

УДК 547.466.6 + 616.82.014.46-092.4

## СРАВНЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО – ГИДРОХЛОРИДА БЕТА-ФЕНИЛГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГЛУТАРОНА)

<sup>1</sup>Тюренков И.Н., <sup>1</sup>Багметова В.В., <sup>1</sup>Чернышева Ю.В., <sup>1</sup>Меркушенкова О.В.,  
<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

Выполнено сравнительное изучение психотропных свойств глутаминовой кислоты и ее нового производного – гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты с лабораторным шифром РГПУ-135 (глутарон, нейроглутамин) на аутбредных крысах-самцах с использованием тестов «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Тест Порсолта», «Условная реакция пассивного избегания», методов статистического анализа: ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерии Ньюмена–Кейлса, хи-квадрат. Установлено, что глутаминовая кислота и ее новое производное – гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты – обладают психотропным действием различного спектра. Оба вещества в равной степени проявляют активирующее действие, а также ноотропные свойства, по выраженности которых глутаминовая кислота статистически значимо уступает своему новому производному. Гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты проявляет выраженную анксиолитическую и антидепрессивную активность в отличие от глутаминовой кислоты, которая умеренно повышает тревожность и не оказывает явного влияния на депрессивное поведение животных.

**Ключевые слова:** глутаминовая кислота, производные глутаминовой кислоты, гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты, психотропные свойства

## THE COMPARISON OF PSYCHOTROPIC PROPERTIES OF GLUTAMIC ACID AND ITS NEW DERIVATIVE – HYDROCHLORIDE OF BETA-PHENYLGLUTAMIC ACID (GLUTARONE)

<sup>1</sup>Tyurenkov I.N., <sup>1</sup>Bagmetova V.V., <sup>1</sup>Chernysheva Yu.V., <sup>1</sup>Merkushenkova O.V.,  
<sup>2</sup>Berestovitskaya V.M., <sup>2</sup>Vasilyeva O.S.

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: vlgmed@avtlg.ru;

<sup>2</sup>Russian State Pedagogical University in the name of A.I. Gertsen,  
Saint-Petersburg, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

A comparative study of the psychotropic properties of glutamic acid and its new derivative hydrochloride acid β-phenylglutaminovoy with laboratory codes WPC-135 (glutaron, neyroglutamin) on outbred male rats using test «open field», «elevated plus maze», «test Porsolta» «conventional passive avoidance» of statistical analysis: rank univariate analysis by Kruskal-Wallis test, the criteria for the Newman-Keuls, chi-square test. Found that glutamic acid and its new derivative of β-phenylglutaminovoy hydrochloride acid have psychotropic effects of different spectrum. Both substances are equally show an activating effect, and nootropic properties, according to which the glutamic acid significantly inferior to its new derivative. Hydrochloride acid β-phenylglutaminovoy exhibits anxiolytic and antidepressant activity in contrast to glutamic acid, which is a moderately increased anxiety and has no apparent effect on the depressive behavior of animals.

**Keywords:** glutamic acid, derivatives of glutamic acid, hydrochloride of β-phenylglutamic acid, psychotropic properties

Глутаминовая кислота – основной возбуждающий нейромедиатор центральной нервной системы, участвует в регуляции высших интегративных функций мозга, условно-рефлекторной деятельности, эмоций, болевой чувствительности, мышечных сокращений и др. [5]. На основе глутаматергических веществ созданы препараты с анальгетическим (кетамин), ноотропным (мемантин), противосудорожным (ламотриджин) действием и др. [5, 6]. Фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета показана перспективность поиска нейрпсихотропных веществ в ряду производных глутаминовой

кислоты [1, 4, 5, 6, 8], совместно с химиками Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия) разработано новое производное глутаминовой кислоты – гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты с лабораторным шифром РГПУ-135 (глутарон, нейроглутамин), обладающее широким спектром психотропного действия [6, 8] в сочетании с низкой токсичностью [3].

**Цель исследования** – сравнение психотропных свойств глутаминовой кислоты и ее нового производного – гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты.

## Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на белых аутбредных крысах-самцах (180–200 г), содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследование проведено в соответствии с Приказом МЗ и СР РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики», ГОСТ Р-53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Влияние глутаминовой кислоты (L-глутаминовая кислота, Panreac (Barcelona, España)) и ее нового производного с лабораторным шифром РГПУ-135 (субстанция синтезирована на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена) на спонтанное поведение и тревожность животных оценивали в тесте «Открытое поле» (ОП) [7]. Для изучения анксиолитической активности веществ использовали тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [7]; для изучения антидепрессивного действия – тест принудительного неизбежного плавания по Порсолту [7]. Ноотропное действие веществ изучали в тесте «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) [7] с проверкой со-

хранности рефлекса через 24 часа, 14 и 30 суток после обучения [2]. Вещество РГПУ-135 и глутаминовую кислоту вводили животным в 2%-ной крахмальной слизи однократно интрагастрально за 1 час до выполнения тестов (в тесте УРПИ за 1 час до обучения) в терапевтически эффективных дозах – 26 мг/кг [8] и 200 мг/кг [5] соответственно. Контрольные животные получали 2%-ю крахмальную слизь в эквивалентном объеме. Статистическая обработка результатов: ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерии Ньюмена–Кейлса, хи-квадрат.

## Результаты исследования и их обсуждение

В тесте «Открытое поле» вещество РГПУ-135 и глутаминовая кислота статистически значимо увеличивали у животных спонтанную двигательную (число пересеченных квадратов) (рис. 1,а) и исследовательскую активность (сумма стоек и заглядываний в отверстия) (рис. 1,б), что свидетельствует об их активирующем действии.

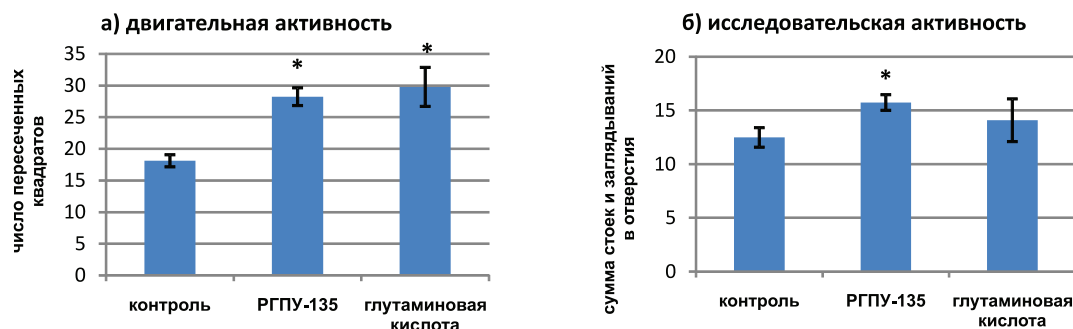


Рис. 1. Влияние глутаминовой кислоты и соединения РГПУ-135 на спонтанное поведение животных в тесте «Открытое поле» ( $n = 8$ ). Обозначения: \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных Контроль (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

В данном тесте гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты также проявил анксиолитический эффект: статистически значимо уменьшал число актов кратковременного (или abortированного, длительностью менее 2 с) «тревожного» груминга и количество фекальных болюсов (вегетативные проявления тревоги) у животных (рис. 2,а), а также увеличивал количество заходов в центральную зону (рис. 2,б). Помимо этого под влиянием вещества РГПУ-135 у животных статистически значимо уменьшалось число пристеночных стоек (с опорой на борт установки ОП), характеризующих ориентировочную реакцию настороженности и тревоги, а также увеличивалось количество свободных стоек (без опоры на борт установки) (рис. 2,в), характеризующих спокойное исследовательское поведение.

