

## ФЕНИБУТ И ЕГО ЦИТРАТ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ХРОНИЧЕСКИМ СТРЕССОМ — ЛИШЕНИЕМ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ФАЗЫ СНА

И. Н. Тюренков<sup>1</sup>, В. В. Багметова<sup>1</sup>, Л. Е. Бородкина<sup>1</sup>,  
В. М. Берестовицкая<sup>2</sup>, О. С. Васильева<sup>2</sup>

Исследовано стресспротекторное действие структурных аналогов ГАМК: фенибута и его соли с лимонной кислотой (цитрат фенибута, цитрокард, РГПУ-147) с использованием модели хронического стресса, вызываемого семикратной 24-часовой депривацией парадоксальной фазы сна с интервалом между депривациями 24 ч. Установлено, что фенибут и цитрат фенибута оказывают стресспротекторное действие: уменьшают выраженность эмоциональных нарушений в “открытом поле” и “приподнятом крестообразном лабиринте”, когнитивных нарушений в тестах “условная реакция пассивного избегания” и “экстраполяционного избавления”; ограничивают стресс-реакцию, уменьшая выраженность гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса, изъязвления слизистой желудка. Цитрат фенибута превосходит фенибут по выраженности стресспротекторного действия.

**Ключевые слова:** депривация парадоксальной фазы сна, хронический стресс, производные ГАМК, фенибут, цитрат фенибута, стресспротекторное действие

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сна могут быть как последствием стресса, так и выступать в роли стрессирующего фактора. Дефицит полноценного сна является сильным стрессором [7]. Фармакологическая стимуляция ГАМК-ергической системы — стресс-лимитирующего фактора — рассматривается как одно из перспективных направлений в предупреждении и лечении стрессиндуцированных заболеваний. ГАМК способствует ограничению стресс-реакции за счет нескольких механизмов, реализующихся через тормозные медиаторные влияния, подавляющие стрессобусловленное “застойное” возбуждение мозга; способность ингибировать высвобождение и нивелировать эффекты медиаторов и гормонов стресса в ЦНС и на периферии; метаболическую функцию и участие в энергетическом обеспечении ЦНС [8]. Представляется перспективным поиск и изучение веществ с ГАМК-позитивным действием, предупреждающих развитие стресс-обусловленной патологии, в том числе психоневрологических расстройств (посттравматическое стрессовое расстройство, тревожно-депрессивные расстройства, неврозы и др.). Показано, что производные аналогов ГАМК, в том числе фенибута — соли с карбоновыми кислотами — проявляют более выраженные ноотропные и нейропротекторные свойства, чем исходные вещества [2, 5, 6]. Цель настоящего исследования: сравнитель-

