

СРАВНИТЕЛЬНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ – СОЕДИНЕНИЙ РГПУ-135 И РГПУ-202

В. В. Епишина, О. В. Меркушенкова

Кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолГМУ

Общемедицинская значимость проблемы поиска новых веществ с психотропной активностью определяется как большим спектром побочных эффектов у имеющихся психотропных лекарственных средств (действуют неизбирательно, вызывают зависимость и т. д.) [4], так и широкой распространенностью психических и неврологических расстройств в общей популяции, тенденцией к их затяжному течению и хронификации, их способностью провоцировать соматическую патологию [1, 3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить психотропные свойства новых производных глютаминовой кислоты – соединений РГПУ-135 и РГПУ-202.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 48 крысах-самцах линии Вистар, массой 160–180 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, при естественном световом режиме. Для изучения психотропной активности соединений были использованы стандартные психофармакологические тесты: "открытое поле" (ОП) [6], "приподнятый крестообразный лабиринт" (ПКЛ) [6], методика "условная реакция пассивного избегания" (УРПИ) [5, 6], "тест экстраполяционного избегания" (ТЭИ) [2].

Соединения вводились животным в эквимолярной концентрации в дозах, составляющих $1/10$ от молекулярной массы: РГПУ-135 – 25,95 мг/кг, РГПУ-202 – 27,35 мг/кг. Поскольку исследуемые вещества обладают неполной водной растворимостью, с целью создания равномерной взвеси их разводили в 5%-м растворе лецитина. Растворы соединений приготавливались *ex tempore* (непосредственно перед употреблением). Контрольные животные получали аналогичный раствор лецитина в эквивалентном объеме. Введение соединений и раствора лецитина контрольным животным проводилось однократно перорально за 45 минут до выполнения поведенческих тестов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием *U*-критерия Манна-Уитни, рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Дана для множественных сравнений, критерия χ^2 .

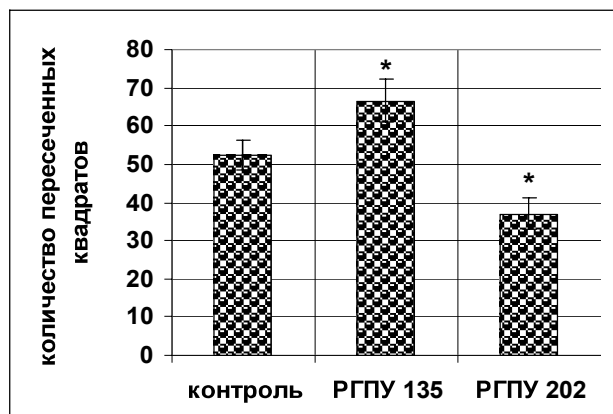
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте "открытое поле" (рис. 1, 2) РГПУ-135 статистически значимо увеличивает двигательную активность, число актов груминга, статистически недостоверно повышает ориентировочно-исследовательскую активность, а также уменьшает число заходов животных в центральную зону ОП. При этом у животных, получавших РГПУ-135, превалировал кратковременный груминг (3–5 с), отражающий степень эмоционального напряжения. Совокупность эффектов, проявляемых соединением РГПУ-135 в ОП, указывает на наличие у него психостимулирующего действия с преимущественно локомоторным компонентом.

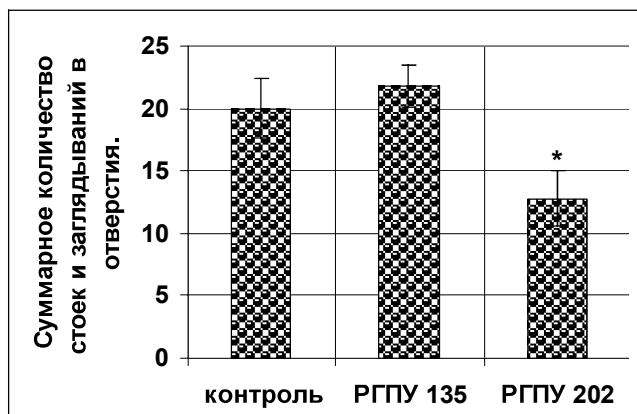
РГПУ-202 достоверно снижает двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, увеличивает число актов продолжительного груминга (>15 с), трактуемого как поведение комфорта, что может свидетельствовать о наличии у него седативного действия. Кроме того, на фоне общего выраженного снижения двигательной активности РГПУ-202 достоверно снижало число заходов в центр ОП животных, что, однако, не позволяет исключать наличие у него анксиолитических свойств.