Последние эффекты соединения РГПУ-135 также указывают на наличие у него анксиолитической активности. Глутаминовая

кислота не оказывала влияния на вегетативные проявления тревожности (количество фекальных болюсов), на число посещений центра «открытого поля», но статистически значимо увеличивала количество актов abortированного груминга у животных, что может свидетельствовать об умеренном повышении тревожности на фоне активирующего действия данного вещества.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» соединение РГПУ-135 статистически значимо увеличивало время пребывания животных в открытых рукавах (рис. 3,а), число заходов в них (рис. 3,б), количество свешиваний с открытых рукавов (рис. 3,в). Все это говорит о способности данного соединения подавлять у крыс (норных грызунов) чувство тревоги, естественного страха перед открытым пространством и падением с высоты и оказывать, таким образом, анксиолитическое действие. Глутаминовая кислота вызывала у животных статистически значимое увеличение количества заходов в от-

крытые рукава, не влияя при этом на время пребывания в них и количество свешиваний с них. Оба изучаемых вещества увеличивали суммарную локомоторную активность у животных – число переходов между рукавами (рис. 3,г). Данный эффект веществ в условиях ситуативной тревожности в «Приподнятом крестообразном лабиринте» может быть результатом активации исследовательского поведения вследствие подавления тревоги,

что для вещества РГПУ-135 подтверждается данными о его способности подавлять страх животных перед открытыми рукавами. Глутаминовая кислота в отличие от своего производного статистически значимо увеличивала лишь локомоторную составляющую поведенческой активности животных в лабиринте, что говорит в пользу наличия у нее преимущественно активирующего, но не анксиолитического действия.

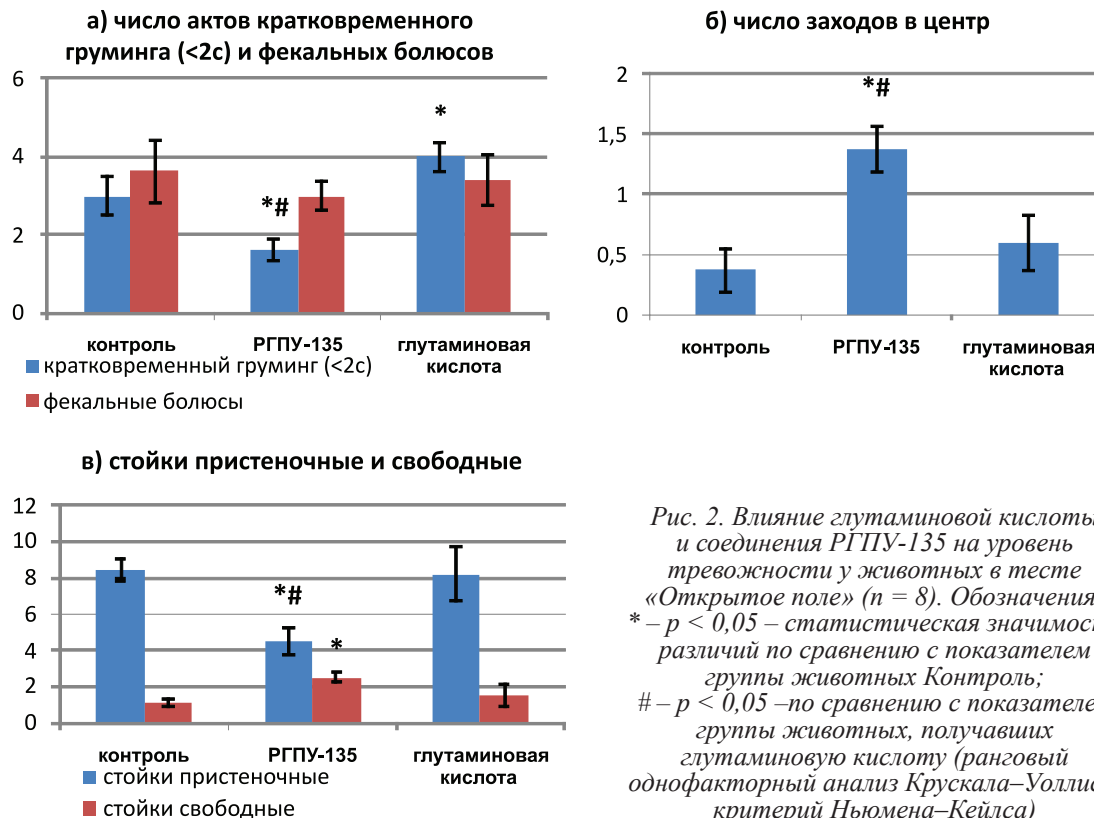


Рис. 2. Влияние глутаминовой кислоты и соединения РГПУ-135 на уровень тревожности у животных в тесте «Открытое поле» (n = 8). Обозначения: \* – p < 0,05 – статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных Контроль; # – p < 0,05 – по сравнению с показателем группы животных, получавших глутаминовую кислоту (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

