

УДК 615.214.32:615.739.6

## ГИДРОХЛОРИД $\beta$ -ФЕНИЛГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ (РГПУ-135, ГЛУТАРОН) В КОРРЕКЦИИ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

*И. Н. Тюренков, В. В. Багметова, Ю. В. Чернышева, О. В. Меркушенкова, В. М. Берестовицкая, О. С. Васильева*

*Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург*

Гидрохлорид  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) (26 мг/кг) оказывает сопоставимое с имипрамином (15 мг/кг) антидепрессивное действие в тестах «подвешивания мышей за хвост» и Порсолта, а также в равной степени с диазепамом (1 мг/кг) проявляет анксиолитическую активность в конфликтной ситуации по Vogel.

*Ключевые слова:* производные глутаминовой кислоты, депрессия, тревога, антидепрессивное и анксиолитическое действие, диазепам, имипрамин.

## HYDROCHLORIDE OF $\beta$ -PHENYLGLUTAMIC ACID (RGPU-135, GLUTARONE) IN CORRECTION OF DEPRESSION AND DISQUIETUDE

*I. N. Tyurenkov, V. V. Bagmetova, Yu. V. Chernysheva, O. V. Merkusheva, V. M. Berestovitskaya, O. S. Vasil'eva*

Hydrochloride of  $\beta$ -phenylglutamic acid (RGPU-135, glutarone) (26 mg/kg) displays an antidepressant action comparable with that of imipramine (15 mg/kg) in «tail suspension test» and Porsolt test; and it shows an anxiolytic activity in the conflict situation by Vogel to the same extent as diazepam (1 mg/kg).

*Key words:* glutamic acid derivatives, depression, anxiety, antidepressant and anxiolytic activity, diazepam, imipramine.

Тревожно-депрессивные расстройства занимают ведущее место среди психических заболеваний и требуют совместного назначения анксиолитиков и антидепрессантов [1, 2]. В связи с этим актуальны поиск и разработка новых эффективных и безопасных психотропных средств, сочетающих антидепрессивный и анксиолитический эффекты [1, 8, 9, 10]. Глутаминовая кислота — основной возбуждающий нейромедиатор — участвует в регуляции активности большинства нейромедиаторных систем. В литературе имеется много сообщений о роли глутаминовой кислоты в патогенезе депрессии и тревоги [5, 6]. Показано, что целый ряд глутаматергических веществ, в том числе структурных аналогов глутаминовой кислоты, проявляет антидепрессивные (мемантин, ламотриджин, нооклерин) и анксиолитические (соли N-(5-гидроксинокотиноил)-L-глутаминовой кислоты) свойства [4, 5, 6].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния нового производного глутаминовой кислоты — гидрохлорида  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарона) на экспериментальные депрессивные и тревожные состояния у животных.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на белых нелинейных мышцах самцах (18—20 г) и 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». Для воспроизведения депрессивного состояния у животных использовали тест «подвешивания мышей за хвост» (ПМХ) [7] и тест неизбежного принудительного плавания по Порсолту [7]. Для изучения влияния РГПУ-135 на тревожное поведение животных использовали методику конфликтной ситуации по Vogel с предварительной 48-часовой пищевой депривацией и сохранением свободного доступа к сухому корму [7]. В качестве препаратов сравнения использовали бензодиазепиновый анксиолитик диазепам (Сибазон, ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва, Россия) 1 мг/кг [10] и трициклический антидепрессант имипрамин (Мелипрамин, ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Будапешт, Венгрия) 15 мг/кг [2]. Субстанцию гидрохлорида  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (получена на кафедре органической химии ФГБОУ ВПО «РГПУ им. А. И. Герцена») использовали в терапевтически эффективной дозе, установленной в проведенных ранее исследованиях — 26 мг/кг [3]. Вещества растворялись в 2%-й крахмальной слизи, растворы готовились непосредственно перед употреблением и вводились животным однократно интрагастрально (через зонд) за 1 ч до выполнения тестов. Контрольные животные получали 2%-ю крахмальную слизь в эквивалентном объеме. Результаты исследования статистически обрабатывались с использованием рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Ньюмена-Кейлса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На модели стресс-индуцированной депрессии в тесте ПМХ вещество РГПУ-135 и имипрамин проявили выраженное и сопоставимое антидепрессивное действие: статистически значительно уменьшали у животных длительность иммобилизации (состояние отчаяния, поведенческий коррелят депрессии) и увеличивали латентный период (ЛП) иммобилизации (отсрочивали развитие депрессии) (рис. 1).

