

**Міщенко Оксана Яківна**

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології  
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національний фармацевтичний університет, Україна

**Палагіна Наталія Юрївна**

Аспірант кафедри клінічної фармакології  
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національний фармацевтичний університет, Україна

## **ВПЛИВ НОВОЇ СПОЛУКИ 4-(БЕНЗИЛ(МЕТИЛ)АМІНО)БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ НА ТРИВОЖНІСТЬ, ДЕПРЕСИВНІСТЬ, М'ЯЗОВИЙ ТОНУС ТА КООРДИНАЦІЮ РУХІВ ТВАРИН**

***Анотація.** У статті наведені результати дослідження впливу нової сполуки 4-(бензил(метил)аміно)-бутанової кислоти (сполуки КГМ-5) на тривожність, депресивність, м'язовий тонус та координацію рухів тварин за умов одноразового введення. Встановлено відсутність впливу досліджуваної сполуки на тривожність та депресивність тварин та здатність незначно підвищувати м'язовий тонус та координацію рухів.*

***Ключові слова:** 4-(бензил(метил)аміно)-бутанова кислота, м'язовий тонус, координація рухів.*

З метою фармакокорекції когнітивних порушень широко застосовуються різні ноотропні засоби, що нормалізують метаболізм клітин центральної нервової системи, активізують енергетичний і білковий обмін, полегшують передачу нервових імпульсів, підвищують стійкість мозку до гіпоксії і токсичних впливів [1, 2, 3]. Серед різних засобів ноотроної дії ГАМК-ергічні препарати сьогодні є найбільш широкоживаними та економічно доступними, проте не завжди відповідають вимогам ефективності та безпечності. Зважаючи на вищенаведене, актуальним є пошук нових ноотропних засобів, зокрема серед похідних ГАМК, що проводиться рядом вчених [4]. Перспективними в цьому аспекті є нові похідні 4-амінобутанової кислоти,

синтезовані в Національному фармацевтичному університеті. Серед 11 нових похідних 4-амінобутанової кислоти виявлено сполуку-лідера за антиамнестичною активністю – 4-(бензил(метил)аміно)бутанову кислоту.

Мета роботи – дослідити вплив нової сполуки 4-(бензил(метил)аміно)-бутанової кислоти (сполуки КГМ-5) на тривожність, депресивність, м'язовий тонус та координацію рухів тварин за умов одноразового введення.

Матеріали та методи. Вивчення впливу сполуки КГМ-5 та препарату порівняння гопантенової кислоти (ГПК) на тривожність було проведено у тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» [5]. Було використано 18 мишей самців масою  $18,0 \pm 2,0$  г, що були рандомно поділені на 3 групи по 6 тварин у кожній. Дозу препарату порівняння ГПК розраховували, виходячи з рекомендованої дози для людини із урахуванням міжвидових відмінностей, що склала 85 мг/кг. Через 1 год після внутрішньошлункового введення сполуки КГМ-5 в дозі 30 мг/кг та препарату порівняння ГПК дозою 85 мг/кг (води дистильованої в групі ІК) проводили тестування у піднесеному хрестоподібному лабіринті. Перед початком тестування тварин витримували протягом 3–5 хв у темній клітці. Дослідження проводили при місцевому освітленні лабіринту лампою 100 Вт, розміщеною на висоті 1 м. Тварину розміщували в центрі хрестоподібного лабіринту головою до відкритого компартмента. Протягом 5 хв реєстрували наступні показники: латентний період входу до темного компартмента (час прийняття твариною рішення), час перебування у центральному квадраті, у темному та світлому компартментах, дослідницьку активність (кількість заглядань за край відкритого компартмента).

На другому етапі дослідів визначали вплив сполуки КГМ-5 та препарату порівняння ГПК на поведінку тварин в іммобілізаційному тесті Порсолта. Всього Було використано 18 мишей самців масою  $18,0 \pm 2,0$  г, що були рандомно поділені на 3 групи по 6 тварин у кожній. Сполука КГМ-5 та препарат порівняння ГПК вводили внутрішньошлунково, тваринам групи ІК вводили розчинник – воду дистильовану. Курс введення КГМ-5 та препарату порівняння становив одну добу, одноразово. Через 1 годину після введення

досліджуваних зразків мишей фіксували до штативу за кінчик хвоста лейкопластирем. Відстань від поверхні стола до носа тварини складала 10 см. Реєстрували латентний період нерухомого зависання (час до першого епізоду іммобільності), загальну тривалість іммобільності (час нерухомого зависання), кількість епізодів іммобільності та тривалість інтервалів між ними. Час спостереження становив 6 хв [6].