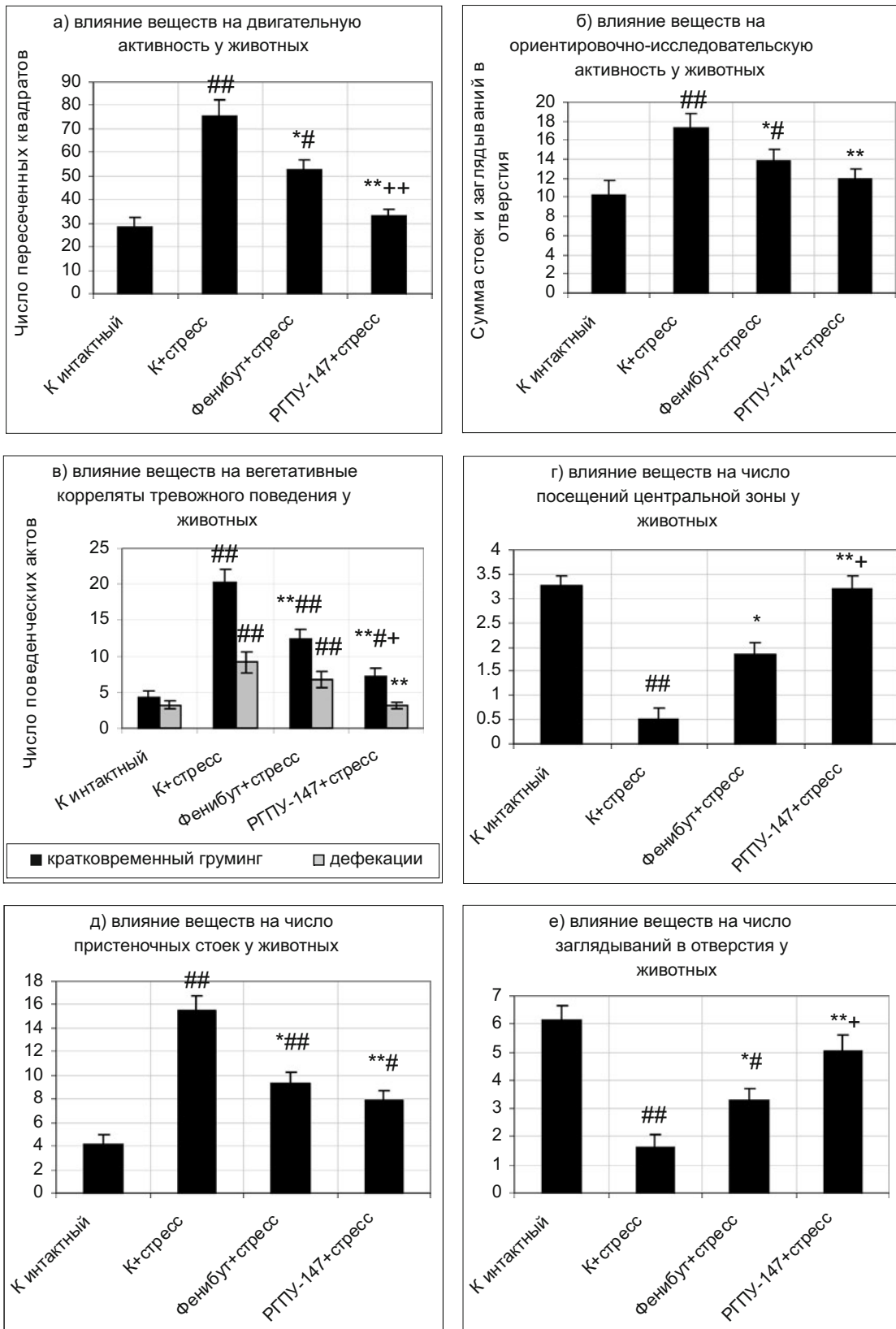
ное изучение эффективности фенибута и нового производного ГАМК цитрата фенибута (цитрокард) в предупреждении психоневрологических нарушений, вызванных хроническим стрессом — лишением парадоксальной фазы сна.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение стресспротекторного действия структурных аналогов ГАМК фенибута и его соли с лимонной кислотой (цитрат фенибута, цитрокард, РГПУ-147) проводили с использованием модели хронического стресса, вызываемого семикратной 24-часовой депривацией парадоксальной фазы сна (ДПС) с интервалом между ДПС 24 ч [4]. Такая схема хронического лишения парадоксальной фазы сна (24 ч через 24 ч × 7 раз) была подобрана эмпирически. Непрерывное лишение сна в течение 24 – 48 ч рассматривается как острый стресс [1, 4]. Однако инсомнические нарушения различного генеза обычно протекают длительно, то есть являются хроническим стрессором [7]. Поэтому мы остановились на моделировании хронического лишения полноценного сна. Продолжение лишения парадоксального сна 3 и более суток (непрерывно) в наших опытах сопровождалось высокой летальностью животных (до 60 % в контроле), что согласуется с данными других авторов [1]. В связи с высокой летальностью численность групп существенно уменьшалась, при этом не представлялось возможным корректно выполнить статистическое сравнение поведенческих показателей у животных разных групп. Ввиду этого, мы остановились на детальном моделировании ДПС. В интервалах между ДПС животные находились в домашних клетках на стандартном пищевом

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.  
E-mail: vlgmed@avtlg.ru

<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург.



