

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ И АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЕТО-ПАНТОИЛАМИНОБУТИРАТА КАЛЬЦИЯ

А. Л. Караев, Г. С. Козлова, Т. Н. Смирнова, В. И. Гунар<sup>1</sup>

Проведено экспериментальное изучение нового соединения кето-пантоиламинобутирата кальция, близкого по химической структуре к пантогаму. Установлено, что кето-пантоиламинобутират кальция обладает выраженной антигипоксической активностью на моделях нормобарической и гистотоксической гипоксий. Он оказывает более выраженный, чем пантогам, антиамнестический эффект. Существенное снижение эффективных доз у кето-пантоиламинобутирата кальция по сравнению с пантогамом обусловлено более легким проникновением через гематоэнцефалический барьер.

**Ключевые слова:** кето-пантоиламинобутират кальция, пантогам, антигипоксическая активность, антиамнестическая активность

### ВВЕДЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях [4] показано, что незначительное изменение, в структуре известного препарата пантогама привело к существенному снижению эффективных доз. Вместе с тем новое соединение кето-пантоиламинобутират кальция (КПА-Са) не только сохранило высокую фармакологическую активность, присущую пантогаму, но и превосходило его по ряду тестов.

Учитывая перспективность дальнейшей разработки данного соединения в качестве потенциального лекарственного средства, было изучено его воздействие на процессы высшей нервной деятельности и устойчивости организма к гипоксии. Известно, что положительное влияние на процессы памяти и обучения в экспериментальных условиях служит прогностическим признаком ноотропного действия препаратов в клинической практике [1]. При этом важным фактором, нарушающим метаболические процессы в мозговой ткани, является гипоксия.

Наиболее важными проявлениями действия ноотропов являются активация интеллектуальных и мнестических функций, повышение способности к обучению и улучшение памяти. Они стимулируют передачу возбуждения в центральных нейронах, облегчают передачу информации между полушариями головного мозга, улучшают энергетические процессы в мозге и его кровоснабжение. Характерным свойством ноотропов является их антигипоксическая активность.

Изучение антигипоксической и антиамнестической активности КПА-Са, синтезированного в ГНИИ витаминов [6], представляло особый интерес.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Активность КПА-Са изучали в опытах на белых беспородных мышах обоего пола со средней массой

тела  $20 \pm 2$  г. Контролем служили интактные животные, которым вводили физиологический раствор в соответствующем объеме.

Антигипоксическое действие соединения исследовали на моделях гипоксической нормобарической, гемической и гистотоксической гипоксии. Гипоксическую (гиперкапническую) нормобарическую гипоксию вызывали помещением мышей в герметически закрытые прозрачные пеналы, разделенные на отсеки объемом  $80 \text{ см}^3$ ; гемическую — внутрибрюшинным введением нитрита натрия ( $400 \text{ мг/кг}$ ), гистотоксическую — внутрибрюшинным введением нитропрусида натрия ( $20 \text{ мг/кг}$ ). Препараты вводили также внутрибрюшинно за 60 мин до начала эксперимента. Наблюдение проводили до момента прекращения дыхательных движений у животных.

Влияние на процессы высшей нервной деятельности исследовали на модели однократного обучения мышей — условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) с применением электрошока в качестве амнезирующего фактора. В экспериментах использовали 2-секционную камеру БИОТЕСТ-РК5301 с освещенным и затемненным отсеками. Вначале в течение 2 мин регистрировали время пребывания мыши в светлом отсеке до первого захода в темную секцию. Затем в темном отсеке животное получало однократный удар током через электродный пол (обучение). Непосредственно после обучения применяли электрошок ( $50 \text{ Гц}$ ,  $0,2 \text{ с}$ ). Сохранность памятного следа проверяли через 24 ч в течение 2 мин. Вещества вводили внутрибрюшинно за 40 мин до начала обучения. Антиамнестическое действие изучаемого соединения отражалось в возрастании разницы латентного времени после и до обучения ( $\Delta t$ ).

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием  $t$ -критерия Стьюдента по программе “Turbo-dost5”.

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии (зав. — А. Л. Караев) ФГУП Государственный научно-исследовательский институт витаминов, Москва, 117820, Научный пр., 14-А.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании антигипоксических свойств КПА-Са на экспериментальных моделях гипоксических состояний установлено, что в условиях нормобарической гипоксии данное соединение в дозах от 10 до 100 мг/кг удлиняет продолжительность жизни подопытных животных на 35,8 – 46 % по сравнению с контролем. На модели гистотоксической гипоксии КПА-Са также обладал подобным эффектом, однако статистически значимое увеличение времени жизни было выявлено в дозах 50 и 100 мг/кг (на 21,6 и 38,4 % соответственно). В условиях гемической гипоксии вещество оказалось менее активным. Лишь в дозе 100 мг/кг его эффект достоверно возрастал на 19,9 % (табл. 1). Следует отметить, что по данному тесту эффекты КПА-Са проявлялись в гораздо более низких дозах, чем у пантогама, как в проведенных ранее исследованиях [4]. Вместе с тем в условиях гистотоксической гипоксии пантогам в дозах 250, 500 и 1000 мг/кг удлинял время жизни подопытных мышей на 46, 57 и 85 % соответственно [2].

