

дованиях заметные протективные свойства при экспериментальном мелиоидозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антигенные комплексы *B.pseudomallei* и *B.mallei*, входящие в поверхностные углеводсодержащие структуры наружной мембраны этих возбудителей и имеющие в своем составе Ag 2, Ag 3, Ag 6 и Ag d, наряду со структурными компонентами Ag 8 и мажорными антигенами бескапсульного варианта *B.pseudomallei*, на наш взгляд, являются потенциальными субъединицами для создания химической вакцины, а также основой для конструирования эффективных иммунодиагностических средств идентификации и дифференциации указанных возбудителей от близкородственных буркхольдерий и других патогенных микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Е. А., Рыбкин В. С., Локтионов А. М. и др. // Особо опасные и редко встречающиеся инфекции: тез. докл. научн. конф. — Волгоград, 1980. — С. 14—15.
2. Мелиоидоз: сб. научн. трудов / Под ред. Н. Г. Тихонова. — Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во, 1995. — 224 с.
3. Пивень Н. Н. Антигенный анализ возбудителей мелиоидоза и сапа в аспектах идентификации, диагностики и патогенности: автореф. дисс. ... доктора мед. наук. — Волгоград, 1997. — 41 с.
4. Пивень Н. Н., Авророва И. В., Жукова С. И. и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунолог. — 2007. — № 1. — С. 47—52
5. Пивень Н. Н., Илюхин В. И. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2000. — № 6. — С. 94—99.
6. Пивень Н. Н., Илюхин В. И., Замарин А. Е. и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунолог. — 2007. — № 2. — С. 49—53.
7. Anuntagool N., Sirisinha S. // Microbiol. Immunol. — 2002. — Vol. 46, № 3. — P. 143—150.
8. Goding J. W. Monoclonal antibodies: principles and practice. — Acad. Press Inc., London Ltd. — 1986. — P. 59—103.
9. Laemmli U. K. // Nature. — 1970. — Vol. 227. — P. 680—685.
10. Sentinel Laboratory guidelines for suspected agents of bioterrorism *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* // Amer. Soc. Microbiol. — 2003. — P. 1—22.
11. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 4350—4354.
12. Wuthiekanun V., Anuntagool N., White N. J., et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2002. — Vol. 66, № 6. — P. 759—761.

УДК 615.214.2:547.7

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ В β -ПОЛОЖЕНИИ

И. Н. Тюренков, О. В. Меркушенкова, В. В. Багметова

Кафедра фармакологии биофармации ФУВ ВолГМУ

Проведено изучение психофармакологических свойств новых производных гамма-аминомасляной кислоты с гетероциклическим заместителем в β -положении — соединений с лабораторным шифром РГПУ-136 и РГПУ-160. Установлено, что соединение РГПУ-136 обладает ноотропной активностью и повышает физическую работоспособность; РГПУ-160 оказывает анксиолитическое действие, сопоставимое по выраженности с препаратом позитивного контроля «Диазепам», снижает физическую работоспособность, а также мышечный тонус и мышечную силу у животных.

Ключевые слова: психофармакологические свойства, производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ноотропная активность, анксиолитическое действие.

THE PSYCHOPHARMACOLOGIC PROPERTIES OF THE DERIVATIVES OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABA) WITH THE HETEROCYCLIC SUBSTITUTE IN THE β -POSITION

I. N. Tyurenkov, O. V. Merkuschenkova, V. V. Bagmetova

There was carried out a study of the psychopharmacologic properties of the derivatives of gamma-aminobutyric acid with the heterocyclic substitute in the β -position — the compounds with the laboratorial cipher РГПУ-136 and РГПУ-160. It was ascertained that the compound РГПУ-136 possesses nootropic activity and increases exercise performance; РГПУ-160 shows distinct anxiolytic action comparable the preparation of positive control diazepam in intensity, reduces exercise performance as well as muscular tonus and muscle strength of the animals.

Key words: psychopharmacologic properties, derivatives of gamma-aminobutyric acid (GABA), nootropic activity, anxiolytic action.