**Рис. 1.** Влияние фенибута и его цитрата на поведение в “открытом поле” у животных, подвергшихся хроническому стрессу.

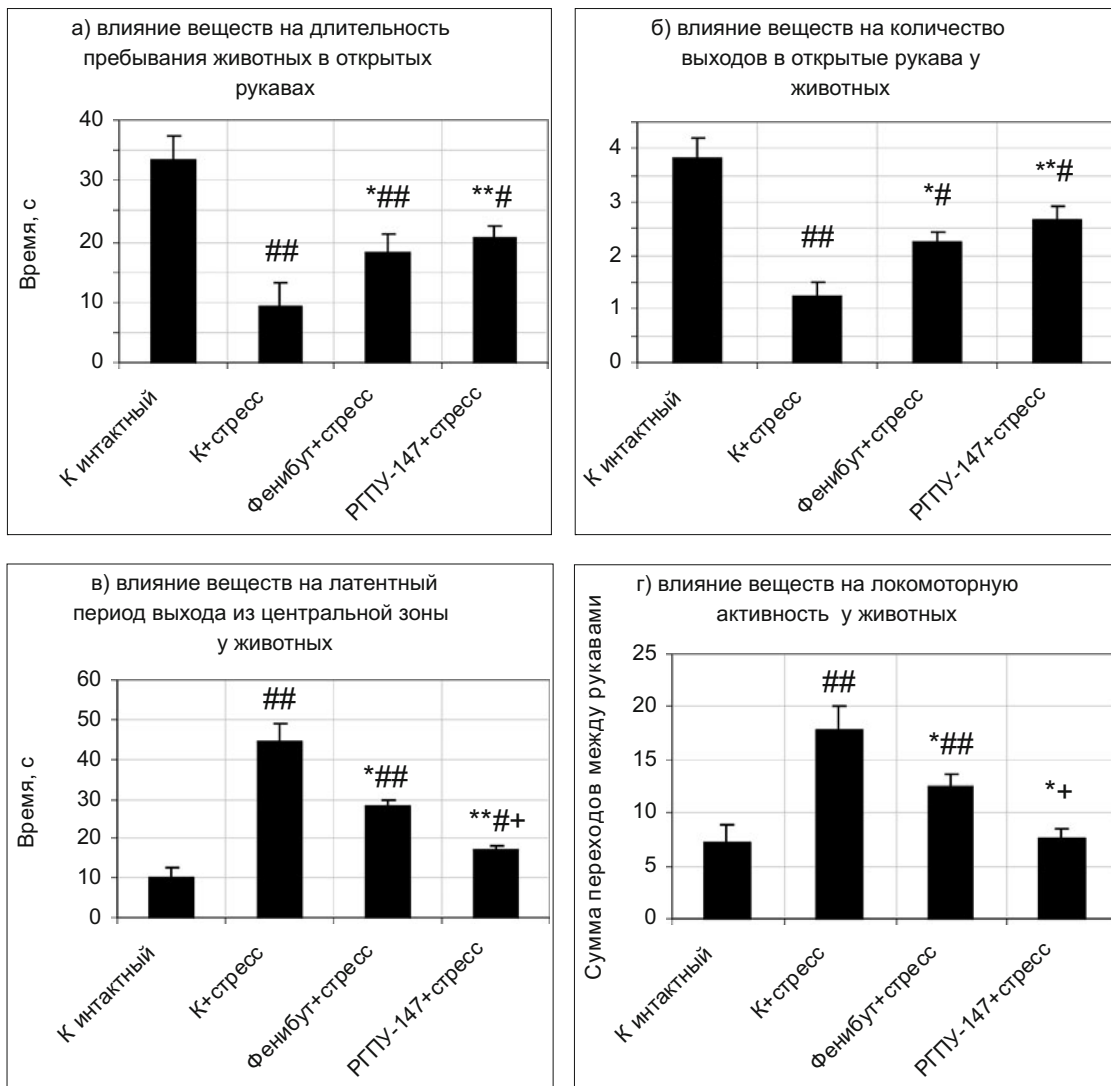
Здесь и на рис. 2, 3: К+стресс — контрольная группа животных, подвергавшихся стрессированию; К интактный — контрольная группа животных, не подвергавшихся стрессу;

