

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КАРКАСНОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЬФА-ПИРРОЛИДОНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Н.С. Ковалев¹, Д.А. Бакулин¹, Д.В. Куркин¹, М.А. Дубровина¹,
А.С. Тарасов¹, Ю.Н. Климошкин², И.М. Ткаченко²*

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Изучено влияние нового каркасного производного альфа-пирролидона на психоневрологический дефицит у животных с экспериментальной ишемией головного мозга при курсовом введении. Патологию моделировали необратимой окклюзией общих сонных артерий у лабораторных крыс. У животных с экспериментальной ишемией головного мозга отмечалось значительное нарушение координации движений и сенсорно-моторных функций: животным сложнее было удержаться на вращающемся стрелке в тесте ротарод, а также замечать и избавляться от стикера на волярной поверхности передних лап в адгезивном тесте. В тесте распознавания нового объекта у животных контрольной группы отмечали признаки нарушения рабочей памяти. Курсовое введение исследуемого производного альфа-пирролидона и цитиколина способствовало значительной коррекции сенсорно-моторных и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: адамантан, альфа-пирролидон, цитиколин, ишемия головного мозга, неврологический дефицит, память.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-98-101

CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY OF NOVEL ADAMANTANE DERIVATIVE OF 2-PYRROLIDONE IN RATS WITH BRAIN ISCHEMIA

*N.S. Kovalev¹, D.A. Bakulin¹, D.V. Kurkin¹, M.A. Dubrovina¹,
A.S. Tarasov¹, Yu.N. Klimochkin², I.M. Tkachenko²*

¹ FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

² FSBEI HE «Samara State Technical University»

The cerebroprotective effect of novel adamantane derivative of 2-pyrrolidone in rats with brain ischemia was studied. Pathology was modeled by irreversible occlusion of the common carotid arteries. In rats with experimental cerebral ischemia, there was a significant impairment of coordination of movements and sensory-motor functions: it was more difficult for animals to stay on the rotating rod, as well as in the «adhesive removal test» to notice and get rid of the sticker on the volar surface of the forepaws. In the «new object recognition» test, the animals of the control group showed impaired working memory. Course administration of the investigated derivative of 2-pyrrolidone and citicoline contributed to a significant correction of motor and cognitive impairments.

Key words: adamantane, 2-pyrrolidone, citicoline, cerebral ischemia, neurological deficit, memory.

Недостаточность мозгового кровообращения и сопровождающие ее моторные и когнитивные нарушения являются частой причиной потери трудоспособности и является важной экономической проблемой [4].

При комплексном лечении последствий нарушения мозгового кровообращения (НМК) применяют различные подходы, препятствующие повреждению ткани мозга, способствующие морфологическому, метаболическому и функциональному восстановлению нейронов и/или их окружения. Подобную терапию проводят препаратами различных групп, основными из которых являются: церебральные вазодилататоры, антигипоксанты, антиоксиданты, антиагреганты и др. [3].

Производные альфа-пирролидона характеризуются широким спектром фармакологической активности: проявляют не только ноотропные свойства, но и антидепрессантное, противосудорожное и анксиолитическое действие. Эти свойства могут иметь большое значение при коррекции отдаленных последствий НМК и обуславливают целесообразность исследований этой группы препаратов [1].

Исследуемое в данной работе новое каркасное производное альфа-пирролидона (соединение ТМ-2) в предыдущих экспериментах показало наличие широкого спектра психотропной активности: анксиолитическое, антидепрессантное и ноотропное действие на интактных животных. При введении блокаторов хлорного

канала ГАМК-А рецепторов (коразола и пикротоксина) соединение ТИМ-2 оказывало противосудорожное действие, что указывает на вероятный ГАМК-ергический механизм его активности и перспективность дальнейшего исследования церебропротекторного действия, свойственного средствам, влияющим на систему ГАМК [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить церебропротекторную активность нового каркасного производного альфа-пирролидона в условиях экспериментальной ишемии головного мозга.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 40 беспородных крысах-самцах 6 мес. и массой 280–330 г, (НИИ ГТП, г. Волгоград) и было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (ГУ Волгоградский медицинский научный центр) (регистрационный № IRB 00005839 IORG 0004900 (ONHRP)): протокол 2010-2019 от 02 апреля 2019.

