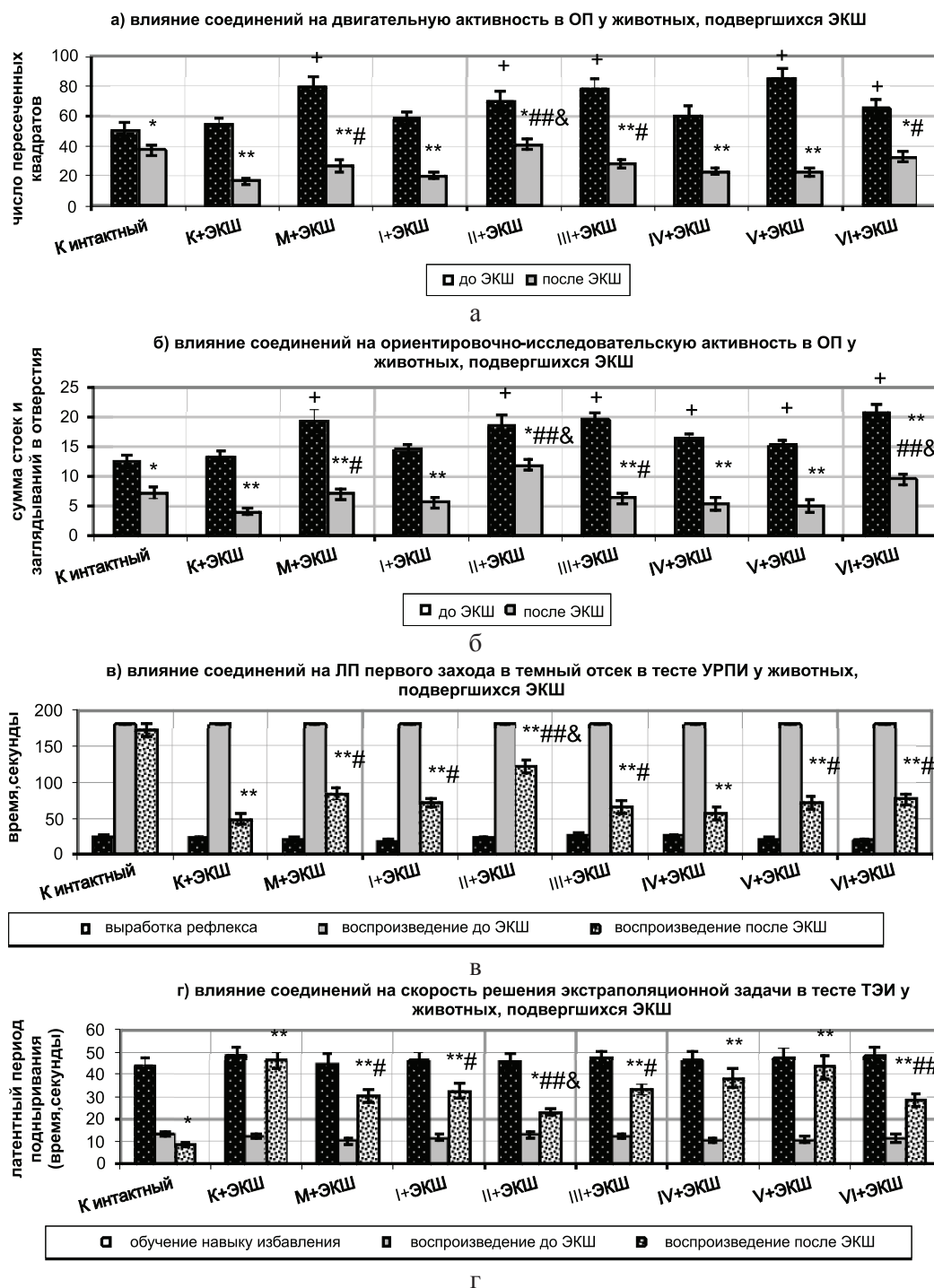


Рис. 1. Влияние метилового эфира фенибута и его композиций на психоневрологические нарушения у животных, подвергшихся ЭКШ.

