

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ ГИДРОХЛОРИДА β -ФЕНИЛГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ (РГПУ-135, ГЛУТАРОН)

В. В. Багметова¹, Ю. В. Чернышева¹, О. В. Меркушенкова¹,
В. М. Берестовицкая², О. С. Васильева², И. Н. Тюренков¹

В тестах “подвешивания мышей за хвост” и Порсолта производное глутаминовой кислоты гидрохлорид β -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон), имипрамин, тианептин и флуоксетин уменьшают выраженность депрессивного поведения, увеличивают показатели активного поведения избегания аверсивной ситуации у животных. Соединение РГПУ-135 проявляет равную с имипраминем “антидепрессивную” активность, статистически значимо более выраженную, чем у флуоксетина и тианептина.

Ключевые слова: производные глутаминовой кислоты; депрессия; имипрамин; тианептин; флуоксетин

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства занимают ведущее место среди психических и поведенческих нарушений, являясь преобладающими в структуре аффективной патологии [2, 3, 5]. При этом лишь 3–10% пациентов с депрессией получают адекватное лечение антидепрессантами, поскольку многие из известных препаратов обладают недостаточной эффективностью, малой широтой терапевтического действия, серьезными побочными эффектами, что в значительной мере ограничивает их применение [2, 6]. Изучение производных естественных нейромедиаторов и нейромедиаторов является продуктивной стратегией поиска и разработки новых эффективных психотропных средств [4, 6, 8, 9]. Для такого рода веществ характерна низкая токсичность и потенциально высокая лекарственная безопасность [3, 8, 9]. Глутаминовая кислота — основной возбуждающий нейромедиатор в ЦНС, играет значительную роль в формировании эмоционального статуса и патогенезе депрессии. Многочисленными исследованиями показано высокое содержание глутаминовой кислоты и глутаматергических синапсов в эмоциогенных структурах мозга (гиппокамп, ядра среднего мозга и др.) [1, 6]. Многие глутаматергические вещества и структурные аналоги глутаминовой кислоты обладают антидепрессивными свойствами — ламотриджин, мемантин, нооклерин, соли N-(5-гидроксииндолиноил)-L-глутаминовой кислоты [6, 10]. В ряде случаев собственно глутаминовая кислота как лекарственное средство используется в комплексной терапии депрессивных состояний [6]. Цель работы — изучение антидепрессивных свойств нового производ-

ного глутаминовой кислоты — гидрохлорида β -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) в сравнении с имипраминем, тианептином и флуоксетином.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на белых нелинейных мышцах самцах (18–20 г) и крысах самцах (180–200 г) 4-месячного возраста, 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 модели депрессии: тест “подвешивания мышей за хвост” (ПМХ) [7] и тест неизбежного принудительного плавания по Порсолту [7]. В качестве препаратов сравнения использовали трициклический антидепрессант имипрамин (ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Будапешт, Венгрия) 15 мг/кг [3], трициклический антидепрессант тианептин (“Les Laboratoires Servier”, Франция) 12,5 мг/кг [5] и ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин (ЗАО “Канонфарма продакшн”, Щелково, Московская обл., Россия) 20 мг/кг [5]. Субстанцию гидрохлорида β -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 [4]. Вещества растворяли в 2% крахмальной слизи, растворы готовили непосредственно перед употреблением и вводили животным однократно в желудок через зонд за 2 ч до выполнения тестов. Контрольные животные получали 2% крахмальную слизь в эквивалентном объеме. Результаты исследования статистически обрабатывали с использованием рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Ньюмена-Кейлса.

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

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48.
E-mail: kohrgpu@yandex.ru