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с группой животных К+стресс;

# —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с группой животных К интактный;

+ —  $p < 0,05$ ; ++ —  $p < 0,01$  — статистическая значимость различий по сравнению с показателями группы животных фенибут + стресс;

(ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений).



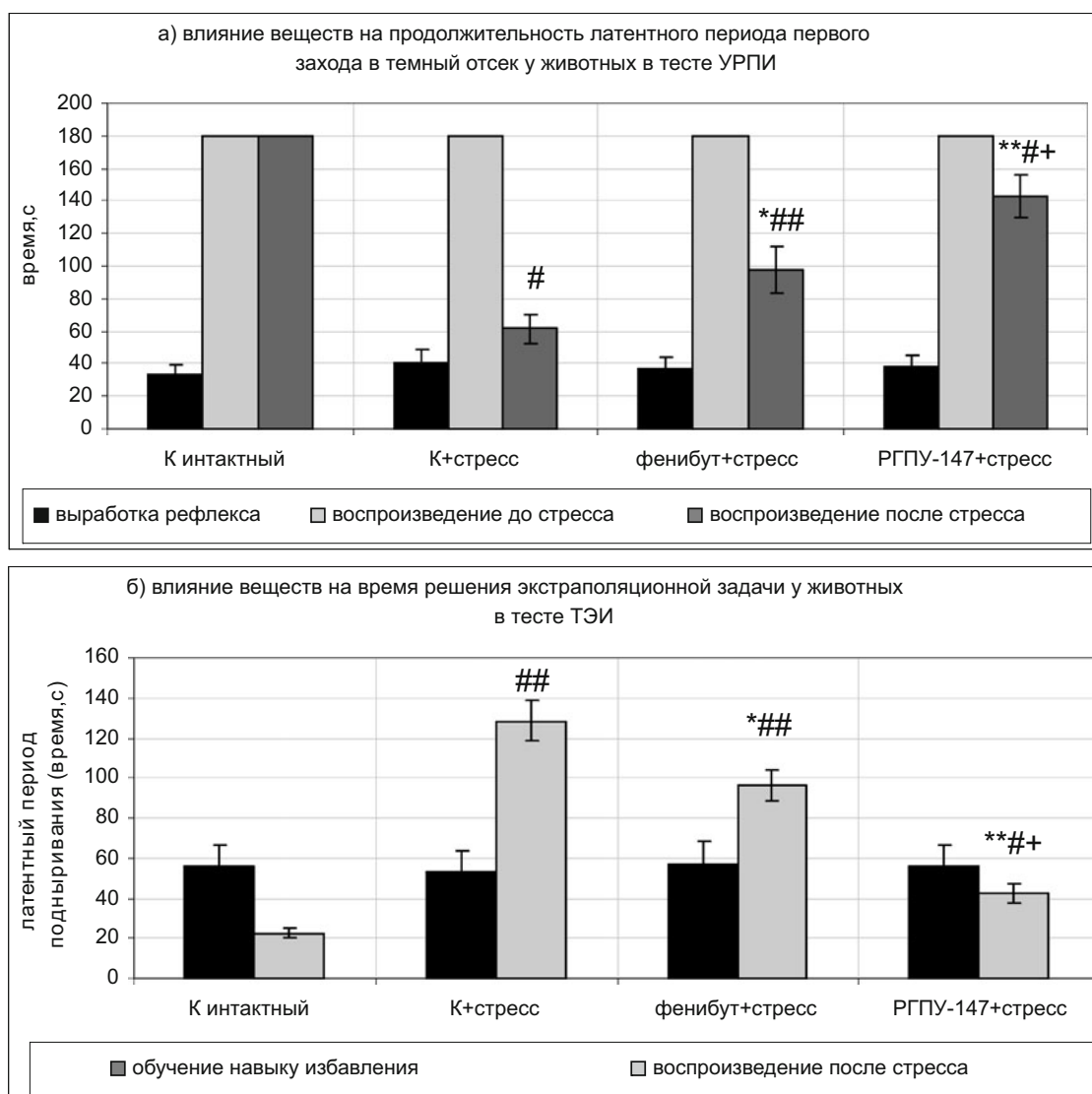
**Рис. 2.** Влияние фенибута и его цитрата на поведение в “приподнятом крестообразном лабиринте” у животных, подвергшихся хроническому стрессу.

