

УДК 615:547.466.6:616-092.4

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ГИДРОХЛОРИДА БЕТА-ФЕНИЛГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ (РГПУ-135, НЕЙРОГЛУТАМА) НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

**Багметова В.В., Чернышева Ю.В.**

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, e-mail: fibfuv@mail.ru*

Проведено сравнительное изучение влияния L-глутаминовой кислоты и гидрохлорида бета-фенилглутаминовой кислоты с лабораторным шифром РГПУ-135 (нейроглутам) на физическую работоспособность животных. Установлено, что L-глутаминовая кислота умеренно снижает физическую работоспособность животных при форсированном плавании с грузом и не влияет на нее в тестах «RotaRod» и «подвешивания на горизонтальной сетке». Соединение РГПУ-135 (26 мг/кг), в отличие от L-глутаминовой кислоты (200 мг/кг), повышает физическую работоспособность животных при форсированных физических нагрузках динамического характера: в тесте «неизбегаемого принудительного плавания с грузом» – увеличивает время плавания до утомления, в тесте удержания на вращающемся барабане «RotaRod» – увеличивает латентный период первого падения, время удержания и пройденную дистанцию, а также при нагрузках статического характера: в тесте «подвешивания на горизонтальной сетке» увеличивает время удержания на сетке.

**Ключевые слова:** глутаминовая кислота, производные глутаминовой кислоты, гидрохлорид бета-фенилглутаминовой кислоты, физическая работоспособность, физическая нагрузка

## THE COMPARATIVE STUDY OF THE INFLUENCE OF GLUTAMIC ACID AND THE HYDROCHLORIDE OF BETA-PHENYLGLUTAMIC ACID (RGPU-135, NEUROGLUTAME) ON THE EXERCISE PERFORMANCE OF ANIMALS

**Bagmetova V.V., Chernysheva Y.V.**

*SBEI of HPE «Volgograd State Medical University of the Public Health Ministry of Russia», Volgograd, e-mail: fibfuv@mail.ru*

There was carried out a comparative study of the influence of L-glutamic acid and the hydrochloride of beta-phenylglutamic acid with the laboratory code number of RGPU-135 (neuroglutame) on the exercise performance of animals. It was ascertained that L-glutamic acid moderately reduces the exercise performance of animals at forced swimming with load and doesn't influence it in the tests of «RotaRod» and «suspension on horizontal net». The RGPU-135 compound (26 mg/kg), in contrast with L-glutamic acid (200 mg/kg), increases exercise performance of animals at forced physical loads of the dynamic character: in the test of «inescapable forced swimming with load» it increases the time of swimming until fatigue, in the test of staying on the rotating drum «RotaRod» – increases the latent period of the first fall, the time of staying and the passed distance, as well as at loads of static character: in the test of «suspension on horizontal net» it increases the time of staying on the net.

**Keywords:** glutamic acid, glutamic acid derivatives, hydrochloride of beta-phenylglutamic acid, exercise performance, physical load

В настоящее время различные компоненты глутаматергической системы рассматриваются как перспективные мишени для поиска и разработки фармакологических средств [8]. В медицинской практике применяются антагонисты NMDA-рецепторов: мемантин, ламотриджин, нооклерин [8], ведется поиск модуляторов AMPA-рецепторов – ампакинов – потенциальных нейропротекторных и ноотропных средств [14]; модуляторов канинатов рецепторов – перспективных для лечения нейродегенеративной патологии и боли [12, 13]. Кроме того, в качестве фармакологических мишеней рассматриваются метаболитные рецепторы глутамата, на основе лигандов которых разрабатываются средства, обладающие нейропротекторными, стресспротекторными, ноотропными, анксиолитическими, антидепрессивными, антипсихотическими, антиконвульсивными свойствами [2]. Фармакологами Волгоградского