В тесте ПКЛ (рис. 3) РГПУ-135 достоверно повышает у животных количество выходов в открытые рукава, не оказывая при этом статистически значимого влияния на продолжительность пребывания в них, что подтверждает наличие у данного соединения способности стимулировать двигательную активность, выявленную в тесте ОП. Соединение РГПУ-202 в ПКЛ достоверно увеличивало у животных как количество посещений открытых рукавов, так и время, проведенное в них, что говорит о наличии у него анксиолитического эффекта.

Соединение РГПУ-135 не оказывало статистически значимого влияния на показатели тестов УРПИ и ТЭИ, что дает возможность предполагать отсутствие влияния на когнитивную и мнестическую функцию у данного соединения. Соединение РГПУ-202 по сравнению с показателями контрольной группы животных увеличивало латентный период первого захода в темный отсек в тесте УРПИ (табл. 1) и снижало количество заходов в него на этапах воспроизведения навыка (через 7 и 14 суток после обучения), при этом на 14-е сутки изменения были статистически достоверны. Данные факты указывают на способность РГПУ-202 улучшать мнестическую функцию у животных, т. е. оказывать ноотропное действие.

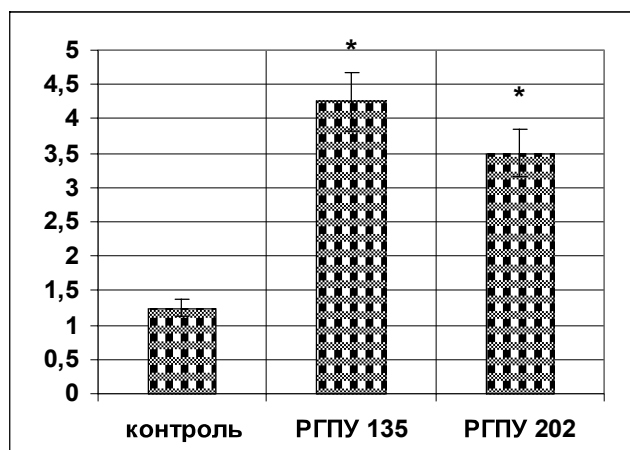


а

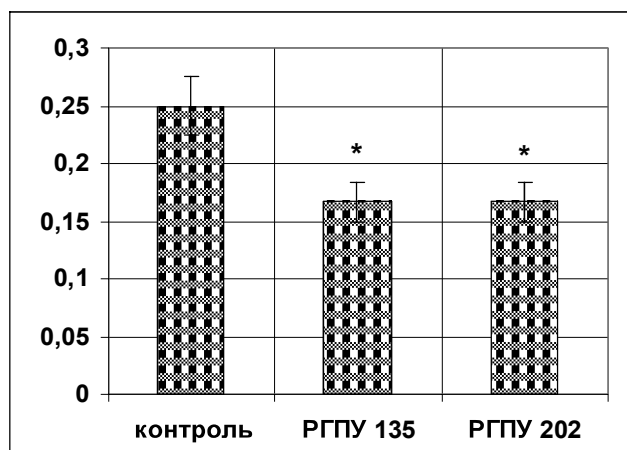


б

Рис. 1. Влияние соединений на локомоторное и исследовательское поведение животных в тесте ОП: а – двигательная активность животных; б – суммарная ориентировочно-исследовательская активность животных; * – $p < 0,05$ – данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (непараметрический U -критерий Манна-Уитни)

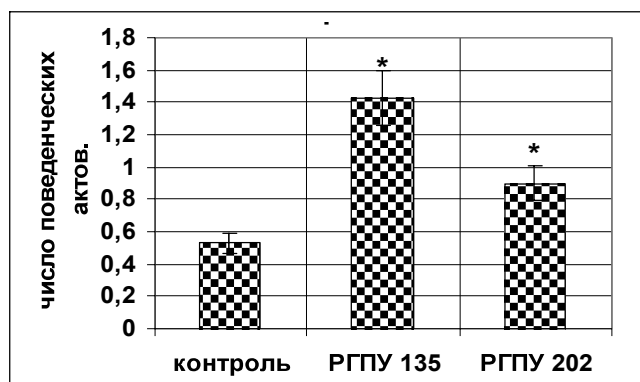


а

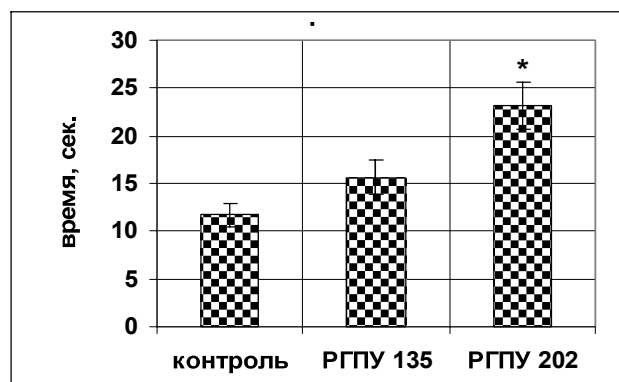


б

Рис. 2. Влияние соединений на эмоциогенные компоненты поведенческой активности в тесте ОП: а – груминг; б – количество выходов в центр "открытого поля"; * – $p < 0,05$ – данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (непараметрический U -критерий Манна-Уитни).