Обозначения: K – контроль, M – мефебут; + – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой животных при тестировании до судорог; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – по сравнению со значением показателя аналогичной группы при тестировании до судорог; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – по сравнению с контрольной группой животных, подвергшихся ЭКШ (K + ЭКШ); & – $p < 0,05$ – по сравнению с группой животных, получавших мефебут (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

Влияние метилового эфира фенибута и его композиций на осложнения судорог, вызванных МЭШ и скорость восстановления двигательной активности у животных

Группы	Значения показателей (M ± m)		
	Длительность комы (время, с)	Количество летальных исходов в группе (%)	ЛП _{ВСДА} (время, с)
Контроль + МЭШ	679,24 ± 65,29	87,5%	1688,72 ± 123,02
Мефебут + МЭШ	532,17 ± 50,11*	50%**	1288,36 ± 103,25*
I + МЭШ	600,24 ± 63,72	75%	1412,38 ± 126,32
II + МЭШ	219,38 ± 20,14*#	25%**##	932,15 ± 90,53**#
III + МЭШ	487,38 ± 50,11*	75%	1453,21 ± 90,65
IV + МЭШ	596,15 ± 61,22	75%	1124,35 ± 98,32*
V + МЭШ	612,45 ± 63,24	87,5%	1179,34 ± 115,63*
VI + МЭШ	365,19 ± 34,50*#	37,5%**	1060,55 ± 94,14*

n = 8

Обозначения: ЛП_{ВСДА} – латентный период до восстановления спонтанной двигательной активности (секунды); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой животных; & – $p < 0,05$; && – $p < 0,01$ – по сравнению с группой животных, получавших мефебут (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса, χ^2).

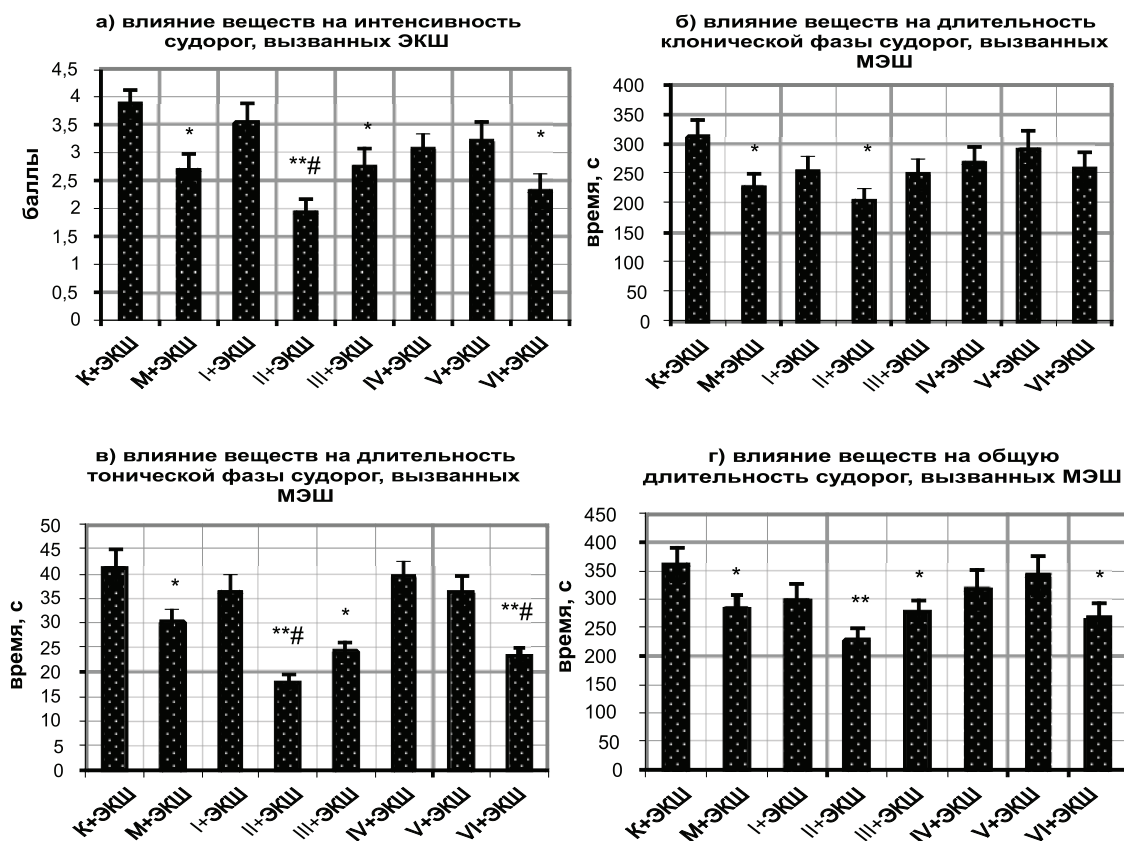


Рис. 2. Влияние метилового эфира фенибута и его композиций на выраженность у животных судорожного синдрома, индуцированного электрошоком.

