

## ВЛИЯНИЕ АДАМАНТАНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЬФА-ПИРРОЛИДОНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНУЮ И КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В СРАВНЕНИИ С БРОМАНТАНОМ

*Н.С. Ковалев<sup>1</sup>, Д.А. Бакулин<sup>1</sup>, Е.Е. Абросимова<sup>1</sup>, Д.В. Куркин<sup>1</sup>, В.Э. Пустынников<sup>1</sup>, Ю.Н. Климошкин<sup>2</sup>, И.М. Ткаченко<sup>2</sup>, И.Н. Тюренков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Изучено влияние нового адамантанового производного альфа-пирролидона на физическую работоспособность крыс, при плавании с грузом в течение 5 дней. Показано, что курсовое 5-дневное введение соединения IE-1 в дозе 23 мг/кг за 60 минут до первого плавания значительно повышает продолжительность плавания, сопоставимое с продолжительностью плавания с бромантаном. Кроме того, после 5-дневного плавания у животных, получавших IE-1, регистрировали более высокую двигательную и исследовательскую активность в тесте «Открытое поле», меньший уровень тревоги в тесте «Черно-белая камера» и лучшие показатели когнитивной функции в тесте «Распознавание нового объекта».

**Ключевые слова:** бромантан, физическая работоспособность, плавание с грузом, адамантан, актопротекторное действие.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-98-102

## INFLUENCE OF ADAMANTANE 2-PYRROLIDONE DERIVATIVE ON PHYSICAL PERFORMANCE, PSYCHOEMOTIONAL AND COGNITIVE FUNCTIONS OF LABORATORY ANIMALS IN COMPARISON WITH BROMANTHANE

*N.S. Kovalev<sup>1</sup>, D.A. Bakulin<sup>1</sup>, E.E. Abrosimova<sup>1</sup>, D.V. Kurkin<sup>1</sup>, V.E. Pustynnikov<sup>1</sup>, Yu.N. Klimochkin<sup>2</sup>, I.M. Tkachenko<sup>2</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>FSBEI HE «Samara State Technical University»

The effect of a new adamantane derivative of 2-pyrrolidone on the physical performance of rats when swimming with a load (for 5 days) was studied. It has been shown that a course, 5-day administration of IE-1 at a dose of 23 mg/kg 60 min before the first swim, significantly increases the swimming duration, comparable to that of bromantane. In addition, after a 5-day swim, animals treated with IE-1 showed higher motor and exploratory activity in the Open Field test, a lower level of anxiety in the Light/Dark Box test, and better indicators of cognitive function in the novel object recognition test.

**Key words:** bromantane, physical performance, swimming with a load, adamantane, actoprotective action.

Высокий темп современной жизни способствует истощению с развитием синдрома хронической усталости. Для повышения физической и умственной деятельности человека в обычных и экстремальных условиях используют различные препараты растительного происхождения (экстракт женьшеня и др.), а также синтетические препараты (бромантан, бемитил и др.). Некоторые препараты требуют курсового приема с развитием умеренного эффекта, а другие могут приводить к истощению ресурсов организма. Это делает актуальным поиск новых эффективных и безопасных средств актопротекторного действия [6].

Бромантан – одно из немногих производных адамантана, обладающих актопротекторным типом действия [3]. Применение данного препарата оправдано

в сложных условиях среды. Данный препарат обладает антиоксидантной, мембраностабилизирующей активностью, а также оказывает энергосберегающее влияние на расходование фонда макроэргов при интенсивных нагрузках [3]. Бромантан был занесен в число препаратов, запрещенных Международным антидопинговым комитетом [8]. Несмотря на высокую эффективность и безопасность бромантана, он был снят с производства по неизвестным причинам. Однако изучение и создание препаратов с выраженной адаптогенной активностью, в том числе более эффективных и улучшенных аналогов бромантана, все еще актуально.

Для линейных и циклических (производные альфа-пирролидона) производных ГАМК характерен

широкий спектр психотропной активности: нейропротекторная, антигипоксанта, антиоксидантная, ноотропная, анксиолитическая, психостимулирующая и др. [1, 5]. Подобное поливалентное действие может в ряде случаев позволить избежать полипрагмазии и повысить безопасность терапии. Широким спектром нейро- и психотропного действия обладают производные адамантана, в частности отмечено их ноотропное (мемантин) и антидепрессантное (амантадин) действие. Проведен синтез ряда каркасных соединений, содержащих фрагмент пирролидин-2-она либо в боковой цепи 1-(3-гидроксиадамантан-1-ил)пирролидин-2-он (IE-1).

