

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ В ДЕЙСТВИИ ФЕНОТРОПИЛА И ЕГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА – СОЕДИНЕНИЯ РГПУ-95 НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ

И. Н. Тюренков¹, В. В. Багметова¹, А. В. Шишкина¹, В. М. Берестовицкая²,
О. С. Васильева², Е. С. Остроглядов²

Фенотропил и его структурный аналог – соединение РГПУ-95 в большей степени уменьшают выраженность тревожно-депрессивного поведения у самцов крыс, чем у самок. По выраженности анксиолитического действия соединение РГПУ-95 статистически значимо превосходит фенотропил, но уступает диазепаму; по антидепрессивной активности – сопоставимо с мелипрамином и превосходит фенотропил.

Ключевые слова: гендерные отличия, фенотропил, анксиолитическое действие, анти-депрессивное действие

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее продуктивных путей поиска психотропных веществ является модификация структуры уже имеющихся препаратов, позволяющая повысить специфичность действия, снизить токсичность, увеличить эффективность и биодоступность. Фенотропил (N-карбомаил-метил-4-фенил-2-пирролидон) – производное ГАМК - эффективный ноотропный препарат, обладает также слабыми анксиолитическими, антидепрессивными [1] и другими свойствами [3], однако способен вызывать психомоторное возбуждение, ажитацию, нарушение сна [4], то есть побочные эффекты, неприемлемые при лечении тревоги и депрессии.

В результате целенаправленного поиска веществ с психотропным действием в ряду соединений, близких по структуре к фенотропилу, было найдено вещество N-карбомаил-метил-4-пара-хлор-фенил-2-пирролидон с лабораторным шифром РГПУ-95 (рис.1), оказывающее анксиолитическое и антидепрессивное действие.

В данной работе анализируются сравнительные данные в действии фенотропила и РГПУ-95 на тревожно-депрессивное поведение самцов и самок крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 50 самках и 50 самцах крыс линии Вистар массой 250 – 280 г, содержащихся в стандартных условиях вивария с естественным свето-темновым режимом, при температуре воздуха 20 – 21 °С и при свободном доступе к воде и корму. Животные были получены из ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово” РАМН (Ленинградская область). Содержание животных соответствовало

правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. “Об утверждении правил лабораторной практики (GLP)” с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Влияние фенотропила и соединения РГПУ-95 на спонтанное индивидуальное поведение животных проводили в тесте “открытое поле” [7]. Для изучения анксиолитических свойств исследуемых веществ применяли классические модели тревоги - тест “приподнятый крестообразный лабиринт” и методику конфликтной ситуации, вариант Vogel в сочетании с предварительной 48-часовой пищевой депривацией в условиях свободного доступа к сухому корму [4]. Изучение антидепрессивной активности соединения РГПУ-95 проведено с использованием модели стрессобусловленного депрессивного состояния у животных в тесте неизбежного принудительного плавания по Порсолту [6, 7].

Соединение РГПУ-95 и фенотропил вводили животным в эквимолярной концентрации в дозах, составляющих 1/10 от молекулярной массы: РГПУ-95 – 25 мг/кг, фенотропил – 22 мг/кг. Оба вещества синтезированы на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена (Санкт-Петербург). В качестве препаратов позитивного контроля использовали также диазепам – 1 мг/кг (“Simplex pharma Pvt. Ltd.”, Индия), мелипрамин – 15 мг/кг (“Egis Pharmaceuticals”, Венгрия). Поскольку исследуемое вещество обладает неполной водной растворимостью, с целью создания равномерной взвеси его, а также субстанцию фенотропила разводили в 2 % крахмальной слизи. Контрольные животные получали аналогичный раствор крахмальной слизи в эквивалентном объеме. Введение соединения, препаратов позитивного контроля и раствора крахмальной слизи контрольным животным

¹ Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ (зав. – проф. И. Н. Тюренков) Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1а.

² Кафедра органической химии (зав. – проф. В. М. Берестовицкая) Российский государственный педагогический университет, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48.