Обозначения те же, что на рис. 1.

рационе. Дробное 5-суточное лишение сна (24 ч через 24 ч × 5 раз) характеризовалось развитием картины стадии адаптации стресс-синдрома, большинство поведенческих показателей у стрессированных животных практически не отличались от показателей интактных крыс, не отмечалось характерных явлений “стрессорной триады”. 7-кратное дробное лишение парадоксальной фазы сна уже сопровождалось явлениями дистресса, характерными для стадии истощения, которые будут описаны далее. Более длительное дробное лишение парадоксальной фазы сна (8-, 9-кратное по схеме 24 ч через 24 ч) уже сопровождалось существенной летальностью у животных (30 – 40 %).

Стресспротекторное действие веществ оценивали по влиянию на психоневрологический статус стрессированных животных в тестах “открытое поле” (ОП) [4], “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) [4],

“условная реакция пассивного избегания” (УРПИ) [4], “тест экстраполяционного избавления (ТЭИ) [4]. Тесты ОП и ПКЛ выполняли однократно в интервале 1 – 3 ч после последней ДПС. Тесты УРПИ и ТЭИ выполняли в 3 этапа: 1 этап — выработка рефлекса за 24 ч до первой ДПС, 2 — проверка выработки рефлекса — непосредственно перед первой ДПС, 3 — проверка сохранности рефлекса через 24 ч после последней ДПС. Кроме того, оценивали выраженность “стрессорной триады” у животных — гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса (на торсионных весах проводили взвешивание органов с определением относительной массы в мг/100 г массы животного) и степени изъязвления слизистой желудка в баллах: 1 балл — единичные эрозии, 2 — множественные эрозии, 3 — единичные язвы, 4 — единичные эрозии и единичные язвы, 5 — множественные эрозии и единичные язвы, 6 баллов — множественные язвы [3].



**Рис. 3.** Влияние фенибута и его цитрата на когнитивные функции в тестах “условная реакция пассивного избегания” и “тест экстраполяционного избегания” у животных, подвергшихся хроническому стрессу.

Обозначения те же, что на рис. 1.

Предварительно животных выводили из эксперимента посредством эфирного наркоза.

Субстанции фенибута и РГПУ-147 получены на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия). Вещества вводили животным в эквивалентных количествах в дозах, составляющих 1/10 от молекулярной массы: фенибут — 18 мг/кг, его цитрат — 37 мг/кг. Рабочие растворы веществ приготавливали *ex tempore*, растворитель — 0,89 % раствор NaCl. Контрольным животным вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Вещества вводили животным однократно внутривентриально за 40 мин до каждой посадки на “островки”.

