



# Вестник

ВОЛГОГРАДСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Главный редактор**

В.И. Петров, академик РАМН

**Зам. главного редактора**

М.Е. Стаценко, профессор

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

А.Р. Бабаева, профессор

А.Г. Бебуришвили, профессор

А.А. Воробьев, профессор

С.В. Дмитриенко, профессор

В.В. Жура, доцент

М.Ю. Капитонова, профессор  
(научный редактор)

С.В. Клаучек, профессор

Н.И. Латышевская, профессор

В.Б. Мандриков, профессор

И.А. Петрова, профессор

В.И. Сабанов, профессор

Л.В. Ткаченко, профессор

С.В. Туркина (ответственный  
секретарь)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

А.Б. Зборовский, академик РАМН  
(Волгоград)

Н.Н. Седова, профессор  
(Волгоград)

А.А. Спасов, чл.-кор. РАМН  
(Волгоград)

В.П. Туманов, профессор  
(Москва)

А.К. Косоуров, профессор  
(Санкт-Петербург)

Г.П. Котельников, академик РАМН  
(Самара)

П.В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН  
(Саратов)

В.А. Батурин, профессор  
(Ставрополь)

**4 (28)**

**ОКТАБРЬ-  
ДЕКАБРЬ  
2008**



VOX  
AUDITA LAETET,  
LITTERA SCRIPTA  
MANET

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
ВОЛГМУ

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >

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 $\beta$ -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  $\beta$ -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 $\beta$ -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  $\beta$ -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 вариабельным 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  $\chi^2$ .

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  $\chi^2$ .

## 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
<i>n = 8</i>			

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

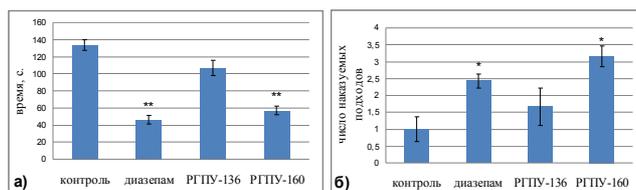


Рис. 1. Влияние соединений РГПУ-136 и РГПУ-160 на поведение животных в тесте конфликтной ситуации по Vogel: а) латентный период первого наказуемого взятия воды из поилки; б) количество наказуемых взятий воды из поилки:

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  — 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. РГПУ-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
<b>Тест «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ)</b>			
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
<b>«Тест экстраполяционного избегания» (ТЭИ)</b>			
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  $\chi^2$ ).

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  $\chi^2$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Новые производные ГАМК с гетероциклическим заместителем в  $\beta$ -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.

<p>Корсакова И. И., Пивень Н. Н., Храпова Н. П., Жукова С. И., Авророва И. В., Кулаков М. Я., Ломова Л. В., Напалкова Г. М., Сидорук В. А., Чупрына Н. А. УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИЕ АНТИГЕНЫ <i>BURKHOLDERIA</i> <i>PSEUDOMALLEI</i> И <i>BURKHOLDERIA MALLEI</i> КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ МЕЛИОИДОЗА И САПА</p>	80	<p>Korsakova I. I., Piven N. N., Khrapova N. P., Zhukova S. I., Avrorova I. V., Kulakov M. Ya., Lomova L. V., Napalkova G. M., Sidoruk V. A., Chuprina N. A. ANTIGENS OF <i>BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI</i> AND <i>BURKHOLDERIA MALLEI</i> CONTAINING CARBOHYDRATES AS A POTENTIAL BASIS FOR DIAGNOSTIC AND PREVENTIVE MEASURES OF MELIOIDOSIS AND GLANDERS</p>	80
<p>Тюренков И. Н., Меркушенкова О. В., Багметова В. В. ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ В <math>\beta</math>-ПОЛОЖЕНИИ</p>	83	<p>Tyurenkov I. N., Merkuschenkova O. V., Bagmetova V. V. THE PSYCHOPHARMACOLOGIC PROPERTIES OF THE DERIVATIVES OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABA) WITH THE HETEROCYCLIC SUBSTITUTE IN THE <math>\beta</math>-POSITION</p>	83
<p><b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b></p>		<p><b>GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS</b></p>	
<p>Рогова Н. В. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ЭНДОРФИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2</p>	87	<p>Rogova N. V. TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION OF THE BRAIN ENDORPHYNERGIC STRUCTURES AS A METHOD FOR PREVENTION AND TREATMENT OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES</p>	87
<p>АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ</p>	90	<p>AUTHER'S INDEX</p>	90