Церебропротекторную активность соединения ТИМ-2 изучали на животных, которым моделировали необратимую окклюзию общих сонных артерий [2]. Общую анестезию вызывали внутрибрюшинной инъекцией комбинации золетила и ксилазила (20 и 8 мг/кг соответственно). Через 24 ч после операции оценивали уровень неврологического дефицита. В исследование не включали животных, проявляющих выраженный неврологический дефицит по шкале Combs and D'Alecy [5]. Исследуемое соединение ТИМ-2 и референтный препарат цитиколин вводили перорально 7 дней.

После оценки неврологического дефицита животных распределяли на группы ($n = 10$): ложноперированные животные (ЛО), «НМК + NaCl» – контрольная группа (физраствор *per os* 0,5 мл / 100 г), «НМК + ТИМ-2» (ТИМ-2 *per os* 12 мг/кг), «НМК + цитиколин» (цитиколин *per os* 500 мг/кг).

Пероральное введение исследуемого соединения и референтного препарата продолжали в течение 7 дней. Доза ТИМ-2 была выбрана как наиболее активная по результатам предыдущих исследований, доза цитиколина выбрана по литературным данным.

Моторные и когнитивные нарушения у крыс с ишемией оценивали в тестах открытого поля (ОП), ротарод, адгезивного теста и распознавания нового объекта (РНО). В тесте ОП (установка производства ООО «НПК Открытая наука», Россия) определяли показатели двигательной и исследовательской активности: число пересеченных квадратов за 3 мин в установке и сумма актов вертикальной активности (свободных

и пристеночных стоек и число обследованных отверстий-норок) [6]. В тесте ротарод (установка производства ООО «Нейроботикс», Россия) фиксировали двигательные-координационные нарушения у животных (фиксировали время удержания на вращающемся стержне, 25 об./мин). В адгезивном тесте оценивали сенсорно-моторные нарушения (чувствительность и мелкую моторику, то есть способность животных к обнаружению и удалению инородного предмета (стикера), закрепленного на ладонной (волярной) поверхности передних лап) [5].

В тесте РНО, который проводили в две фазы («ознакомление» – 2 одинаковых объекта и «тестирование» – 1 старый и 1 новый объект) оценивали индекс дискриминации (время, затраченное на изучение нового объекта минус время, затраченное на изучение старого объекта) [9].

Эксперимент проводили в домашней клетке (545 × 395 × 200 мм), продолжительность этапов составляла 3 мин с перерывом 60 мин.

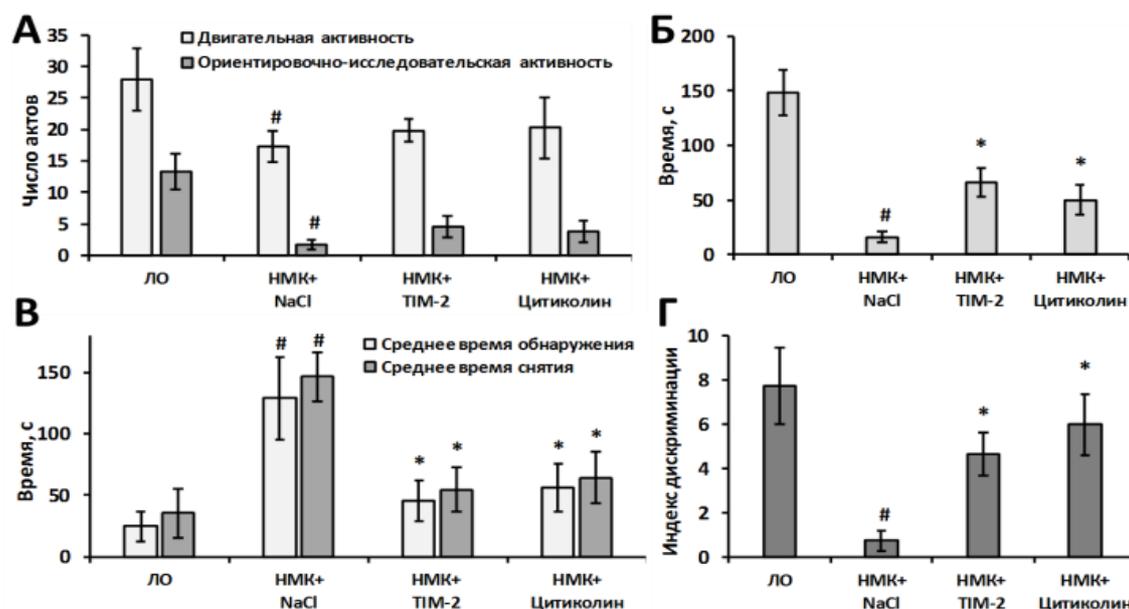
Данные обрабатывали в программе Prism 6 (GraphPad Software Inc., США) с использованием критериев: Краскела – Уоллиса и Данна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте ОП среднее число пересеченных квадратов животными контрольной группы было значительно ниже, чем у ложноперированных. Курсовое введение исследуемого соединения и препарата сравнения способствовало незначительному повышению показателей в тесте ОП (рис. А).