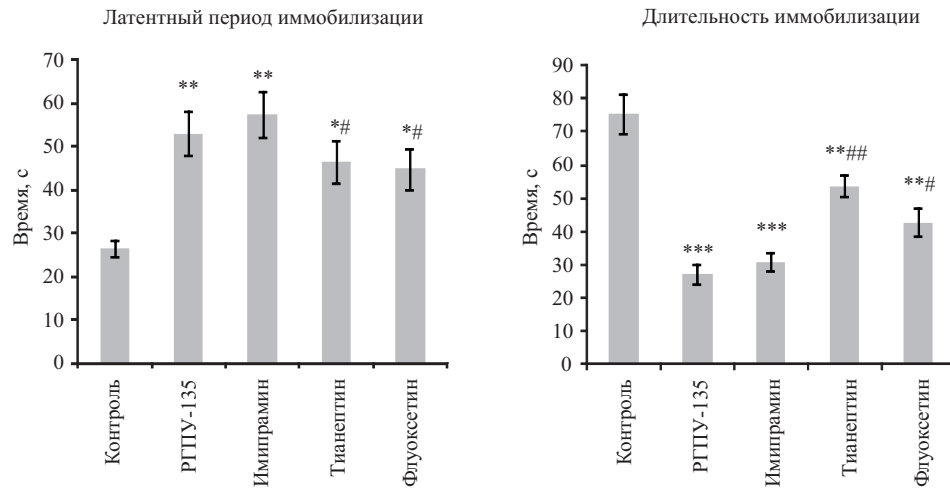


Рис. 1. Влияние гидрохлорида β -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135), имипрамина, тианептина и флуоксетина на выраженность депрессивного состояния у животных в тесте ПМХ.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — 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 РГПУ-135 (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса).

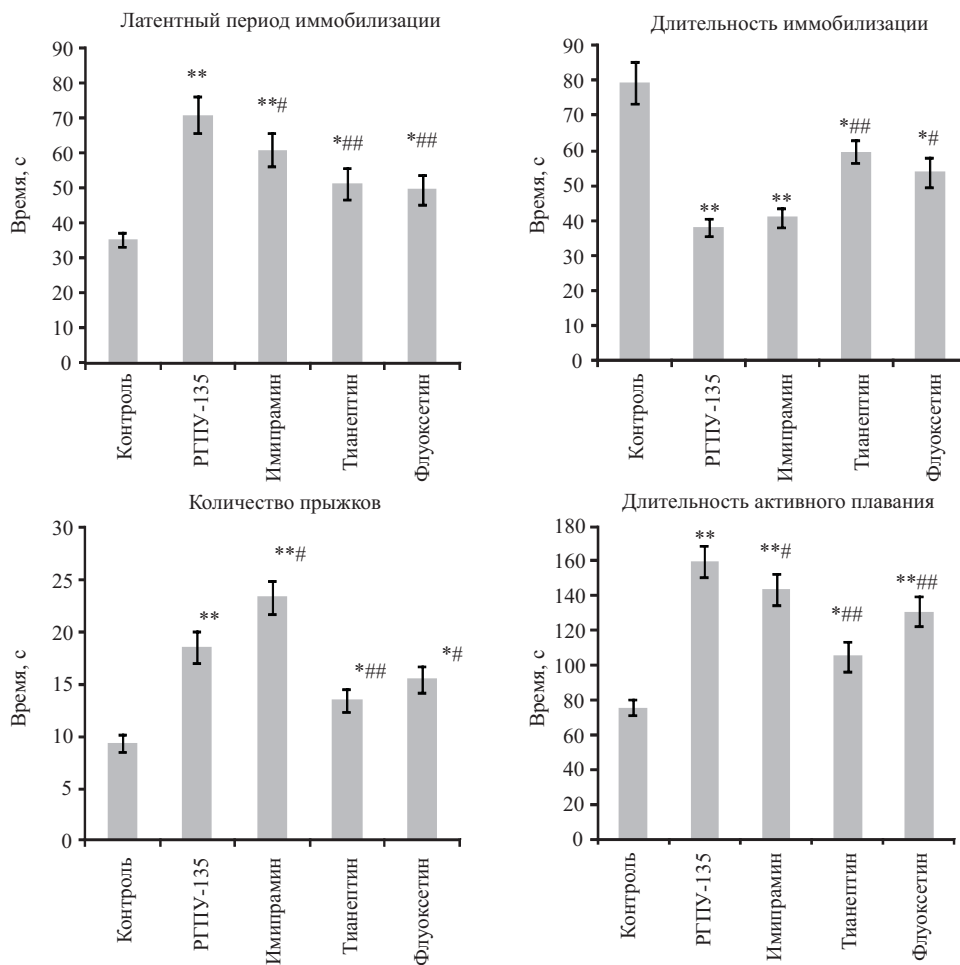


Рис. 2. “Антидепрессивные” свойства гидрохлорида β -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135) в тесте неизбежного принудительного плавания по Порсолту в сравнении с имипрамином, тианептином и флуоксетином.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — 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 РГПУ-135 (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте ПМХ соединение РГПУ-135 и препараты сравнения проявили выраженное “антидепрессивное” действие: статистически значимо уменьшали у животных длительность иммобилизации (состояние “отчаяния”, поведенческий коррелят депрессии) и увеличивали латентный период (ЛП) иммобилизации. РГПУ-135 проявляло в данном тесте “антидепрессивный” эффект в равной степени с имипрамином, при этом оба вещества изменяли показатели теста статистически значимо в большей степени, чем тианептин и флуоксетин (рис. 1).