а



б

Рис. 3. Влияние соединений на поведение животных в тесте ПКЛ: а – количество выходов животных в открытые рукава; б – время проводимое животными в открытых рукавах; * – $p < 0,05$ – данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (непараметрический U -критерий Манна-Уитни)

Влияние соединений на обучаемость, способность к сохранению и воспроизведению памятного следа у животных в тесте УРПИ

Группы (N=7)	Значения показателей, M±m										
	Этап обучения рефлексу избегания		Этапы воспроизведения рефлекса избегания после обучения								
			24 ч			7 сут.			14 сут.		
	ЛП	КЗ	ЛП	КЗ	n/N, %	ЛП	КЗ	n/N, %	ЛП	КЗ	n/N, %
Контроль	23±5,73	1,16±0,16	178±0	0,16±0,16	1/7 (14,3 %)	166±14,0	0,16±0,16	1 (14,3 %)	123,33±15,84	0,66±0,42	2 (28,6 %)
РГПУ-135	14,16±2,00	1,5±0,22	150,16±16,37	1±0,63	2 (28,6 %)	147,83±18,34	0,83±0,54	2 (28,6 %)	95,83±17,67	1,5±0,67	3 (42,9 %)
РГПУ-202	23±6,81	1,33±0,21	168,4±19,2	0,16±0,16	1 (14,3 %)	180±0	0	0 (0 %)	173,66±16,33*	0,16±0,16*	1 (14,3 %)*

Примечание. ЛП – латентный период первого захода в темный отсек (с); КЗ – количество заходов в темный отсек; n/N – количество животных в группе, посетивших темный отсек (n) из общего числа (N); % – процент животных в группе, посетивших темный отсек; * – p<0,05; ** – p<0,01 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных (ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса, критерий Дана для множественных сравнений, критерий χ²).

В ТЭИ (табл. 2) наличие ноотропной активности у соединения РГПУ-202 не подтвердилось, поскольку достоверного влияния на показатели теста выявлено не было. В связи с этим влияние соединения РГПУ-202 на память и когнитивные процессы требует дальнейшего изучения.

Таблица 2

Влияние соединений на мнестическую функцию у животных в ТЭИ

Группа (n 7)	Показатели, M±m		
	ЛП подныривания		
	Обучение навыку избавления	Воспроизведение навыка избавления через 24 ч	Δ %
Контроль	21,5±4,29	8,25±1,48	61,62
РГПУ-135	33,5±6,4	7,5±1,62	66,28
РГПУ-202	33±8,68	10±1,31	53,48

Примечание. ЛП – латентный период подныривания, с; Δ % – процент изменения латентного периода подныривания на этапе воспроизведения навыка по отношению к латентному периоду подныривания на этапе обучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных психофармакологических тестов выявлено наличие психотропной активности у соединений РГПУ-135 и РГПУ-202.

При этом установлено, что соединение РГПУ-135 оказывает психоактивирующее действие с преимущественно локомоторным компонентом, а соединение РГПУ-202 проявляет анксиоседативный и ноотропный эффекты, что указывает на перспективность дальнейшего углубленного изучения их психотропных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю. А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 238 с.
2. Бондаренко Н. А., Плескачева М. Г., Бондаренко Ник. А. // Териофауна России и сопредельных территорий (VII съезд Териологического общества): мат-лы Междунар. совещания 6–7 февраля 2003 г., Москва. – М., 2003. – С. 51–60.
3. Джекобсон Дж. Л., Джекобсон Алан М. Секреты психиатрии: пер. с англ. / Под общ. ред. акад. РАМН П. И. Сидорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 576 с.
4. Джордж Арана, Джеральд Розенбаум. Фармакотерапия психических расстройств: пер. с англ. Ю. Бородиной, Е. Гальцева, М. Якубы / Под. ред. С. Кабанова. – М.: БИНОМ, 2004. – 416 с.
5. Калужный А. Л., Литвинова С. В., Шульговский В. В. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 1. – С. 15–19.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.