В тесте Порсолта вещество РГПУ-135 и глутаминовая кислота статистически значимо увеличивали количество прыжков (рис. 4,а) и длительность активного плавания (рис. 4,б) у животных, то есть стимулировали активное поведение избегания стресс-ситуации что может быть следствием их антидепрессивного и/или активирующего действия. Помимо этого соединение РГПУ-135 статистически значимо увеличивало латентный период (рис. 4,в) и уменьшало длительность иммобилизации (рис. 4,г) – препятствовало развитию поведения отчаяния (одного из основных клинических проявлений депрессии) что свидетельствует о наличии у него антидепрессивного действия. Глутаминовая кисло-

та не влияла на данные показатели, в связи с чем можно предположить, что ее стимулирующее влияние на активное поведение избегания аверсивной ситуации обусловлено преимущественно неспецифическим активирующим действием.

В тесте «Условная реакция пассивного избегания» (таблица) глутаминовая кислота и в большей степени вещество РГПУ-135 улучшали закрепление условного рефлекса у животных и проявляли ноотропное действие: уменьшали латентный период первого захода в темный отсек, количество заходов в него и число животных в группе, зашедших в темный отсек при воспроизведениях рефлекса (статистически значимо через 14 и 30 суток после обучения).

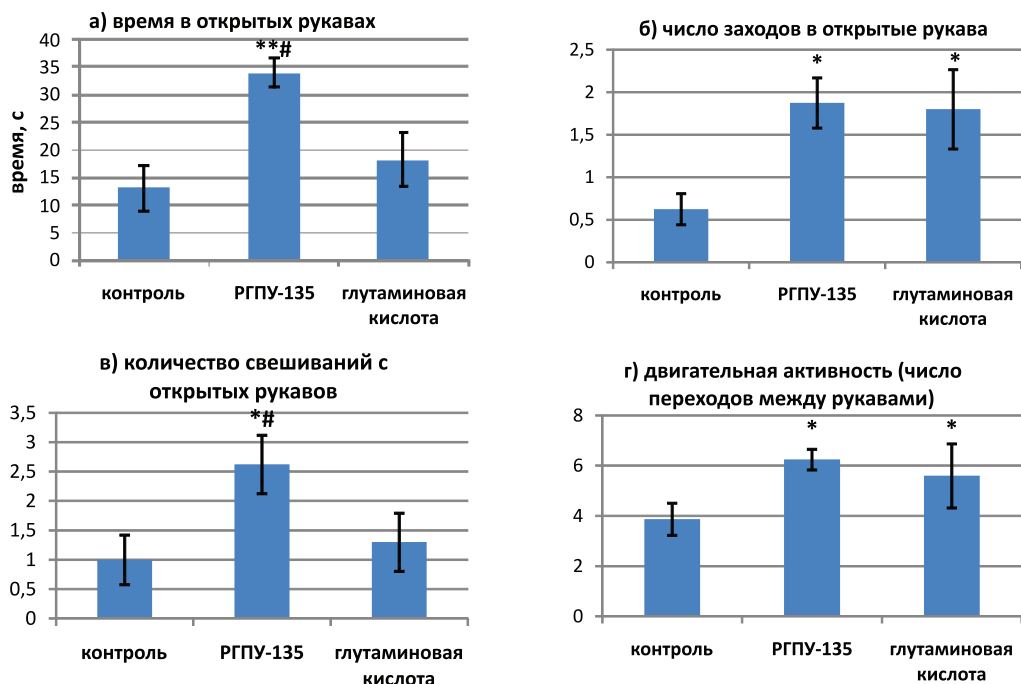


Рис. 3. Влияние глутаминовой кислоты и соединения РГПУ-135 на эмоциогенное поведение животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ( $n = 8$ ).  
 Обозначения: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных Контроль; # –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателем группы животных, получавших глутаминовую кислоту (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