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние адамантанового производного альфа-пирролидона на физическую работоспособность, после повторяющихся нагрузок, а также на психоэмоциональное состояние и когнитивную функцию крыс.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 24 беспородных крысах-самцах (10 мес.) массой 350–360 г (НИИ ГТП, г. Волгоград) и было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (IRB0005839 IORG0004900 (ONRP)).

Изучение влияния адамантанового производного альфа-пирролидона на физическую работоспособность оценивалось в течение 5 дней при ежедневном пятикратном «Принудительном плавании» со свинцовым грузом, составляющим 10 % от массы тела, который прикреплялся к корню хвоста животного резиновой лигатурой [10]. Промежуток между плаваниями составлял 90 мин, первые 4 плавания осуществлялись при температуре воды ( $25 \pm 1$ ) °С, 5-е плавание – при температуре воды ( $18 \pm 1$ ) °С. Принудительное плавание животных проводилось в сосудах с внутренним диаметром 30 см и высотой 70 см. Высота водяного столба составляла 60 см. Моментом окончания тестирования считали погружение животного под воду и неспособность всплыть на поверхность воды в течении 10 секунд.

Не избегаемое принудительное плавание является сильным стрессорным фактором, который может приводить к развитию психоэмоциональных и когнитивных нарушений. В данном исследовании такие осложнения условий теста, как многократное плавание с грузом в течение дня, повторение теста в течение нескольких дней, снижение температуры воды,

предполагают повышение выраженности дезадаптивных нарушений. Поэтому после 5-дневных, повторяющихся физических нагрузок, на 6-й день с данными животными были проведены тесты «Открытое поле» (ОП), «Черно-белая камера» (ЧБК), «Распознавание нового объекта» (РНО) и «Тест экстраполяционного избегания» (ТЭИ) (установки производства НПК «Открытая наука», Россия). Психоэмоциональное состояние в тесте «ОП» оценивали по уровню двигательной (числу пересеченных квадратов) и исследовательской (сумме актов стоек и числа обследованных отверстий-норок) активностям. В тесте «ЧБК» фиксировали латентный период захода в темный отсек и суммарное время в светлом отсеке [2, 4]. В тесте «РНО» оценивали кратковременную память, при этом эксперимент проводили в две фазы («ознакомление», когда в поле размещались 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) [7]. Эксперимент проводили в домашней клетке (545 × 395 × 200 мм), продолжительность этапов составляла 3 минуты с перерывом 60 минут. В «ТЭИ» по латентному периоду подныривания оценивали влияние на формирование навыка активного избегания от аверсивной среды в стрессовых условиях и на воспроизведение памятного следа через 24 часа и 14 суток. В «ТЭИ» дополнительно фиксировали суммарное время иммобилизации, величина которого может соответствовать уровню депрессивности животного.

Были сформированы следующие группы ( $n = 8$ ): «Контроль» – контрольная группа (физраствор, в/б, 0,5 мл/100 г), «Бромантан» и «IE-1» – группы животных, которым за 60 мин до тестирования вводили (в/б) соответственно бромантан (60 мг/кг) или соединение IE-1 (23 мг/кг). Доза IE-1 была выбрана как наиболее активная по результатам предыдущих исследований, доза бромантана выбрана на основании литературных данных.