государственного медицинского университета совместно с химиками Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия) разработано производное глутаминовой кислоты – гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты с лабораторным шифром РГПУ-135 (нейроглутам), обладающее широким спектром психотропных эффектов: антидепрессантной, анксиолитической, нейропротекторной активностью [4, 6, 10, 11] в сочетании с низкой токсичностью [5]. Необходимо отметить, что многие известные антидепрессанты и анксиолитики негативно влияют на физическую работоспособность пациентов, что ухудшает качество их жизни и способность выполнять социальные функции [7]. В связи с этим актуальным представлялось изучить влияние гидрохлорида бета-фенилглутаминовой кислоты на физическую работоспособность животных.

**Цель настоящего исследования** – сравнительное изучение влияния глутаминовой кислоты и гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, нейроглутама) на физическую работоспособность животных.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на аутбредных мышках самцах (20–24 г.) и крысах самцах (180–200 г) 3,5–4-месячного возраста, 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». Работа одобрена Региональным независимым этическим комитетом (ГУ «Волгоградский медицинский научный центр»): протокол № 140-2011 от 11.06.2011 г. Для изучения влияния гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты на физическую работоспособность животных использовали модели форсированной динамической физической нагрузки – тест «принудительного неизбежного плавания с грузом» (масса груза составляла 15% от массы тела животного) [3, 9] и тест удержания на вращающемся барабане «RotaRod» (ООО «Нейроботикс») [9]; модель форсированной статической физической нагрузки – тест «подвешивания на горизонтальной сетке» [3, 9]. Тест «принудительное неизбежное плавание с грузом» выполняли на мышках, тесты «RotaRod» и «подвешивания на горизонтальной сетке» – на крысах. Субстанция гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты получена на кафедре органической химии Российского педагогического университета (Санкт-Петербург, Россия). Эффекты гидрохлорида бета-фенилглутаминовой кислоты сравнивали с эффектами глутаминовой кис-

лоты (L-глутаминовая кислота, Panreac (Barcelona, España)). Соединение РГПУ-135 и глутаминовую кислоту вводили животным однократно внутривенно (через зонд) за 60 минут до выполнения тестов в экспериментально доказанных терапевтически эффективных дозах – 26 мг/кг [4] и 200 мг/кг [11] соответственно. Вещества растворяли в 2%-й крахмальной слизи, рабочие растворы готовились ex tempore. Контрольные животные получали 2%-ю крахмальную слизь в эквивалентном объеме. Статистическая обработка результатов исследования: пакет программ Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США), ранговый однофакторный анализ Краскела–Уоллиса, апостериорный критерий Ньюмена–Кейлса.

### Результаты исследования и их обсуждение

На модели форсированной динамической физической нагрузки в тесте «принудительного неизбежного плавания с грузом» введение животным глутаминовой кислоты сопровождалось статистически значимым уменьшением времени плавания до «полного утомления» (ситуация, когда животное, погрузившись под воду, не может самостоятельно выплыть в течение 5 секунд) (рис. 1). Следует отметить, что в данном тесте животные, получавшие глутаминовую кислоту, проявляли большую локомоторную активность, чем контрольные, а также получавшие соединение РГПУ-135 и, вероятно, вследствие этого быстрее утомлялись. Соединение РГПУ-135 статистически значимо увеличивало время плавания животных – повышало физическую работоспособность.

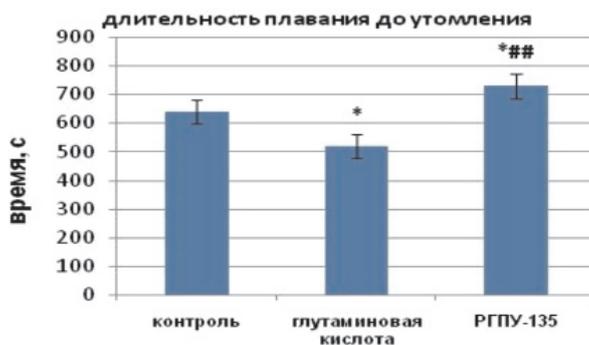


Рис. 1. Влияние глутаминовой кислоты и гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты (соединения РГПУ-135, нейроглутама) на физическую работоспособность животных в тесте «принудительного неизбежного плавания с грузом» (n = 8).