проводили однократно внутрь за 60 мин до выполнения тестов.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Дана для множественных сравнений, критерия хи-квадрат. Статистически значимыми расценивались эффекты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте “открытое поле” у самок контрольной группы отмечали более высокие, чем у самцов показатели локомоторного и исследовательского поведения, а также число актов кратковременного (длительностью менее 5с) груминга, характеризующего состояние эмоционального дискомфорта и напряжения (рис.2 а, б, в). Эти данные свидетельствуют о более высокой тревожности у женских особей по сравнению с мужскими. Соединение РГПУ-95 не оказывало значимого влияния на локомоторную и ориентировочно-исследова-

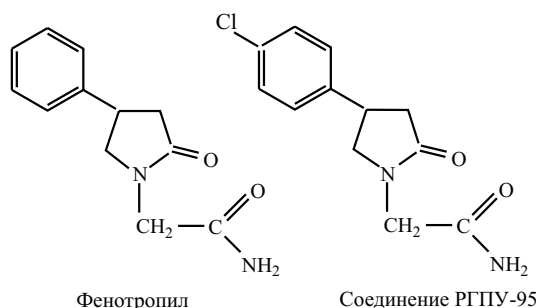


Рис. 1. Структурная формула РГПУ-95.

тельную активность, но существенно увеличивало число посещений центральной зоны (неэтологичного для норных грызунов ярко освещенного пространства), уменьшало число актов кратковременного “тревожного” груминга у самцов и в меньшей степени у самок крыс в условиях стресса “новизны ситуации”. Фенотропил, напротив, статистически достоверно увеличивал как локомоторную, так и ориентировочно-исследовательскую активность у самцов и самок крыс.

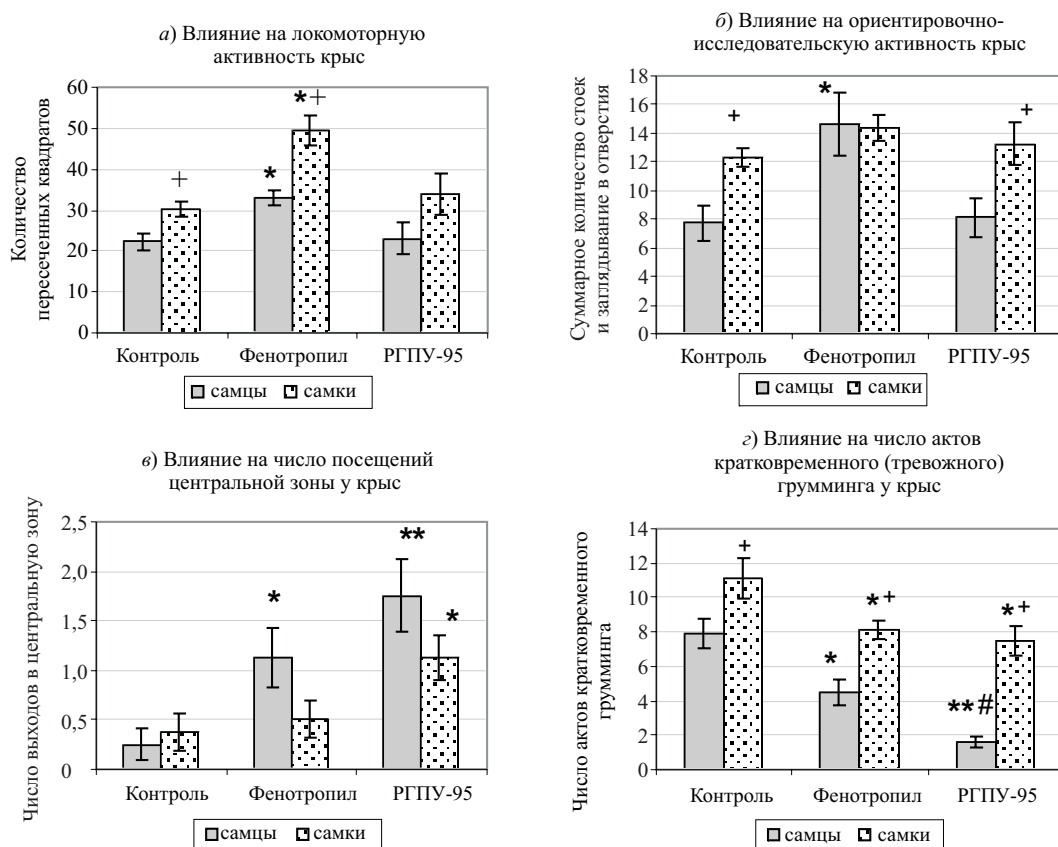


Рис. 2. Результаты изучения влияния вещества РГПУ-95 и фенотропила на поведение самцов и самок крыс в тесте “открытое поле” (а–г).