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

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

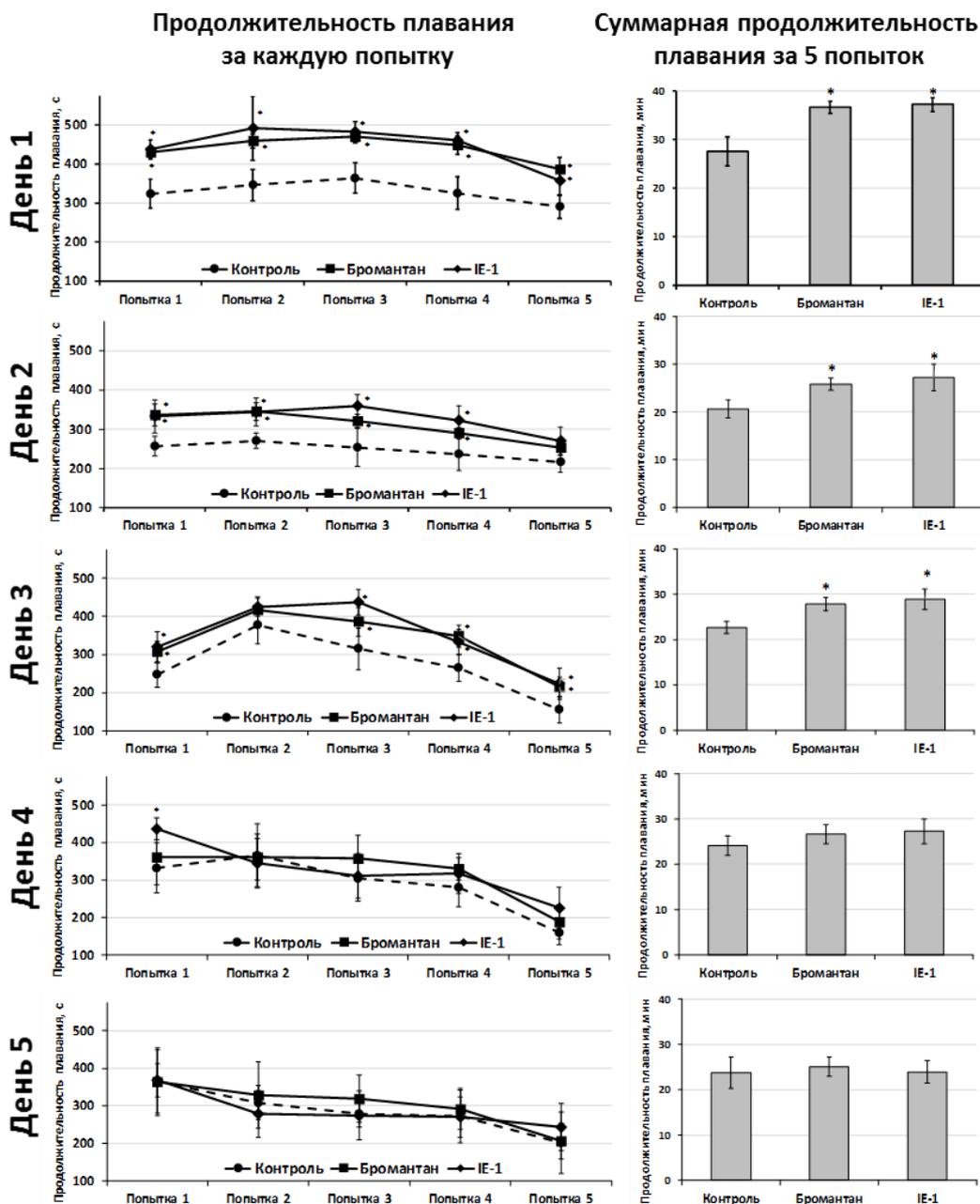
Длительность плавания при ежедневных 5-кратных повторениях плавательных нагрузок в течение 5 дней представлены на рис. В группах,

получавших исследуемое соединение IE-1 и бромантан, значительно большая продолжительность плавания относительно контрольной группы наблюдалась 1-, 2-, 3-й день тестирования, практически при всех попытках. На 4-й и 5-й день тестирования различия между группами не наблюдались.

После 5-дневного тестирования животных в тесте «принудительное плавание с грузом» на следующий день регистрировали поведение животных в тестах ОП, ЧБК, РНО и проводили обучение в тесте ТЭИ.

В тесте «ОП» в группах, получавших соединение IE-1 и препарат «Бромантан», двигательная активность животных после 5-дневного плавания была значительно выше, чем в контрольной группе (табл.).

При этом в тесте ЧБК только группа IE-1 значительно отличалась от контрольной по показателям: латентный период захода в темный отсек и время в светлом отсеке, что в дополнении к результатам в ОП указывает на более низкий уровень тревоги у животных данной группы.



\* Различия достоверны по сравнению с группой «Контроль» ( $p < 0,05$ ; критерий Данна).

Рис. Продолжительность плавания с грузом на протяжении 5 дней

Показатели поведения в тестах ОП, ЧБК, РНО и ТЭИ

Показатели/тесты	Группы		
	контроль	бромантан	IE-1
<i>Открытое поле</i>			
Двигательная активность	19,70 ± 2,98	27,30 ± 2,74*	31,60 ± 2,89*
Исследовательская активность	5,30 ± 0,57	12,30 ± 1,85*	19,60 ± 2,93*
<i>Черно-белая камера</i>			
Латентный период захода в темный отсек	25,90 ± 4,25	28,30 ± 5,43	42,20 ± 6,06*
Время в светлом отсеке	39,10 ± 9,02	69,10 ± 12,42	94,60 ± 10,75*
<i>Распознавание нового объекта</i>			
Индекс дискриминации	2,40 ± 0,69	2,30 ± 0,56	5,20 ± 0,37*
Индекс габитуации	0,80 ± 0,75	0,20 ± 0,68	4,10 ± 1,28*
<i>Тест экстраполяционного избавления – обучение</i>			
Продолжительность иммобилизации	22,00 ± 8,21	39,00 ± 9,35	13,00 ± 6,08
Латентный период подныривания	85,00 ± 27,2	111,10 ± 23,79	76,00 ± 25,03
<i>Тест экстраполяционного избавления – воспроизведение навыка через 24 часа</i>			
Продолжительность иммобилизации	6,40 ± 6,43	3,80 ± 3,75	0,60 ± 0,24
Латентный период подныривания	34,10 ± 10,92	35,30 ± 7,39	26,80 ± 5,77
<i>Тест экстраполяционного избавления – воспроизведение навыка через 14 дней</i>			
Продолжительность иммобилизации	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Латентный период подныривания	11,00 ± 4,81	19,30 ± 2,58	12,40 ± 4,21

\* Различия достоверны по сравнению с группой «Контроль» ( $p < 0,05$ ; критерий Данна).