Обозначения: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателем группы животных «Контроль»; ## –  $p < 0,01$  – по сравнению с показателем группы животных, получавших глутаминовую кислоту (ранговый однофакторный анализ Краскела–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

В условиях форсированной динамической нагрузки в тесте «RotaRod» глутаминовая кислота не оказывала статистически значимого влияния на время удержания на вращающемся барабане и пройденную дистанцию, но проявляла тенденцию к их повышению. Гидрохлорид бета-фенилглута-

миновой кислоты статистически значимо увеличивал латентный период (ЛП) первого падения с вращающегося барабана, суммарное время удержания на нем и пройденную дистанцию, что также свидетельствует о его способности повышать физическую работоспособность животных.

Влияние глутаминовой кислоты и гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты (соединения РГПУ-135, нейроглутама) на физическую работоспособность животных в тесте «RotaRod»

Регистрируемые показатели, М ± m	Группы животных (n = 8)		
	Контроль	Глутаминовая кислота	РГПУ-135
ЛП первого падения, с	32,25 ± 6,73	38,88 ± 8,04	44,38 ± 5,51*
Время удержания на вращающемся барабане, с	94,38 ± 14,34	118,25 ± 18,31	139,38 ± 19,48*
Пройденная дистанция, см	207,63 ± 31,54	260,15 ± 40,28	306,63 ± 42,86*

Обозначения: ЛП – латентный период; \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателем группы животных Контроль (ранговый однофакторный анализ Краскела–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса).

При моделировании форсированной статической физической нагрузки глутаминовая кислота не оказывала статистически значимого влияния на показатели теста «подвешивания на горизонтальной сетке» (рис. 2). Со-

единение РГПУ-135, напротив, повышало физическую выносливость у животных в данном тесте – увеличивало суммарное время удержания на горизонтальной сетке. Эффект РГПУ-135 был статистически значимым.

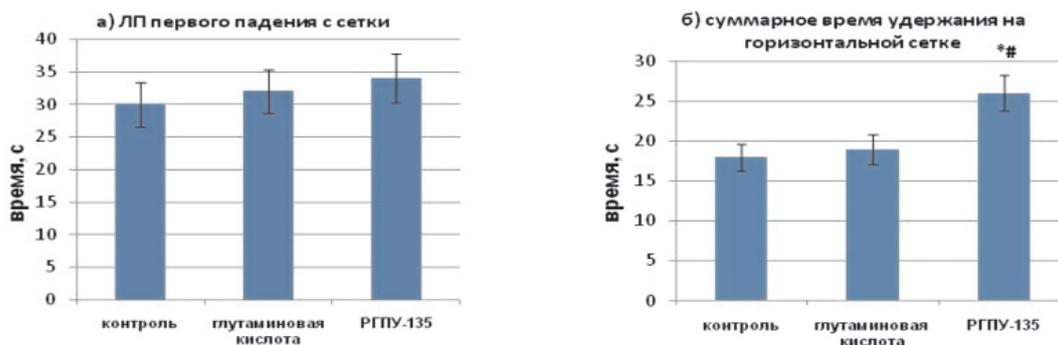


Рис. 2. Влияние глутаминовой кислоты и гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты (соединения РГПУ-135, нейроглутама) на физическую работоспособность животных в тесте «подвешивания на горизонтальной сетке» (n = 8).