Здесь и на рис. 3 и 4: Различия значимы при сравнении: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – с контрольной группой животных; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – с группой животных, получавших фенотропил; + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$ – с соответствующей группой самцов (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений).

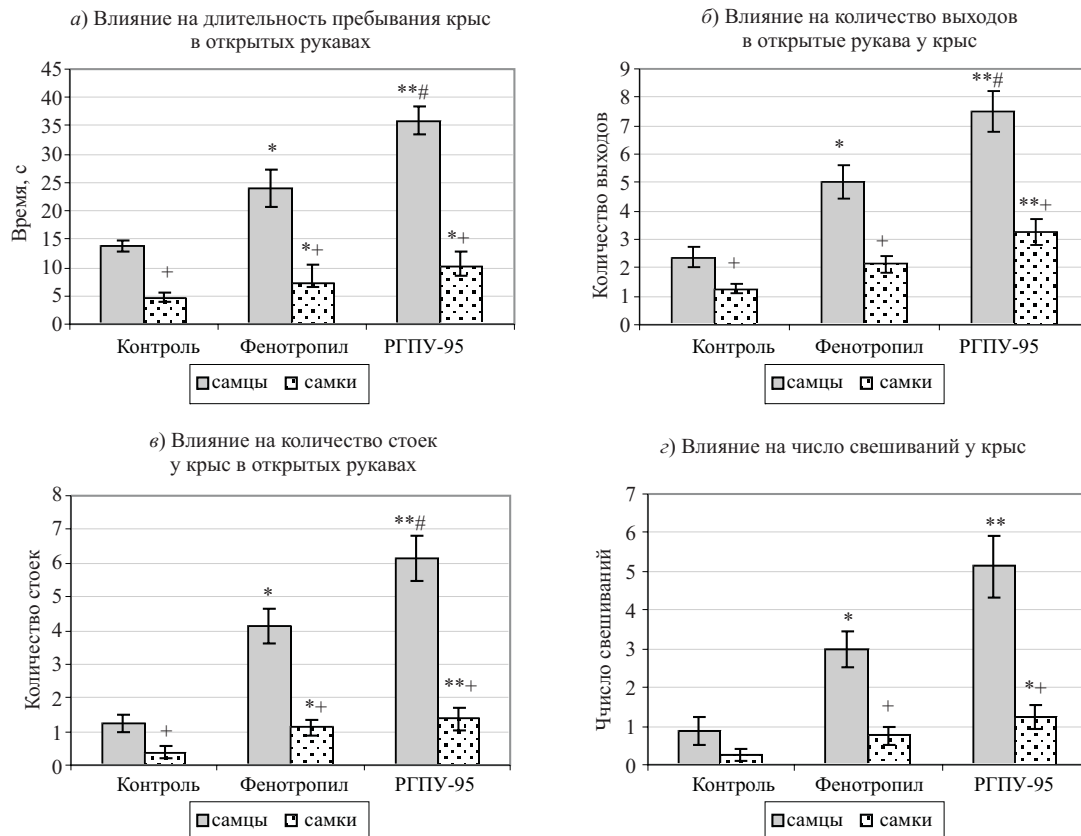


Рис. 3. Результаты изучения влияния вещества РГПУ-95 и фенотропила на поведение самцов и самок крыс в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (а – г).

Обозначения те же, что на рис. 2.

При этом у самцов преобладало повышение ориентировочной активности, а у самок – локомоторной. Помимо этого, фенотропил увеличивал число выходов в центральную зону (рис. 2 в) и уменьшал количество актов кратковременного “тревожного” груминга преимущественно у самцов.

Влияние вещества РГПУ-95, фенотропила и диазепама на поведение крыс в конфликтной ситуации по Vogel ($M \pm m$)

Группа	Латентный период первого подхода к поилке, с	Количество наказуемых взятий воды
Контроль	самцы	39,4 ± 1,7
	самки	61,6 ± 2,6 ⁺
Фенотропил	самцы	33,4 ± 2,5
	самки	34,8 ± 4,0*
РГПУ-95	самцы	19,2 ± 1,3***
	самки	11,4 ± 1,0***+
Диазепам	самцы	10,6 ± 1,4***
	самки	9,6 ± 1,1***

Примечание. Различия значимы при сравнении: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – с контрольной группой животных; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – с группой животных, получавших фенотропил; + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$ – с соответствующей группой самцов (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений).