Далее у данных животных была проведена оценка рабочей памяти в тесте Распознавание нового объекта, где было отмечено значительное превышение индекса дискриминации и габитуации в группе, получавшей соединение IE-1 (животные значительно больше внимания уделяли новому объекту в фазе тестирования). При этом в группе, получавшей бромантан, показатели были на уровне контрольной группы.

В тесте ТЭИ, в котором животному в условиях аверсивной среды необходимо было найти способ решения экстраполяционной задачи и воспроизвести выученный навык через 1 и 14 дней, животные контрольной группы и группы бромантан тратили 1,5–2 мин на решение задачи, значительное время проводя в неподвижности, что характеризует поведение отчаяния, когда активным попыткам избавления животное предпочитало неподвижное пребывание в холодной воде. С другой стороны, при сопоставимом времени подныривания, животные, получавшие соединение IE-1, меньше времени пребывали в неподвижности, продолжая активные попытки избавления от аверсивной среды. Подобная тенденция сохранилась через 24 ч, при воспроизведении обученного навыка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адамантановое производное альфа-пирролидона повышает физическую работоспособность на уровне препарата «Бромантан», при этом в отличие от броматана снижает уровень тревоги и улучшает когнитивную функцию лабораторных животных, которые подвергались 5-дневному плаванию с грузом.

Представленные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований производного альфа-пирролидона в качестве актопротектора для лечения синдрома хронической усталости и астенических состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С. и др. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. – Санкт-Петербург: Астерион, 2016. – 287 с.
2. 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.
3. Морозов И.С., Климова Н.В., Сергеева С.А. и др. Производные адамантана, повышающие устойчивость организма к экстремальным воздействиям // Вестник РАМН. – 1999. – № 3. – С. 28–32.

4. 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.

5. 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.

6. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксанта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 50–81.

7. Antunes M., Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications // Cogn Process. – 2012. – Vol. 13 (2). – P. 93–110.

8. Docherty J.R. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA) // Br J Pharmacol. – 2008. – Vol. 154 (3). – P. 606–622.

9. Marc L.M., Ronald de Kloet E. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art // Behavioral Brain Research. – 2019 – Vol. 364. – P. 1–10.

10. Voltarelli F.A., Gobatto C.A., Mello M.A.R. de. Minimum blood lactate and muscle protein of rats during swimming exercise // Biology of Sport. – 2008. – P. 23–34.

#### REFERENCES

1. Berestovitskaya V.M., Tyurenkov I.N., Vasilyeva O.S., et al. Ratsetamy: metody sinteza i biologicheskaya aktivnost' [Racetams: methods of synthesis and biological activity]. St. Petersburg, Asterion Publ., 2016. 287 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

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

3. Morozov I.S., Klimova N.V., Sergeeva S.A. et al. Proizvodnyye adamantana, povyshayushchiye ustoychivost' organizma k ekstremal'nym vozdeystviyam [Adamantane derivatives that increase the body's resistance to extreme influences]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk* [Herald of the Russian Academy of Sciences], 1999, no 3, pp. 28–32. (In Russ.; abstr. in Engl.)

4. 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.).

5. Tiurenkov 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 neuroglutamate under conditions of activated free radical oxidation]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Russian journal of experimental and clinical pharmacology], 2014, no. 8, pp. 16–19. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Shabanov P.D. Adaptogeny i antigipoksanty [Adaptogens and antihypoxants]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy], 2003, no. 3 (2), pp. 50–81. (In Russ.; abstr. in Engl.)

7. Antunes M., Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process*, 2012, vol. 13 (2), pp. 93–110.

8. Docherty J.R. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol*, 2008, vol. 154 (3), pp. 606–622.

9. Marc L.M., Ronald de Kloet E. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behavioral Brain Research*, 2019, vol. 364, pp. 1–10.

10. Voltarelli F.A., Gobatto C.A., Mello M.A.R. de. Minimum blood lactate and muscle protein of rats during swimming exercise. *Biology of Sport*, 2008, pp. 23–34.

#### Контактная информация

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