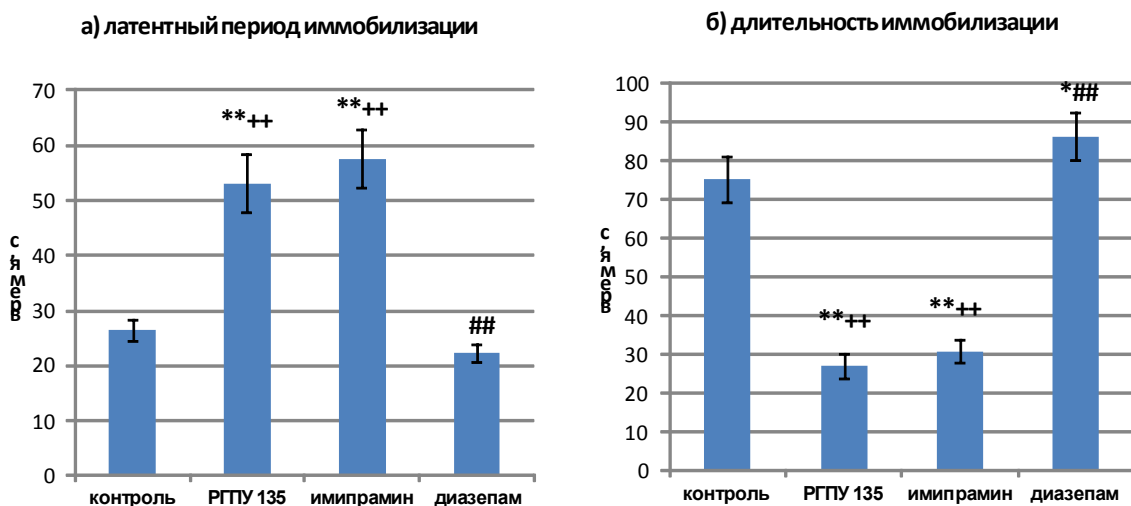
Диазепам в тесте «подвешивания мышей за хвост» не оказывал влияния на латентный период иммобилизации у животных, но вызывал статистически значимое увеличение ее длительности, что может быть следствием седативного эффекта и подавления локомоторной активности.

В тесте Порсолта соединение РГПУ-135 статистически значимо в большей степени, чем имипрамин увели-

чивало у животных ЛП иммобилизации и длительность активного плавания, а также в равной степени увеличивало количество прыжков и уменьшало длительность иммобилизации (рис. 2). Перечисленные эффекты РГПУ-135 и имипрамина в тесте Порсолта свидетельствует о наличии у них антидепрессивного действия.

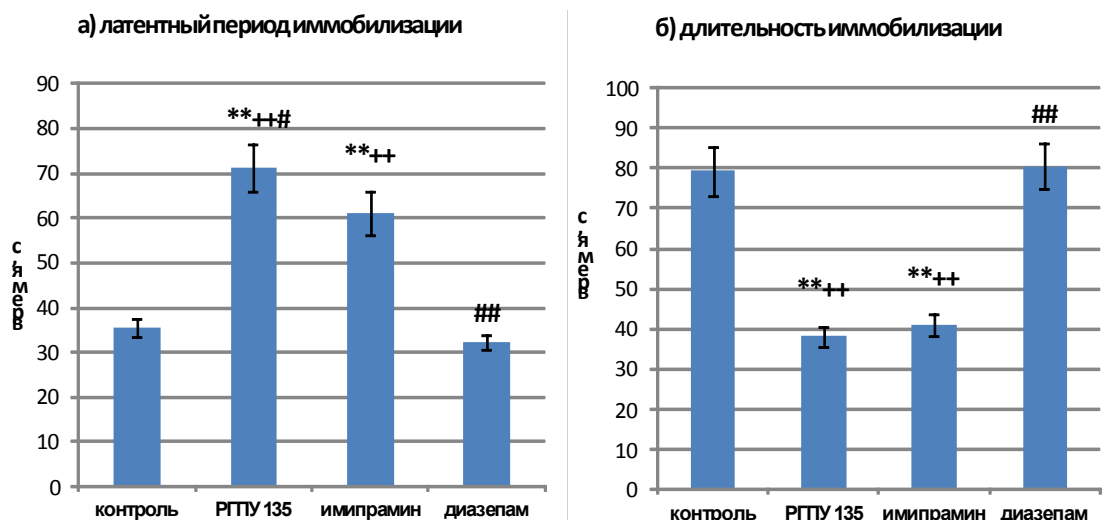
Диазепам в данном тесте статистически значимо подавлял у крыс локомоторные компоненты поведения — уменьшал количество прыжков и длительность активного плавания, что, вероятно, связано с наличием у него седативного эффекта.