Многoproфильность физиологической роли ГАМК, ее своеобразная полифункциональность как нейротрансмиттера в (ЦНС) и на периферии, существование не-

скольких типов ГАМК-рецепторов с вариabельным субъединичным составом определяют большое разнообразие фармакологических эффектов ГАМК-ер-

гических веществ, значительную широту их спектра [1, 3, 5]. ГАМК является физиологическим регулятором большинства психических процессов. На ее основе разработано много эффективных психотропных средств с разнонаправленным действием [2, 5]. В течение многих лет волгоградскими фармакологами в тесном сотрудничестве с химиками Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена ведется активный поиск новых веществ с психотропной активностью в ряду производных нейромедиаторных аминокислот. Изучению специфической активности двух синтезированных веществ посвящено настоящее исследование.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить спектр психотропного действия двух новых производных ГАМК с лабораторными шифрами РГПУ-136 и РГПУ-160.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на крысах-самцах линии Wistar массой 160—180 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

Для скрининга психотропной активности использованы стандартные психофармакологические тесты: «Открытое поле» (ОП) [4], «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [4], «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) [4], «Тест экстраполяционного избегания» (ТЭИ) [4]. Воспроизводимость УРПИ оценивали в динамике через 24 ч, 7 и 14 сут. после обучения. Проверку выработки рефлекса избегания (ТЭИ) выполняли однократно через 24 ч после обучения.

Для изучения специфической анксиолитической активности выполнялся тест «Конфликтной ситуации» по Vogel [4] в сочетании с предварительной 48-часовой пищевой депривацией при сохранении свободного доступа к сухому корму. Анксиолитическое действие исследуемых веществ оценивали по увеличению числа наказуемых взятий воды из поилки и уменьшению латентного периода первой наказуемой попытки утолить жажду.

Для оценки влияния исследуемых веществ на физическую работоспособность использован тест принудительного неизбежного плавания с грузом, (масса груза — 20% от массы тела животного) [4], о влиянии веществ на физическую работоспособность судили по изменению времени плавания с грузом до утомления. Далее в тесте «удержания на горизонтальной сетке» [4] оценивалось влияние соединений на мышечный тонус и координацию движений у животных, а также физическую работоспособность в условиях предъявления статической нагрузки по изменению латентного периода первого падения и суммарного времени удержания на сетке при 3-кратном подвешивании на нее за период наблюдения, составлявший 3 мин.

Соединения использовались в дозе, составляющей 1/10 от молекулярной массы — 21,8 мг/кг — РГПУ-136 и 30,8 мг/кг — РГПУ-160. Поскольку исследуемые вещества обладают низкой растворимостью в воде, в качестве растворителя для приготовления рабочих растворов использовалась 2%-я крахмальная слизь. Контрольные животные получали аналогичный раствор крахмальной слизи в эквивалентном объеме. При изучении специфической анксиолитической активности в конфликтной ситуации по Vogel был использован препарат сравнения «Диазепам» в дозе 2мг/кг, который также был разведен 2%-й крахмальной слизью. Введение соединений, препарата позитивного контроля и раствора крахмальной слизи контрольным животным проводилось однократно перорально за 45 мин. до выполнения тестов. Результаты статистически обрабатывались с использованием U-критерия Мана-Уитни, критерия χ^2 .

двуемые вещества обладают низкой растворимостью в воде, в качестве растворителя для приготовления рабочих растворов использовалась 2%-я крахмальная слизь. Контрольные животные получали аналогичный раствор крахмальной слизи в эквивалентном объеме. При изучении специфической анксиолитической активности в конфликтной ситуации по Vogel был использован препарат сравнения «Диазепам» в дозе 2мг/кг, который также был разведен 2%-й крахмальной слизью. Введение соединений, препарата позитивного контроля и раствора крахмальной слизи контрольным животным проводилось однократно перорально за 45 мин. до выполнения тестов. Результаты статистически обрабатывались с использованием U-критерия Мана-Уитни, критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «Открытое поле» (табл. 1) исследуемые производные ГАМК не оказывали статистически значимого влияния на спонтанное локомоторное и ориентировочно-исследовательское поведение животных. При этом вещество РГПУ-160 достоверно увеличивало количество посещений центральной зоны ОП у крыс, то есть подавляло у них страх перед незнакомым открытым ярко освещенным пространством, что может указывать на наличие у данного соединения анксиолитических свойств.

В тесте ПКЛ (табл. 1) соединение РГПУ-136 достоверного влияния на регистрируемые показатели не оказывало. Соединение РГПУ-160 статистически значимо увеличивало у животных время, проведенное в открытых рукавах, что указывает на наличие у него анксиолитических свойств и согласуется с результатами, полученными в тесте ОП.