Обозначения: ЛП – латентный период; \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателем группы животных «Контроль»; # –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателем группы животных, получавших глутаминовую кислоту (ранговый однофакторный анализ Краскела–Уоллиса, критерий Ньюмена–Кейлса)

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о способности соединения РГПУ-135 стимулировать физическую работоспособность животных при форсированных нагрузках как динамического, так и статического характера, что отличает его от собственно глутаминовой кислоты, которая не влияла на большинство рассмотренных показателей и уменьшала продолжительность плавания до «полного» утомления. Эти факты указывают на то, что введение в структуру глутаминовой кислоты фенильного радикала – в бета-положение по углеродному атому – привело к получению соединения с другим спектром фармакологического действия. Так, способность стимулировать локомоторное поведение – показатель физической активности – выявлена как у глутаминовой кислоты [11], так и у изученного в данной работе ее производного [11], однако положительное влияние на физическую выносливость при форсиро-

ванных нагрузках оказывал только гидрохлорид бета-фенилглутаминовой кислоты, что может быть результатом различия механизмов действия у данного соединения и глутаминовой кислоты. Известно, что многие антидепрессанты и анксиолитики негативно влияют на физическую работоспособность пациентов [1, 7]. В связи с этим способность соединения РГПУ-135 повышать физическую работоспособность можно рассматривать как положительный сопутствующий эффект, расширяющий возможности клинического применения потенциального средства с антидепрессантным, анксиолитическим и нейропротекторным действием [10], которое разрабатывается на его основе.

Важно отметить, что использованные в настоящем исследовании тесты «RotaRod» и «подвешивания на горизонтальной сетке» позволяют также косвенно оценить влияние веществ на координацию движений и мышечный тонус у животных.

Полученные данные об отсутствии влияния на регистрируемые в данных тестах показатели у глутаминовой кислоты и о способности повышать работоспособность животных у соединения РГПУ-135 говорят о том, что изученные вещества не оказывают негативного воздействия на координацию движений и тонус мышц. Данный факт также выгодно отличает соединение РГПУ-135 от многих применяемых антидепрессантов, одним из частых побочных эффектов которых являются экстрапирамидные нарушения [7], а также анксиолитиков, в ряде случаев уже в терапевтических дозах вызывающих снижение мышечного тонуса [1].

### Заключение

Глутаминовая кислота умеренно снижает физическую работоспособность животных при форсированном плавании и не влияет на нее в тестах «RotaRod» и «подвешивания на горизонтальной сетке». Гидрохлорид бета-фенилглутаминовой кислоты с лабораторным шифром РГПУ-135 (нейроглутам) в отличие от L-глутаминовой кислоты повышает физическую работоспособность животных при форсированных физических нагрузках как динамического характера в тесте «неизбегаемого принудительного плавания с грузом» и тесте удержания на вращающемся барабане «RotaRod», так и статического характера в тесте «подвешивания на горизонтальной сетке». Сочетание антидепрессантного, анксиолитического и нейропротекторного действия со способностью повышать физическую работоспособность, отсутствием негативного влияния на мышечный тонус и координацию движений, низкой токсичностью обосновывает перспективность внедрения в клиническую практику средства, разрабатываемого на основе соединения РГПУ-135.

### Список литературы

1. Аведисова А.С. Бензодиазепины и антидепрессанты в терапии тревожно-фобических расстройств – альтернатива или нет? // *Лечебное дело*. – 2007. – № 4. – С. 46–52.
2. Архипов В.И., Капралова М.В. Метаботропные глутаматные рецепторы как мишени для создания новых фармакологических средств // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2011. – Т. 74, № 10. – С. 46–52.
3. Влияние фенибуты 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. – № 4–2. – С. 243–246.
4. Сравнительная оценка антидепрессивных свойств гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) / В.В. Багметова, Ю.В. Чернышева, О.В. Меркушенкова и др. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2013. – Т. 76, № 3. – С. 7–9.
5. Острая токсичность субстанции гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты при однократном внутривенном введении мышам и крысам / Л.И. Бугаева, И.Н. Тюренков, В.В. Багметова и др. // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2012. – № 4. – С. 34–37.
6. Нейропротективное действие гидрохлорида β-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135) при недостаточности мозгового кровообращения у крыс / Е.В. Волотова, Н.В. Мазина, Д.В. Куркин, И.Н. Тюренков // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2013. – № 1. – С. 40–42.