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах самцах (180–220 г), содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к

воде и полнорационному гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92). 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”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное и частое лишение животных полноценного сна вызывало у них нарушения поведения, характеризовавшиеся состоянием ажитации, тревожно-фобической настроенности и когнитивного дефицита (рис. 1, 2, 3).

В тесте ОП у животных группы контроль + стресс отмечалось растормаживание локомоторного поведения, резкое возрастание вегетативных проявлений стресса (кратковременного < 5 с груминга и дефека-

**Влияние фенибута и его цитрата на выраженность стрессобусловленных морфосоматических нарушений (“стрессорной триады”) у животных после воздействия хронического стресса ( $M \pm m$ )**

Регистрируемые показатели	Интактный контроль	Контроль + стресс	Фенибут + стресс	РГПУ-147 + стресс
Относительный коэффициент массы надпочечников мг/100 г массы животного	17,32 ± 1,25	30,14 ± 3,64 <sup>##</sup>	24,35 ± 2,61 <sup>*#</sup>	19,18 ± 1,07 <sup>**+</sup>
Относительный коэффициент массы тимуса мг/100 г массы животного	214,52 ± 15,24	107,15 ± 7,82 <sup>##</sup>	143,14 ± 10,07 <sup>*#</sup>	182,12 ± 12,08 <sup>**##+</sup>
Степень язвенного поражения слизистой оболочки желудка, баллы	0,37 ± 0,25	2,88 ± 0,05 <sup>##</sup>	1,75 ± 0,32 <sup>*##</sup>	0,60 ± 0,15 <sup>**+</sup>

$n = 8$

**Примечание.** К + стресс — контрольная группа животных, подвергавшихся стрессированию; К интактный — контрольная группа животных, не подвергавшихся стрессу; статистическая значимость различий (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена Кейлса для множественных сравнений):

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — по сравнению с группой животных К + стресс;

# —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$  — по сравнению с группой животных К интактный;

+ —  $p < 0,05$  — по сравнению с показателями группы животных фенибут + стресс.

ций), уменьшение числа посещений центральной зоны (рис. 1).

Данные изменения поведенческих показателей были статистически значимы по сравнению с интактным контролем. У группы животных контроль + стресс практически полностью отсутствовал горизонтальный компонент исследовательского поведения — заглядывания в отверстия, отмечался лишь вертикальный компонент данного вида поведенческой активности в виде пристеночных стоек, трактуемых как ориентировочная реакция тревожно-фобического характера. Фенибут и РГПУ-147 уменьшали проявления стрессобусловленной дезорганизации поведения у животных, подвергшихся хроническому стрессу: статистически значимо уменьшали двигательную активность, количество пристеночных стоек, число актов кратковременного “тревожного” груминга и фекальных болюсов, увеличивали число посещений центральной зоны и заглядываний в отверстия. При этом РГПУ-147 был статистически значимо более активен, чем фенибут, некоторые показатели поведения у животных, получавших его, не имели статистически значимых отличий от показателей интактного контроля.

В ПКЛ у стрессированных контрольных крыс отмечались нарушения эмоционального статуса с преобладанием тревожно-фобических компонентов поведения: снижение времени пребывания в открытых рукавах и числа их посещений; наблюдались явления агитации в виде растормаживания двигательного поведения (увеличение числа горизонтальных перемещений); нарушение когнитивных функций — падение скорости ориентировочных реакций (увеличение латентного периода выхода из центра), рис. 2.

Фенибут и в большей степени его цитрат уменьшали выраженность перечисленных психоневрологических нарушений у животных в постстрессорном периоде: статистически значимо увеличивали время пребывания в открытых рукавах, число заходов в них,

уменьшали локомоторную активность и латентный период выхода из центральной зоны.

Нарушение когнитивных функций у крыс группы контроль + стресс выражалось в статистически значимом уменьшении латентного периода первого захода в темный отсек в тесте УРПИ, а также удлинении латентного периода “подныривания” в ТЭИ (рис. 3).