Таблица 1

Влияние новых соединений на спонтанное и эмоциогенное поведение животных

| Показатели психофармакологических тестов | Контроль | РГПУ-136 | РГПУ-160 |
|---|--------------|--------------|----------------|
| <i>Тест «Открытое поле» (ОП)</i> | | | |
| Двигательная активность | 54,12 ± 3,16 | 46,37 ± 2,65 | 51,5 ± 3,14 |
| Ориентировочно-исследовательская активность | 20,50 ± 1,13 | 19,12 ± 0,96 | 20,87 ± 1,09 |
| Число выходов в центр | 0,37 ± 0,18 | 0,50 ± 0,18 | 1,37 ± 0,32* |
| Количество актов кратковременного гриминга | 1,50 ± 0,32 | 1,12 ± 0,22 | 1,00 ± 0,26 |
| <i>Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ)</i> | | | |
| Время в открытых рукавах, с | 22,12 ± 1,48 | 25,25 ± 1,76 | 32,00 ± 1,99 * |
| Количество выходов в открытые рукава | 1,25 ± 0,16 | 1,12 ± 0,12 | 1,37 ± 0,18 |
| n = 8 | | | |

* $p < 0,05$ — данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (непараметрический U-критерий Манна-Уитни).

В конфликтной ситуации по Vogel (рис. 1) РГПУ-160, статистически значимое по сравнению с показателем контрольной группы, уменьшало латентный период первого наказуемого взятия воды из поилки и увеличивало количество наказуемых попыток утолить жажду, причем значения указанных показателей были сопоставимы с аналогичными показателями группы диазепам. РГПУ-136 достоверного влияния на показатели теста не оказывало. Результаты теста конфликтной ситуации свидетельствуют о наличии анксиолитической активности у нового производного ГАМК РГПУ-160, что согласуется с данными, полученными в скрининговых тестах ОП и ПКЛ.

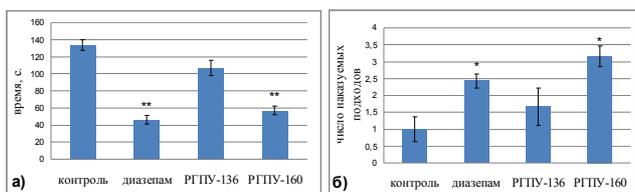


Рис. 1. Влияние соединений РГПУ-136 и РГПУ-160 на поведение животных в тесте конфликтной ситуации по Vogel: а) латентный период первого наказуемого взятия воды из поилки; б) количество наказуемых взятий воды из поилки:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (непараметрический U-критерий Манна-Уитни)

Соединение РГПУ-136 в тесте УРПИ (табл. 2) статистически достоверно увеличивало латентный период первого захода в темный отсек и уменьшало количество зашедших в него животных в группе при воспроизведении рефлекса через 7 и 14 сут. после обучения. Данные факты указывают на положительное влияние указанного соединения на формирование и сохранение памятного следа. РПУ-160 статистически значимого влияния на показатели теста УРПИ не оказывало.

При воспроизведении навыка экстраполяционного избегания в ТЭИ (табл. 2) во всех группах отмечалось снижение времени, затрачиваемого животными на решение задачи, что является критерием их обученности рефлексу избегания из аверсивной среды. При этом РГПУ-136 статистически значимого влияния на указанный показатель не оказывало. У животных, которым вводили РГПУ-160, процент снижения времени решения задачи в период воспроизведения рефлекса был статистически значимо ниже, чем у животных контрольной группы. Данное обстоятельство может быть обусловлено анксиолитическими свойствами вещества, на фоне которого возможно подавление мотивации избегания аверсивной среды. Учитывая данные УРПИ, можно предположить наличие умеренного ноотропного влияния у соединения РГПУ-136 и отсутствие явного влияния РГПУ-160 на когнитивную и мнестическую функции.

Известно, что вещества, оказывающие психоактивирующее действие, могут стимулировать двигательную активность и физическую работоспособность, а

оказывающие седативное и анксиолитическое действие — снижать мышечный тонус и физическую работоспособность. Для проверки этих эффектов нами выполнены две серии экспериментов, в которых изучалось влияние исследуемых веществ на физическую работоспособность в условиях форсированной динамической (по продолжительности принудительного неизбежного плавания с грузом) и в условиях статической (по продолжительности времени удержания на горизонтальной сетке) физической нагрузки.