Обозначения: К – контроль, М – мефебут; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой животных; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – по сравнению с группой животных, получавших мефебут (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

Заключение

Метилловый эфир фенибута (МЭФ) и его композиции с янтарной > лимонной > никотиновой кислотами оказывают нейропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие на моделях судорог, вызванных электрошоком: уменьшают постсудорожные нарушения локомоторного, исследовательского поведения, выраженность когнитивного дефицита и судорожного синдрома. Композиции VI (МЭФ и лимонная кислота) и в большей степени II (МЭФ и янтарная кислота) превосходят по нейропротекторной активности исходное вещество и композиции с никотиновой, яблочной, щавелевой и глутаминовой кислотами

Список литературы

1. Сравнительное экспериментальное изучение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его метилового эфира / В.В. Багметова, Л.Е. Бородкина, И.Н. Тюренков и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10 (3). – С. 467–471.
2. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам / В.В. Багметова, А.Н. Кривицкая, И.Н. Тюренков и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 4 (Ч.2). – С. 243–246.
3. Бородкина Л.Е., Багметова В.В., Тюренков И.Н. Сравнительное изучение нейропротекторного и противосудорожного действия циклических аналогов ГАМК пирacetам, фенотропила, фепирона и его композиций с органическими кислотами // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2012. – № 8. – С. 14–20.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44–58.
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 (36). – С. 15–17.
6. Мирзоян Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Т. 66, № 2. – С. 53–56.
7. Перфилова В.Н., Островский О.В., Веровский В.Е. и др. Влияние цитрокарда на функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при хронической алкогольной интоксикации // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2007. – Т. 143, № 3. – С. 312–314.
8. Влияние новых солей фенибута на физическое и психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом / В.Н. Перфилова, Л.Б. Иванова, В.И. Карамышева, Д.Д. Бородин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 18–20.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
10. Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Воронков А.В. Нейропротекторное действие новых толильных производных ГАМК при судорожном повреждении мозга // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2004. – № 11. – С. 24–26.
11. Тюренков И.Н., Багметов М.Н., Епишина В.В. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирacetам в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 70, № 2. – С. 24–29.
12. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Кривицкая А.Н. и др. Спектр психотропного действия некоторых солей и комбинаций фенибута с органическими кислотами // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2011. – Т. 74, № 2. – С. 3–7.
13. Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Багметова В.В. Функциональные аспекты нейропротекторного действия новых солей и композиций баклофена при судорожном синдроме, вызванном электрошоком // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – Т. 153, № 5. – С. 667–670.
14. Яснецов В.В. Сравнительное исследование нейропротекторного действия некоторых ноотропных веществ у крыс // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2007. – № 4. – С. 46–48.

References

1. Bagmetova V.V., Borodkina L.E., Tyurenkov I.N. et al. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011, no. 10 (3), pp. 467–471.
2. Bagmetova V.V., Krivitskaja A.N., Tyurenkov I.N. et al. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, no. (2), pp. 243–246.
3. Borodkina L.E., Bagmetova V.V., Tyurenkov I.N., *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2007, Vol. 70, no. 4, pp. 44–58.
4. Voronina T.A., Seredenin S.B. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2007, Vol. 70, no. 4, pp. 44–58.
5. Kovalev D.G., Bugaeva L.I., Ozerov A.A. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2010, no. 4 (36), pp. 15–17.
6. Mirzoyan R.S., *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2003, Vol. 66, no. 2, pp. 53–56.
7. Perfilova V.N., Ostrovskij O.V., Verovskij V.E. et al. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2007, Vol. 143, no. 3, pp. 312–314.
8. Perfilova V.N., Ivanova L.B., Karamysheva V.I., Borodin D.D., *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2012, Vol. 75, no. 3, pp. 18–20.
9. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv* (Pod red. R.U. Habrieva). M.: ОАО «Izdatel'stvo «Medicina», 2005, 832 p.
10. Tyurenkov I.N., Borodkina L.E., Voronkov A.V., *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2004, no. 11, pp. 24–26.
11. Tyurenkov I.N., Bagmetov M.N., Epishina V.V., *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2007, Vol. 70, no. 2, pp. 24–29.
12. Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V., Krivitskaja A.N. et al. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2011, Vol. 74, no. 2, pp. 3–7.
13. Tyurenkov I.N., Borodkina L.E., Bagmetova V.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2012, Vol. 153, no. 5, pp. 667–670.
14. Jasnetcov V.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2007, no. 4, pp. 46–48.

Рецензенты:

Перфилова В.Н., д.б.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистых средств, НИИ фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград;

Бугаева Л.И., д.б.н., профессор, заместитель директора НИИ Фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. лабораторией лекарственной безопасности, НИИ фармакологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 14.02.2013.