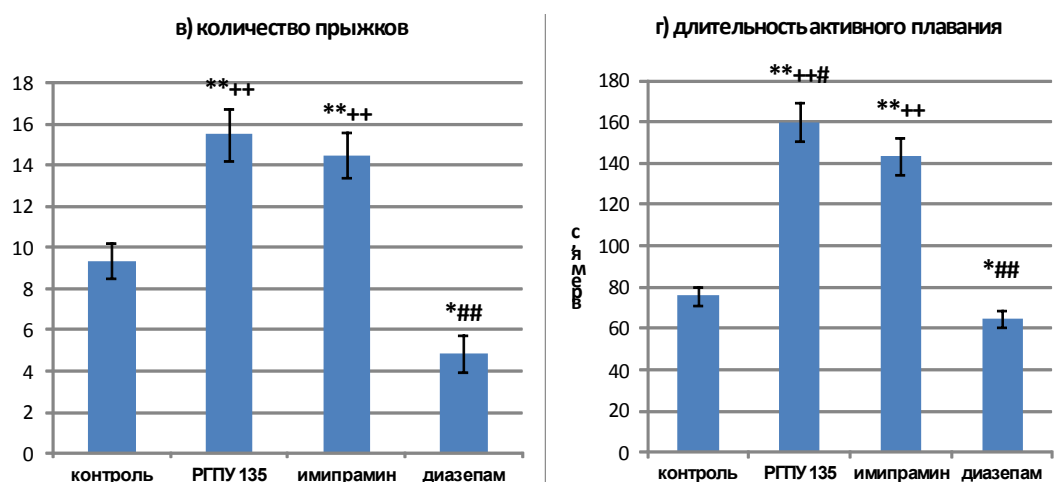
Соединение РГПУ-135 и диазепам в тесте конфликтной ситуации по Vogel статистически значимо по сравнению с показателями контрольных животных уменьшали латентный период первого наказуемого подхода к поилке и увеличивали число наказуемых попыток утолить жажду (рис. 3).



\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных «контроль»; ### $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных, получавших имипрамин; ++ $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных, получавших диазепам (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса).

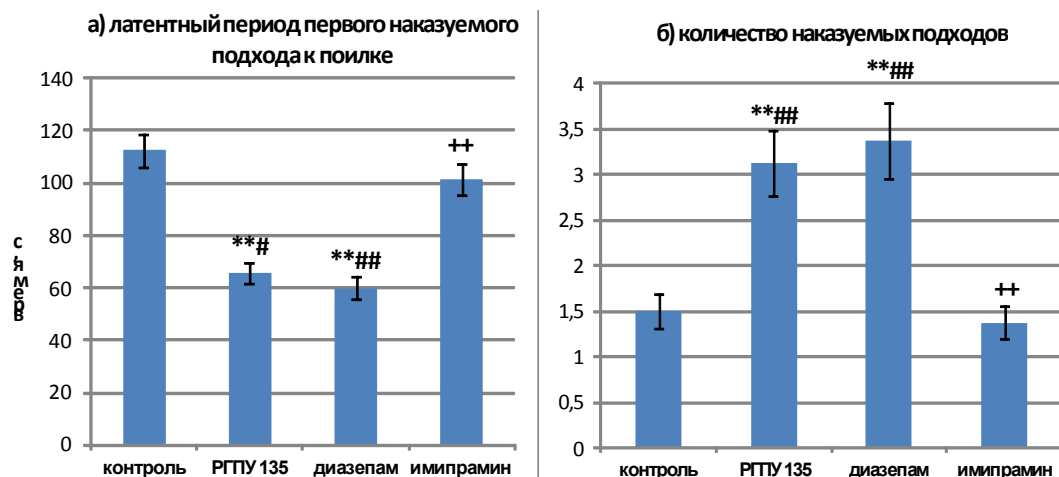
Рис. 1. Влияние гидрохлорида  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135), диазепам и имипрамина на выраженность депрессивного состояния у животных в тесте ПМХ





\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем контрольной группы животных; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных, получавших имипрамин; †† $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных, получавших диазепам (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса).

Рис. 2. Влияние гидрохлорида  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГГУ-135), диазепама и имипрамина на депрессивное поведение животных в тесте неизбежного принудительного плавания по Порсолту



\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем контрольной группы животных; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных, получавших имипрамин; †† $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателем группы животных, получавших диазепам (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса).

Рис. 3. Влияние гидрохлорида  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГГУ-135), диазепама и имипрамина на тревожность животных в конфликтной ситуации по Vogel

Указанные эффекты РГГУ-135 и диазепама в тесте, основанном на конфликте двух мотиваций — утоления жажды и избегания болевого раздражения, свидетельствуют о способности изучаемых веществ подавлять естественный страх и тревогу животных перед наказующим фактором и, следовательно, проявлять анксиолитическую активность.