Таблица 2

Влияние новых соединений на условно-рефлекторную деятельность у животных

| Показатели психофармакологических тестов | контроль | РГПУ-136 | РГПУ-160 |
|---|----------------|----------------|------------------|
| <i>Тест «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ)</i> | | | |
| ЛП при воспроизведении через 24 ч, с | 180 ± 0 | 180 ± 0 | 163,12 ± 16,87 |
| Количество зашедших животных в группе через 24 ч, % | 0 | 0 | 12,5 |
| ЛП при воспроизведении через 7 сут., с | 166,87 ± 7,59 | 180 ± 0 * | 162,37 ± 11,9 |
| Количество зашедших животных в группе через 7 сут., % | 50 | 0* | 25 |
| ЛП при воспроизведении через 14 сут., с | 130,25 ± 18,00 | 178,25 ± 1,75* | 139,75 ± 15,88 |
| Количество зашедших животных через 14 сут., % | 62,5% | 12,5%* | 50 |
| <i>«Тест экстраполяционного избегания» (ТЭИ)</i> | | | |
| Процент снижения времени решения экстраполяционной задачи, Δ % n = 8 | -84,73 ± 2,58 | -76,62 ± 2,43 | -51,66 ± 3,74 ** |

Примечание. ЛП – латентный период первого захода в темный отсек; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (непараметрический U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2).

В тесте принудительного неизбежного плавания с грузом (табл. 3) РГПУ-136 повышало физическую работоспособность, что проявлялось достоверным увеличением продолжительности плавания животных до утомления. Соединение РГПУ-160, напротив — снижало регистрируемый показатель.

При проведении теста удержания на горизонтальной сетке (табл. 3) РГПУ-136 и РГПУ-160 также оказывали разнонаправленное влияние на фиксируемые показатели. Так, РГПУ-136 вызывало статистически значимое повышение латентного периода первого падения при подвешивании на сетку и увеличивало суммарную продолжительность удержания на ней при трехкратном подвешивании в течение 3 минут, что, вероятно, говорит об умеренном повышении физической работоспособности у животных в условиях статической физической нагрузки под его влиянием. Соединение РГПУ-160, так же как и в эксперименте с моделированием динамической физической нагрузки, уменьшало время удержания на сетке, что может быть свя-

зано со снижением мышечного тонуса и мышечной силы у животных под действием РГПУ-160.

Таблица 3.

Влияние исследуемых соединений на физическую работоспособность у животных в условиях форсированной динамической и статической нагрузки

| | Контроль | РГПУ-136 | РГПУ-160 |
|--|---------------|------------------|-----------------|
| <i>Тест принудительного плавания с грузом.</i> | | | |
| Продолжительность плавания до утомления, с. | 203,00 ± 8,56 | 344,12 ± 12,14** | 158,12 ± 4,73** |
| <i>Тест подвешивания крыс на горизонтальную сетку.</i> | | | |
| Латентный период 1-го падения с сетки, с | 73,12 ± 2,81 | 86,62 ± 3,35 * | 52,37 ± 2,71* |
| Общее время удержания на сетке, с <i>n</i> = 8 | 89,00 ± 2,71 | 109,50 ± 3,87* | 86,62 ± 2,92 |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (непараметрический U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Новые производные ГАМК с гетероциклическим заместителем в β -положении — соединения с ла-

бораторными шифрами РГПУ-136 и РГПУ-160 — проявляют явные психотропные свойства.

2. Соединение РГПУ-136 обладает умеренной ноотропной активностью, повышает динамическую и статическую физическую работоспособность у животных.

3. Соединение РГПУ-160 оказывает отчетливое анксиолитическое действие, по выраженности сопоставимое с эффектом препарата позитивного контроля «Диазепам».

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А., Середенин С. Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология — 2002. — № 65 (5). — С. 4—18.
2. Калусев А. В., Натт Д. Дж. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2004. — № 67 (4). — С. 71—76.
3. Раевский К. С., Георгиев В. П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. — М.: Медицина. — 1986. — 239 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО «Издательство «Медицина». — 2005. — 832 с.
5. Semyanov, A., Kullmann, D. M. // Neuron — 2000. — Vol. 25, № 3. — P. 663—672.