В тесте Порсолта РГПУ-135 и препараты сравнения статистически значимо увеличивали у животных ЛП иммобилизации и значения показателей, характеризующих активную стратегию поведения — количество прыжков и время активного плавания, а также уменьшали длительность иммобилизации (рис. 2). Перечисленные эффекты РГПУ-135, а также имипрамина, тианептина и флуоксетина в тесте Порсолта свидетельствуют о наличии у них антидепрессивного действия. Наибольшую активность в тесте Порсолта проявили РГПУ-135 и имипрамин. Соединение РГПУ-135 статистически значимо превосходило имипрамин по влиянию на ЛП иммобилизации и продолжительность активного плавания, но уступало по влиянию на количество прыжков у животных. У животных, получавших РГПУ-135 и имипрамин, латентный период иммобилизации был статистически значимо больше, а ее длительность меньше, чем у крыс, которым вводили тианептин и флуоксетин. По влиянию на длительность активного плавания РГПУ-135, имипрамин и флуоксетин статистически значимо превосходили тианептин.

По совокупности результатов, полученных в тесте ПМХ и Порсолта, можно сделать заключение о том, что РГПУ-135 проявляет равное с имипрамином “антидепрессивное” действие. Препараты сравнения флуоксетин и тианептин по выраженности “антидепрессивного” эффекта уступают имипрамину и РГПУ-135. Изучаемое вещество и препараты сравнения в порядке убывания выраженности “антидепрессивного” дейст-

вия в тесте ПМХ и Порсолта можно расположить следующим образом: РГПУ-135, имипрамин > флуоксетин > тианептин.

ВЫВОДЫ

1. Новое производное глутаминовой кислоты гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) оказывает “антидепрессивное” действие в тестах “подвешивания мышей за хвост” и принудительного неизбежного плавания по Порсолту: способствует уменьшению выраженности депрессивного поведения и увеличению показателей активного поведения избегания аверсивной ситуации у животных.

2. По выраженности “антидепрессивного” действия гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты не уступает имипрамину и статистически значимо превосходит флуоксетин и тианептин.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. И. Архипов, М. В. Капралова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(10), 46 – 52 (2011).
2. М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта, *Фарматека*, № 11, 41 – 47 (2008).
3. Д. Г. Ковалев, Л. И. Бугаева, А. А. Озеров, *Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета*, № 4, 15 – 17 (2010).
4. О. В. Меркушенкова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Волгоград (2009).
5. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, О. К. Мелетова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 10 – 12 (2005).
6. В. И. Петров, Н. В. Онищенко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(4), 66 – 70 (2002).
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
8. И. Н. Тюренков, В. В. Багметова, А. В. Шишкина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(11), 10 – 14 (2010).
9. И. Н. Тюренков, О. В. Меркушенкова, В. В. Багметова, *Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета*, № 4, 83 – 86 (2008).
10. П. В. Якимук, С. В. Стовбун, А. А. Литвин, Патент Российской Федерации 200900274 (13) А1 № 2006127564, заявл. 31.07.2006, опубл. 14.02.2008, Бюл. 3 (2009).

Поступила 27.09.12

ANTIDEPRESSANT PROPERTIES OF β-PHENYLGLUTAMIC ACID HYDROCHLORIDE (RGPU-135, GLUTARONE) IN COMPARISON TO IMIPRAMINE, TIANEPTINE, AND FLUOXETINE

V. V. Bagmetova¹, Yu. V. Chernysheva¹, O. V. Merkushenkova¹, V. M. Berestovitskaya², O. S. Vasil'eva², and I. N. Tyurenkov¹

¹ Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov Ia, Volgograd, 400131, Russia

² Herzen State Pedagogical University, nab. Moiki 48, St. Petersburg, 191186, Russia

The new glutamic acid derivative – β-phenylglutamic acid hydrochloride (RGPU-135, glutarone) (in a dose of 26 mg/kg), imipramine (15 mg/kg), tianeptine (2.5 mg/kg) and fluoxetine (20 mg/kg), show antidepressant action in the tail suspension test and Porsolt swim test. All these drugs cause reduction in the intensity of depressive behavior and lead to increase in the rate of active behavior of avoidance of aversive situation with animals. The RGPU-135 compound shows antidepressant activity equal to that of imipramine, which is statistically significantly more pronounced than that of fluoxetine and tianeptine.

Keywords: glutamic acid derivatives; depression; imipramine; tianeptine; fluoxetine