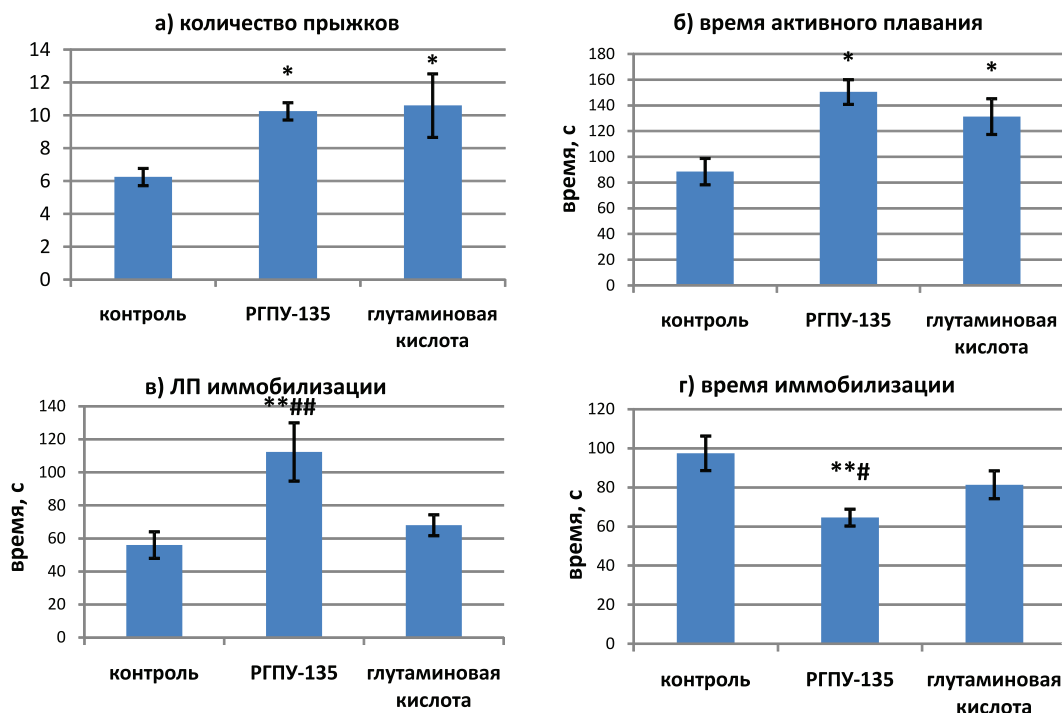


Рис. 4. Влияние глутаминовой кислоты и соединения РГПУ-135 на депрессивное поведение животных в тесте принудительного неизбежного плавания по Порсолту ( $n = 8$ ).  
 Обозначения: ЛП – латентный период; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных Контроль; # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$  – статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных, получавших глутаминовую кислоту (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

Влияние глутаминовой кислоты и соединения РГПУ-135 на когнитивные функции животных в тесте «Условная реакция пассивного избегания»