Фенибут и в большей степени его цитрат статистически значимо уменьшали выраженность перечисленных нарушений памяти у животных и проявляли, таким образом, ноотропные и нейропротекторные свойства, по выраженности которых цитрат фенибута статистически значимо превосходил фенибут.

Фенибут и его цитрат уменьшали выраженность соматических проявлений общего адаптационного синдрома (“стрессорной триады”) (таблица), что свидетельствует об их способности ограничивать стресс-реакцию и оказывать стресспротекторное действие.

## ВЫВОДЫ

1. Фенибут и цитрат фенибута оказывают нейропротекторное действие в условиях хронического стресса — лишения парадоксальной фазы сна. Статистически значимо уменьшают у животных выраженность эмоциональных нарушений в “открытом поле” и “приподнятом крестообразном лабиринте”, а также когнитивных нарушений в тестах “условная реакция пассивного избегания” и “экстраполяционного избегания”.

2. Фенибут и цитрат фенибута ограничивают стресс-реакцию, уменьшая выраженность “стрессорной триады” у животных, подвергшихся хроническому стрессу: гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса, изъязвления слизистой желудка и оказывают, таким образом, стресспротекторное действие.

3. Цитрат фенибута превосходит фенибут по выраженности стресспротекторного действия в условиях хронического стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Аряев, В. И. Кресюн, *Бюл. exper. биол.*, **110**(11), 499 – 501 (1990).
2. В. В. Багметова, Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков и др., *Фундаментальные исследования*, № 10(3), 467 – 471 (2011).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(4), 44 – 58 (2007).
4. С. С. Перцов, *Бюл. exper. биол.*, № 11, 469 – 470 (1995).
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), 2-е изд., ОАО “Издательство “Медицина”, Москва (2005).
6. И. Н. Тюренков, Л. Е. Бородкина, А. В. Воронков, *Вестн. Волгоградского гос. мед. университета*, № 11, 24 – 27 (2004).
7. И. Н. Тюренков, В. В. Багметова, А. Н. Кривицкая и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(2), 3 – 7 (2011).
8. K. M. Keyes, M. L. Hatzenbuehler, D. S. Hasin, *Psychopharmacology*, **218**(1), 1 – 17 (2011).
9. B. S. McEwen, A. E. Mirsky, *Physiol. Rev.*, **87**(3), 873 – 904 (2007).

Поступила 01.02.12

**FENIBUT AND ITS CITRATE PREVENT PSYCHONEUROLOGICAL DISORDERS CAUSED BY CHRONIC STRESS (PARADOXICAL SLEEP DEPRIVATION)****I. N. Tyurenkov<sup>1</sup>, V. V. Bagmetova<sup>1</sup>, L. E. Borodkina<sup>1</sup>, V. M. Berestovitskaya<sup>2</sup>, and O. S. Vasil'eva<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov I, Volgograd, 400131, Russia<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University, nab. Moiki 48, St. Petersburg, 191186, Russia

\* e-mail: vlgmed@avtlg.ru

The antistress protective action of two structural analogs of GABA, fenibut and its salt with citric acid (fenibut citrate, citrocard, RGPU-147), has been studied using a model of chronic stress caused by seven-fold 24-h deprivation of paradoxical sleep phase at an interval of 24 h between the deprivations. It is established that fenibut and fenibut citrate produce a protective action by (i) reducing the intensity of emotional disorders in the open-field test and elevated plus maze test, (ii) decreasing cognitive disorders in the tests for conditioned avoidance response and extrapolatory deliverance; and (iii) limiting stress reaction due to a decrease in the intensity of adrenal hypertrophy, thymus involution, and stomach mucous membrane ulceration. Fenibut citrate surpasses fenibut in the intensity of antistress protective action.

**Key words:** Paradoxical sleep deprivation, chronic stress, GABA derivatives, fenibut, fenibut citrate, stress-protective action