В тесте “приподнятого крестообразного лабиринта” в контрольной группе у самок наблюдался более высокий уровень тревожности по сравнению с самцами. Они статистически значимо меньше времени проводили в открытых рукавах лабиринта и меньше заходили в них (рис.2 а, б). У самок практически не было стоек в открытых рукавах и свешиваний. В данном тесте вещество РГПУ-95 и фенотропил увеличивали у животных обоего пола (в большей степени у самцов) количество стоек и выходов в открытые рукава лабиринта, суммарное время, проведенное в них, число свешиваний с открытых рукавов – то есть способствовали преодолению природного страха высоты и ярко освещенного незнакомого пространства. Анксиолитическое действие соединения РГПУ-95 было и у самцов и у самок, существенно больше, чем у фенотропила (рис.3).

В условиях конфликтной ситуации по Vogel, основанной на столкновении пищевого и оборонительного поведения, самки также были более подвержены тревоге: они дольше, чем самцы не подходили к поилке и делали меньшее число наказуемых попыток утолить жажду. Вещество РГПУ-95, бензодиазепиновый анксиолитик диазепам и фенотропил уменьшали выраженность тревожного поведения животных и оказывали антиконфликтное противотревожное действие на данной модели: уменьшали у животных обоего пола

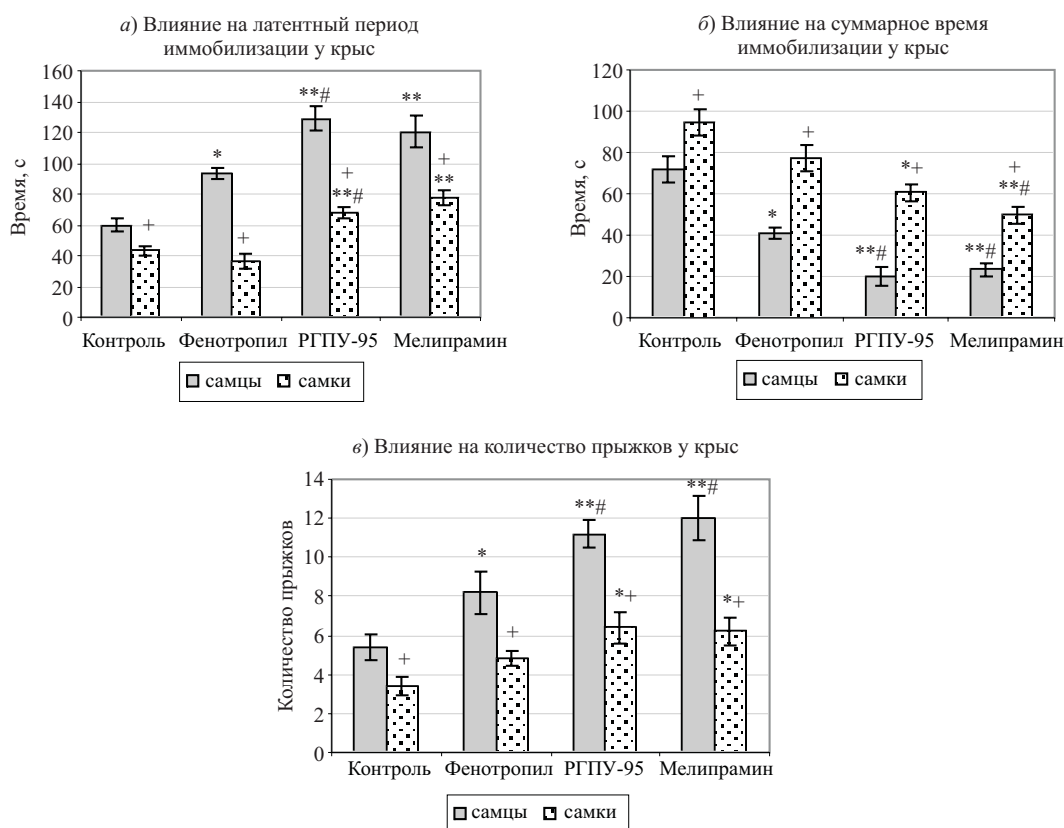


Рис. 4. Результаты изучения влияния вещества РГПУ-95, фенотропила и мелипрамина на поведение самцов и самок крыс в тесте неизбежного принудительного плавания по Порсолту (а – в).

Обозначения те же, что на рис. 2.