По выраженности анксиолитического эффекта вещество РГГУ-135 было сопоставимо с диазепамом. Антидепрессант имипрамин на данной модели тревожности не проявил анксиолитических свойств, поскольку

не оказывал статистически значимого влияния на показатели теста по Vogel.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидрохлорид  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГГУ-135, глутарон) оказывает антидепрессивное действие, сопоставимое с действием трициклического антидепрессанта имипрамина: уменьшает выраженность депрессивного поведения и увеличивает значения показателей активного поведения избегания аверсивной ситуации в тестах «подвешивания мышей за хвост» и принудительно

го неизбежного плавания по Порсолту. Помимо этого соединение РГПУ-135 подавляет страх и тревожность животных в конфликтной ситуации по Vogel и проявляет, таким образом, анксиолитический эффект, по выраженности которого не уступает бензодиазепиновому анксиолитику диазепаму. Таким образом, гидроклорид  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) сочетает выраженное антидепрессивное и анксиолитическое действие, в отличие от имипрамина, проявляющего антидепрессивное действие без отчетливого влияния на тревожность животных и диазепаму, проявляющего анксиолитический эффект без явного влияния на депрессивное поведение животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дробижев М. Ю., Кикта С. В. // Фарматека. — 2008. — № 11. — С. 41—47.
2. Ковалев Д. Г., Бугаева Л. И., Озеров А. А. // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 4. — С. 15—17.
3. Меркушенкова О. В. Спектр психотропного действия новых производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот, имеющих сходные ароматические и гетероциклические заместители: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2009. — 26 с.
4. Одно- и двухвалентные соли N-(5-гидроксинокотиноил)-L-глутаминовой кислоты, обладающие психотропным (антидепрессивным и анксиолитическим), нейро-

протекторным, геропротекторным и противоинсульным действием: пат. РФ 200900274 (13) А1 № 2006127564, заявл. 31.07.2006, опубл. 14.02.2008. — Бюл. 3. — 2009.

5. Петров В. И., Онищенко Н. В. // Эксперим. и клинич. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 4. — С. 66—70.
6. Петров В. И. // Эксперим. и клинич. фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 20—23.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р. У. Хабриева — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
8. Тюренков И. Н., Меркушенкова О. В., Епишина В. В. // Вестник ВолгГМУ. — 2008. — № 4. — С. 83—86.
9. Тюренков И. Н., Багметова В. В., Иванова О. В. и др. // Вестник новых медицинских технологий. — 2010. — Т. XVII, № 4. — С. 197—198.
10. Тюренков И. Н., Багметова В. В., Иванова О. В. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2011. — Т. 74, № 1. — С. 15—18.

## Контактная информация

**Тюренков Иван Николаевич** — д. м. н., профессор, чл-корр. РАМН, зав. кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: fibfuv@mail.ru

УДК 615.721:547.458.6

## ДЕВЯСИЛ ВЫСОКИЙ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**А. В. Яницкая, И. Ю. Митрофанова**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакогнозии и ботаники*

Полученные данные свидетельствуют, что количественное содержание инулина ( $23,82 \pm 0,4$ ) % в корневищах и корнях девясила высокого, заготовленных в Волгоградской области, превышает аналогичный показатель для основного промышленного источника данного полифруктозана на территории Российской Федерации — клубней топинамбура. В этой связи корневища и корни девясила высокого, произрастающего в Волгоградской области, могут выступать перспективным источником новых лекарственных средств.

*Ключевые слова:* инулин, девясил высокий, спектрофотометрия.

## INULA HELENIMUM, A PROMISING SOURCE OF NEW DRUGS

**A. V. Yanitskaya, I. Yu. Mitrofanova**

We have established that the inulin quantitative order ( $23,82 \pm 0,4\%$ ) in *Inula helenium* rhizome and roots, growing in the Volgograd region, exceeds that of the tuber of *Helianthus tuberosus*. Thus, *Inula helenium* rhizome and roots growing in Volgograd region can be used as a promising source of new drugs.

*Key words:* inulin, *Inula helenium*, spectrophotometry.

Инулин характеризуется уникальным сочетанием физико-химических и фармакологических свойств, благодаря чему он находит широкое применение в медицинской и фармацевтической практике.

В результате доклинических и клинических испытаний установлено, что инулин достоверно снижает уро-

вень глюкозы при экспериментальном аллоксановом диабете, не уступая по своей биологической активности глибенкламиду и глипиду, а также способствует нормализации показателей жирового обмена у больных сахарным диабетом II типа [1]. Указанные фармакологические эффекты обусловлены способностью молекул