Нарушение мозгового кровообращения значительно повлияло на координацию движений подопытных животных в тесте ротарод: среднее время удержания на вращающемся стержне в контрольной группе было на 89 % ниже, чем у ложноперированных (рис. Б). В опытных группах, животным которых вводили исследуемое соединение и препарат сравнения, время удержания на вращающемся стержне было значительно выше.

У животных с НМК отмечались выраженные сенсорно-моторные нарушения. Так, в адгезивном тесте животные контрольной группы значительно дольше не обращали внимания и не устраняли инородный объект с ладонной поверхности передних лап (в 9 и 8 раз соответственно), чем ложноперированные (рис. В). Крысы с НМК и те, которым вводили производное альфа-пирролидона и референтный препарат цитиколин, значительно быстрее обнаруживали и удаляли инородный предмет.



Различия достоверны по сравнению с группой «ЛО», * различия достоверны по сравнению с группой «НМК-NaCl» ($p < 0,05$; критерий Данна).

Рис. Двигательная и ориентировочно-исследовательская активность животных в тесте ОП (А), время удержания на вращающемся стержне в тесте ротарод (Б), время обнаружения и снятия стикера в адгезивном тесте (В) и индекс дискриминации в тесте РНО (Г)

При оценке индекса дискриминации, при повторном предъявлении старого объекта вместе с новым, животные с НМК без лечения практически в равной степени уделяли внимание обоим объектам (рис. Г), что указывает на выраженные нарушения кратковременной памяти. В отличие от контрольной группы, в опытных, получавших лечение, животные значимо больше времени уделяли изучению нового объекта.

Нарушения мозгового кровообращения, в том числе связанные с полной и неполной обтурацией общих сонных артерий, из-за «омоложения» являются важной проблемой, вследствие провоцирования широкого ряда симптомов (головные боли, головокружения, изменения походки, затруднение выполнения тонких локомоторных операций, утомляемость, депрессивные и когнитивные расстройства), которые ухудшают качество жизни и ограничивают продолжение профессиональной деятельности. Для коррекции этих патологий, обусловленных многообразными патогенетическими факторами, применяются лекарственные средства с различным типом действия: церебропротекторы, антигипоксанта, антиоксиданты, нейропротекторы, улучшающие эндотелиальную функцию и др. Монотерапия, как правило, малоэффективна, что побуждает прибегать к комбинированному лечению 2–5 препаратами. Избежать полипрагматии могут позволить лекарственные средства с поливалентным действием. К веществам такого действия могут быть отнесены производные линейной

и циклической (пирролидоны) форм ГАМК и глутаминовой кислоты [1, 7].

Вероятный механизм церебропротекторного действия разных производных альфа-пирролидона связан с Н-холиномиметическим действием, ингибированием DAT, активацией PI3K/AKT/mTOR, что может объяснять широкий спектр нейрофармакологической активности и нейропротекторного действия препаратов данной группы [10].