латентный период первого наказуемого подхода к поилке и увеличивали количество таких подходов (таблица). Вещество РГПУ-95 и оба препарата сравнения достоверно сильнее влияли на латенцию наказуемого подхода к поилке у самок, однако в достоверно большей степени увеличивали количество наказуемых попыток удовлетворения питьевой мотивации у самцов (основной показатель данной методики), что также указывает на большую выраженность их анксиолитического эффекта у животных мужского пола, исходно менее предрасположенных к тревоге. По выраженности анксиолитического действия в данном тесте соединение РГПУ-95 существенно превосходило фенотропил, но уступало диазепаму.

Анализ результатов, полученных в тесте неизбежного принудительного плавания по Порсолту, показал, что контрольные животные женского пола проявляют большую выраженность депрессивного поведения – у них отмечались большая суммарная продолжительность иммобилизации (поведение отчаяния, характеризующее депрессию), меньший латентный период иммобилизации (быстрее развивалось депрессивное состояние), меньшее количество прыжков (активного поведения избегания стрессорирующей ситуации), чем у самцов (рис. 4 а - в). Перечисленные различия носили статистически значимый характер и вновь подтверди-

ли существующее мнение о высокой предрасположенности к тревоге и депрессии у особей женского пола [2, 5].

Соединение РГПУ-95, а также препараты сравнения фенотропил и мелипрамин вызывали статистически значимое увеличение латентного периода иммобилизации и снижение суммарного времени иммобилизации как у самцов, так и, в меньшей степени, у самок, что указывает на наличие у них антидепрессивной активности. По влиянию на большинство показателей данного теста вещество РГПУ-95 статистически достоверно превосходило фенотропил и практически не уступало мелипрамину.

Таким образом, на модели стрессиндуцированной депрессии в тесте неизбежного плавания по Порсолту соединение РГПУ-95, а также препараты сравнения мелипрамин и, в меньшей степени, фенотропил проявляли антидепрессивную активность с преобладающей эффективностью у крыс мужского пола. Антидепрессивный эффект вещества РГПУ-95 был выражен в статистически значимо большей степени, чем у фенотропила и не уступал эффекту мелипрамина.

ВЫВОДЫ

1. Новый структурный аналог фенотропила соединение РГПУ-95 уменьшает выраженность тревож-

но-депрессивного поведения как у самцов крыс, более устойчивых к тревоге и депрессии, так и, в меньшей степени у самок, отличающихся высокой предрасположенностью к тревожно-депрессивному поведению, и обладает, таким образом, анксиолитическим и антидепрессивными свойствами.

2. По выраженности анксиолитического действия соединение РГПУ-95 статистически значимо превосходит фенотропил, но уступает диазепаму; по антидепрессивной активности – сопоставимо с мелипрамином и превосходит фенотропил. Исследуемое вещество, а также препараты сравнения отличаются большей эффективностью при применении у самцов, чем у самок крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. И. Ахапкина, Р. В. Ахапкин, Ю. А. Александровский, А. С. Аведисова, Т. А. Воронина, В. В. Нестерук, Патент РФ 2232578 (2003), 7 А61К31 / 4152, А61Р25 / 24 (2004).
2. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(1), 63 – 71 (2007).
3. Ю. Б. Белоусов, М. А. Мухина, *Качественная клиническая практика*, № 3 (2005).
4. Т. Ю. Куликова, *Фенотропил: экспериментально-клиническая фармакология и практическое применение*, Москва (2007), сс. 72 – 77.
5. Э. А. Манвелян, *Половая диссимилиция эффектов психотропных средств*, СГУ, Ставрополь (2008).
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
7. R. D. Porsolt, M. Le Pinchon, and M. Jalfre. *Nature*, **266**, 730 – 732, (1977).

Поступила 16.03.10

GENDER DIFFERENCES IN ACTION FENOTROPIL AND ITS STRUCTURAL ANALOG – COMPOUND RGPU-95 ON ANXIETY-DEPRESSIVE BEHAVIOR ANIMALS

I. N. Tyurenkov¹, V. V. Bagmetova¹, A. V. Shishkina¹, V. M. Berestovitskay², O. S. Vasileva², E. S. Ostroglyadov.

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

² Russian State Pedagogical University, 191186, St. Petersburg, Russia

Fenotropil and its structural analog – compound RGPU-95 to a greater extent reduce the severity of anxious and depressive behavior in male rats than in females. On expression of the anxiolytic compound RGPU-95 significantly exceeds Fenotropil, but inferior to Diazepam; of antidepressant activity – comparable to Melipramin and exceeds Fenotropil.

Key words: Gender differences, Fenotropil, anxiolytic, antidepressant.