Изучаемые показатели	Контроль	РГПУ-135	Глутаминовая кислота
<i>Обучение</i>			
ЛП первого захода в ТО	48 ± 4,84	65,38 ± 4,52	36,3 ± 16,48
Количество заходов	1,13 ± 0,13	1,13 ± 0,13	1,1 ± 0,1
Процент животных, зашедших в ТО из общего числа животных в группе	100%	100%	100%
<i>Воспроизведение через 24 часа</i>			
ЛП первого захода в ТО	165,38 ± 14,63	176,0 ± 4,82	174,7 ± 5,3
Количество заходов	0,13 ± 0,13	0,13 ± 0,13	0,13 ± 0,13
Процент животных, зашедших в ТО из общего числа животных в группе	12,5%	12,5%	12,5%
<i>Воспроизведение через 14 суток</i>			
ЛП первого захода в ТО	128,38 ± 24,29	180,0 ± 0,00*	179,7 ± 0,21*
Количество заходов	0,37 ± 0,18	0,13 ± 0,13*	0,13 ± 0,13*
Процент животных, зашедших в ТО из общего числа животных в группе	50%	12,5%**	12,5%**
<i>Воспроизведение через 30 суток</i>			
ЛП первого захода в ТО	94,63 ± 25,11	163,13 ± 15,10*	147,4 ± 13,76
Количество заходов	1 ± 0,26	0,25 ± 0,16**#	0,5 ± 0,18*
Процент животных, зашедших в ТО из общего числа животных в группе	75%	25%**#	50%*
<i>n</i> = 8			

Обозначения: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных Контроль (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса, критерий хи-квадрат)

**Заключение**

Глутаминовая кислота и ее новое производное обладают разным спектром психотропного действия. Оба вещества в равной степени проявляют активирующее действие, а также ноотропные свойства, по выраженности которых глутаминовая кислота статистически значимо уступает соединению РГПУ-135. Гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты проявляет выраженную анксиолитическую и антидепрессивную активность в отличие от глутаминовой кислоты, которая умеренно повышает тревожность и не оказывает явного влияния на депрессивное поведение животных.

**Список литературы**

1. Изучение нейropsychофармакологических эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова, М.Н. Багметов, И.Н. Тюренков

и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 54–59.

2. Экспериментальное сравнение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его соли с янтарной кислотой / В.В. Багметова, А.Н. Кривицкая, И.Н. Тюренков и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 53–55.

3. Изучение острой токсичности гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты при однократном внутривенном введении / Л.И. Бугаева, И.Н. Тюренков, В.В. Багметова и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3 (43). – С. 30–33.

4. Епишина В.В. Сравнительное изучение психотропной активности гетероциклических производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2006. – 24 с.

5. Петров В.И., Онищенко Н.В. Современные направления исследований и клинического применения глутаматергических средств // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т.65, № 4. – С. 66–70.

6. Средство, обладающее антидепрессантным, анксиолитическим, нейропротекторным и иммуностимулирующим действием / Петров В.И., Тюренков И.Н., Багметова В.В. и др. // Патент РФ № 2429834, заявл. 23.07.2010, опубл. 27.09.2011. – Бюл. 27. – 2011.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

8. Гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) в коррекции депрессивных и тревожных состояний / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, Ю.В. Чернышева и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2012. – № 3 (43). – С. 21–24.

*jroprotektornym i immunostimulirujushhim dejstviem*, Patent RF № 2429834, zjavl. 23.07.2010, opubl. 27.09.2011, Bjul. 27, 2011.

7. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv* (Pod red. R.U. Habrieva). М.: ОАО «Izdatel'stvo «Medicina», 2005, 832 p.

8. Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V., Chernysheva Yu.V. et al., *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2012, no. 3 (43), pp. 21–24.

### References

1. Bagmetova V.V., Bagmetov M.N., Tyurenkov I.N. et al., *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*, 2012, Vol. 10, no. 1, pp. 54–59.

2. Bagmetova V.V., Krivitskaya A.N., Tyurenkov I.N. et al., *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*, 2012, no 4, pp. 53–55.

3. Bugaeva L.I., Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V. et al., *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2012, no. 3 (43), pp. 30–33.

4. Epishina V.V. *Sravnitel'noe izuchenie psihotropnoj aktivnosti geterociklicheskih proizvodnykh gamma-aminomasljanoy i glutamino-voj kislot*, avtoref. dis. kand. med. nauk, Volgograd, 2006, 24 p.

5. Petrov V.I., Onishenko N.V., *Jeksperim. i klinich. Farmakologija*, 2002, Vol. 65, no. 4, pp. 66–70.

6. Petrov V.I., Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V. et al., *Sredstvo, obladajushhee antidepressantnym, anksioliticheskim, ne-*

### 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 8.02.2013.