7. Дробизhev М.Ю., Кикта С.В. Транквилизаторы и антидепрессанты в лечении тревожно-фобических расстройств // *Фарматека*. – 2008. – № 11. – С. 41–47.

8. Петров В.И., Онищенко Н.В. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2002. – Т. 65, № 4. – С. 66–70.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

10. Средство, обладающее антидепрессантным, анксиолитическим, нейропротекторным и иммуностимулирующим действием / В.И. Петров, И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, М.А. Самотруева, В.М. Берестовицкая, О.С. Васильева, Е.С. Остроглазов // патент на изобретение RUS 2429834, 23.07.2010.

11. Сравнение психотропных свойств глутаминовой кислоты и ее нового производного – гидрохлорида бета-фенилглутаминовой кислоты (глутарона) / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, Ю.В. Чернышева и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3–1. – С. 167–172.

12. Atlason P.T., Scholefield C.L., Eaves R.J., et al. The ligand binding sites of kainate receptors: molecular determinants of subunit-selective binding of the antagonist [<sup>3</sup>H]UBP310 // *Molecular pharmacology*. – 2010. – Vol. 78, № 6. – P. 1036–1045.

13. Figueiredo T.H., Qashu F., Aplan J.P., et al. The Gluk1 (GluR5) Kainate/α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid Receptor Antagonist LY293558 Reduces Soman-Induced Seizures and Neurotoxicity // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2011. – Vol. 336, № 2. – P. 303–312.

14. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function // *Pharmacological Reviews*. – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 405–496.

### References

1. Avedisova A.S. *Lechebnoe delo*, 2007, no. 4, pp. 46–52.
2. Arhipov V.I., Kapralova M.V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2011, Vol. 74, no 10, pp. 46–52.
3. Bagmetova V.V., Krivitskaya A.N., Tyurenkov I.N. et al. *Fundamental'nye issledovanija*, 2012, no. 4–2, pp. 243–246.
4. Bagmetova V.V., Chernysheva Yu.V., Merkushechkova O.V. et al. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2013, Vol. 76, no. 3, pp. 7–9.
5. Bugaeva L.I., Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V. et al. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2012, no. 4, pp. 34–37.
6. Volotova E.V., Mazina N.V., Kurkin D.V., Tyurenkov I.N. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2013, no. 1, pp. 40–42.
7. Drobizhev M.Ju., Kikta S.V. *Farmateka*, 2008, no. 11, pp. 41–47.
8. Petrov V.I., Onishhenko N.V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2002, Vol. 65, no. 4, pp. 66–70.
9. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaja. M.: Grif i K, 2012, 944 p.
10. Sredstvo, obladajushhee antidepressantnym, anksioliticheskim, nejroprotektornym i immunostimulirujushhim dejstviem / Petrov V.I., Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V., Samotrueva M.A., Berestovitskaya V.M., Vasilieva O.S., Ostroglyadov E.S. // patent na izobretenie RUS 2429834, 23.07.2010.
11. Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V., Chernysheva Yu.V. et al. *Fundamental'nye issledovanija*, 2013, no. 3–1, pp. 167–172.
12. Atlason P.T., Scholefield C.L., Eaves R.J., et al. *Molecular pharmacology*, 2010, Vol.78, no 6, pp. 1036–1045.
13. Figueiredo T. H., Qashu F., Aplan J.P., et al. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2011, Vol. 336, no. 2, pp. 303–312.
14. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., et al. *Pharmacological Reviews*, 2010, Vol. 62, no. 3, pp. 405–496.

### Рецензенты:

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

Дудченко Г.П., д.б.н., профессор, кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 07.08.2013.