Исследуемое производное альфа-пирролидона с адамантановым заместителем по аминогруппе, вводимое в течение 7 дней животным через 24 ч после двухсторонней перевязки общих сонных артерий, статистически значимо уменьшало сенсорные, моторные и дементные нарушения. В проведенном исследовании такие существенные в клинике последствия НМК, как координационные, сенсорно-моторные и когнитивные расстройства, поддавались коррекции производным альфа-пирролидона, эффективность которого была на сопоставимом уровне с референтным препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные о церебропротекторном действии нового производного альфа-пирролидона с адамантановым заместителем по аминогруппе свидетельствует о перспективности дальнейших исследований его профилактического и лечебного действия при различных НМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берестовицкая В.М., Тюренок И.Н., Васильева О.С. и др. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. – СПб.: «Астерион», 2016. – 287 с.
2. Волотова Е.В., Филина И.С., Бакулин Д.А. и др. Нейропротекторное действие фенибута и нейроглутама при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне измененной иммунореактивности // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 4. – С. 18–25.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. – М., 2017. – 92 с.
4. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156–166. – DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.
5. Куркин Д.В., Морковин Е.И., Осадченко Н.А. и др. Коррекция психоневрологических проявлений алкогольного похмелья у крыс ацетилцистеином // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 5. – С. 291–299. – DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299.
6. Султанова К.Т., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В. и др. Анксиолитические свойства соединения РУ-31 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 3 (67). – С. 28–32. – DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32
7. Тюренок И.Н., Волотова Е.В., Куркин Д.В. и др. Нейропротекторное действие нейроглутама в условиях активации свободно-радикального окисления // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 8. – С. 16–19.
8. Тюренок И.Н., Перфилова В.Н. Роль ГАМК рецепторов в развитии патологических процессов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 2 (74). – С. 47–52.
9. Antunes M., Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications // Cogn Process. – 2012. – Vol. 13 (2). – P. 93–10. – DOI:10.1007/s10339-011-0430-z
10. Maiese K. Cutting through the complexities of mTOR for the treatment of stroke // Curr Neurovasc Res. – 2014. – Vol. 11 (2). – P. 177–186. – DOI: 10.2174/1567202611666140408104831.

REFERENCES

1. Berestovitskaya V.M., Tyurenkov I.N., Vasilyeva O.S., et al. Racetams: metody sinteza i biologicheskaya aktivnost' [Racetams: methods of synthesis and biological activity]. St. Petersburg: «Asterion», 2016. 287 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Volotova E.V., Filina I.S., Bakulin D.A., et al. Nei'roprotektornoe dei'stvie fenibuta i nei'roglutama pri e'ksperimental'noi' ishemii golovnogo mozga na fone izmenennoi' immunoreaktivnosti [Neuroprotective action of phenibut and neuroglutam in experimental cerebral

ischemia on the background of altered immunoreactivity]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Russian journal of experimental and clinical pharmacology], 2016, vol. 79, no. 4, pp. 18–25. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami [Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow, 2017. 92 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., et al. Ekonomicheskii ushcherb serdechno-sosudistykh zabolevaniy v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu [Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology], 2018, vol. 14, no. 2, pp. 156–166. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kurkin D.V., Morkovin E.I., Osadchenko N.A., et al. Korrektsiya psikhonevrologicheskikh proyavleniy alkogol'nogo pokhmel'ya u kryis atsetiltsisteinom [Correction of psychological and neurological signs of alcohol hangover in rats with acetylcysteine]. *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy & Pharmacology], 2019, vol. 7, no. 5, pp. 291–299. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Sultanova K.T., Yakovlev D.S., Maltsev D.V., et al. Anksioliticheskie svoi'stva soedineniia RU-31 [Analytical properties of compound RU-31]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Volgograd State Medical University], 2018, no. 3 (67), pp. 28–32. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Tyurenkov I.N., Volotova E.V., Kurkin D.V., et al. Nei'roprotektornoe dei'stvie nei'roglutama v usloviakh aktivatsii svobodno-radikal'nogo okisleniia [Neuroprotective effect of neuroglutam under conditions of activated free radical oxidation]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology], 2014, vol. 77, no. 8, pp. 16–19. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Tyurenkov I.N., Perfiлова V. N. Rol' GAMK retseptorov v razvitii patologicheskikh protsessov [The role of GABA receptors in the development of pathological processes]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology], 2011, no. 2 (74), pp. 47–52. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Antunes M., Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process*, 2012, vol. 13 (2). pp. 93–110. DOI:10.1007/s10339-011-0430-z.

10. Maiese K. Cutting through the complexities of mTOR for the treatment of stroke. *Curr Neurovasc Res*, 2014, vol. 11 (2), pp. 177–186. DOI: 10.2174/1567202611666140408104831.

Контактная информация

Бакулин Дмитрий Александрович – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mbfdoc@gmail.com