Надалі визначали вплив сполуки КГМ-5 на м'язовий тонус та координацію рухів із використанням тесту стрижня, що обертається. Для експерименту попередньо відбирали мишей, здатних до утримання на стрижні, що обертається, протягом 2 хв. Усього було використано 18 мишей самців масою  $18,0 \pm 2,0$  г, що були рандомно поділені на 3 групи по 6 тварин у кожній. Сполуку КГМ-5 вводили внутрішньошлунково, тваринам з групи ІК вводили воду дистильовану. Курс введення становив одну добу одноразово. Через 1 годину після введення досліджуваних засобів або води дистильованої визначали час утримування мишей на стрижні.

Отримані дані виражали як середнє та його стандартну помилку. Порівняння вибірок даних після оцінки характеру розподілу проводили за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA та критерію Ньюмена-Кейлса (за нормального розподілу даних) або методу Крускала-Уолліса та тесту Манна-Уїтні (за його відсутності), також при обробці даних використовували кутове перетворення Фішера. Відмінності між групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$  [7]. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження. Тестування в піднесеному хрестоподібному лабіринті показало, що під впливом сполуки КГМ-5 дещо зріс латентний період входу до темного відсіку та зменшився час перебування у темних відсіках. Однак, внаслідок великої дисперсії даних у межах групи, розбіжності між групами ІК і дослідними групами тварин, що отримували сполуку КГМ-5 та ГПК не мали статистичної значущості. Кількість заглядань до світлого компартмента у тварин, які отримували досліджувані засоби, не змінювався.

Показники емоційного та вегетативного супроводу поведінкових реакцій, а також сума всіх видів активності не змінювалися в усіх групах.

Результанти дослідження впливу сполуки КГМ-5 на депресивність тварин свідчать, що усі досліджені показники під впливом засобів не мали суттєвих відмінностей порівняно з групою інтактного контролю.

Використання тесту стрижня, що обертається, дозволило також встановити у КГМ-5 відсутність негативного впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів тварин – одного із проявів нейротоксичності [5]. Як свідчать дані таблиці, час утримання тварин, що отримували сполуку КГМ-5 у дозі 30 мг/кг та препарат порівняння ГПК дозою 85 мг/кг, на стрижні, що обертається, був подовжувався, проте ці відмінності не були достовірні щодо групи інтактного контролю. Під впливом обох досліджуваних засобів відбувалося вірогідне збільшення частки тварин, які утримувалися на стрижні впродовж перших 30 с.

Таблиця

**Вплив сполуки КГМ-5 та препарату порівняння гопантенової кислоти (ГПК) на м'язовий тонус та координацію рухів мишей у тесті стрижня, що обертається, Me (Q25; Q75), n = 6**

Показники Групи тварин	Час утримання тварин на стрижні, с	Кількість тварин, які впали зі стрижня, що обертається / загальна кількість протестованих тварин			
		до 30 с	до 1 хв	до 3 хв	До 5 хв
Інтактний контроль (ІК)	21 (14; 88)	4 / 6	4 / 6	5 / 6	6 / 6
Сполука КГМ-5, 30 мг/кг	48,5 (36; 64)	1 / 6 *	4 / 6	5 / 6	6 / 6
ГПК, 85 мг/кг	74,5 (44; 123)	1 / 6 *	2 / 6	5 / 6	5 / 6

Примітки: \* – відмінності достовірні порівняно з ІК,  $p < 0,05$  (критерій Фішера);  
n – кількість тварин у групі.

Висновки. У тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» встановлено, що одноразове введення сполуки КГМ-5 в ефективній дозі 30 мг/кг не підвищує тривожність тварин. У іммобілізаційному тесті Порсолта встановлено, що сполука КГМ-5 в ефективній дозі 30 мг/кг не спричиняє

несприятливих змін поведінки тварин, зокрема, не призводить до їх депресивності. У тесті стрижня, що обертається, встановлено позитивний вплив сполуки КГМ-5 на м'язовий тонус та координацію рухів, про що свідчить вірогідне збільшення частки тварин, які утримувалися на стрижні впродовж перших 30 с.

#### Список джерел:

1. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; Т. 119(5). С. 179–180.
2. Ковальчук В.В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 31. С. 40–52.
3. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 1. С. 22–30.
4. Курдюмов И. Н. Цереброваскулярные эффекты ГАМК-ергических веществ в условиях геморрагического и ишемического поражений мозга. Автореф. дис. ... канд. биол. н., М. 2009. 22 с.
5. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, М. А. Яркова и др. В кн: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. С. 264–275.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. докт. мед. наук А.Н. Миронова. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
7. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / А. А. Халафян. М. : ООО «Бином-Пресс». 2007. 512 с.