При изучении антиамнестического действия КПА-Са на модели УРПИ установлено, что в контрольной группе у животных после применения электрошока происходило полное забывание полученного навыка “обучения” (удар током через электродный пол). Латентное время пребывания в светлом отсеке камеры практически не менялось: 34,1 с до обучения и 31,1 с спустя 24 ч (91,2 %). В группе контрольных живот-

ных, не подвергавшихся воздействию электрошока, латентное время после обучения возрастало на 288,1 %. Введение КПА-Са предотвращало действие электрошока как амнезирующего фактора и сохраняло полученные навыки обучения, что свидетельствует о наличии у исследуемого вещества антиамнестических свойств (табл. 2). Как показали ранее проведенные исследования пантогама по данному тесту [3], препарат в дозах 250 – 500 мг/кг обладает умеренно выраженным антиамнестическим свойством, в количественном отношении составляющим 60 – 75 % от “эталонного” латентного времени у животных, не подвергавшихся воздействию электрошока.

Таким образом, статистически достоверный эффект по исследованным тестам у КПА-Са проявлялся в диапазоне доз от 25 до 100 мг/кг, тогда как у пантогама — от 250 до 1000 мг/кг. Очевидно, что изменение эффективных доз вызвано заменой в структуре пантогама гидроксильной группы на кетогруппу. Данное изменение привело к существенному облегчению проникновения КПА-Са через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Это предположение подтверждается фармакокинетическими исследованиями. Изучая проницаемость КПА-Са через ГЭБ, определяли коэффициент распределения ( $K_p$ ) — степень проникновения соединений в тканях организма и способность последних к избирательному захвату фармакологических препаратов из кровяного русла. Оказалось, что значения  $K_p$  для КПА-Са практически во все интервалы времени больше 1 и возрастают в течение 4 ч, достигая показателя 8,98, что указывает на его хорошую проницаемость через ГЭБ и значительную кумуляцию в мозге животных [5].

## ВЫВОДЫ

1. Кето-пантоиламинобутират кальция обладает выраженной антигипоксической активностью на моделях нормобарической и гистотоксической гипоксий.

Таблица 1. Влияние КПА-Са на продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии

Препарат	Доза, мг/кг	Средняя продолжительность жизни, с	% эффекта
<i>Нормобарическая гипоксия</i>			
Контроль	—	411 ± 11,9	100
КПА-Са	10	558 ± 21,5***	135,8
	25	570 ± 17,3***	138,7
	50	588 ± 22,4***	143,1
	100	600 ± 30,7***	146
<i>Гистотоксическая гипоксия</i>			
Na-нитропруссид	20	765 ± 38	100
КПА-Са	10	798 ± 38	104,3
	25	855 ± 43,2	111,8
	50	930 ± 55,1*	121,6
	100	1059 ± 64**	138,4
<i>Гемическая гипоксия</i>			
Na-нитрит	400	790,5 ± 21,1	100
КПА-Са	10	777 ± 30,1	98,3
	25	780 ± 30,3	98,7
	50	819 ± 41	103,6
	100	948 ± 40,3**	119,9

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 различия статистически достоверны при: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Таблица 2. Влияние на КПА-Са на латентное время УРПИ

Препарат	Доза, мг/кг	Латентное время, с		$\Delta t \pm m, c$	% эффекта к латентному времени до обучения
		до обучения	после обучения		
Контроль без амнезии	—	29,4	84,7	55,3 ± 9,6***	288,1
Контроль + амнезия	—	34,1	31,1	– 3 ± 6	91,2
КПА-Са	10	27,1	90,3	63,2 ± 12,6**	334,4
	25	31,4	102,4	71,0 ± 9***	326,1
	50	30,6	77,8	47,2 ± 13,3**	254,2
	100	31,8	82,8	51,0 ± 14,1**	260,4

2. Кето-пантоиламинобутират кальция превосходит пантогам по антиамнестической активности.

3. Снижение эффективных доз кето-пантоиламинобутирата кальция по сравнению с пантогамом обусловлено более легким проникновением через гематоэнцефалический барьер.

2. А. Л. Караев, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (1990).
3. А. Л. Караев, М. А. Ковлер, В. М. Авакумов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(3), 11 – 14 (1992).
4. А. Л. Караев, Г. С. Козлова, Т. Н. Смирнова, В. И. Гунар, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(5), 43 – 45 (2004).
5. Н. М. Насыбулина, В. П. Жердев, В. И. Гунар и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(6), 52 – 52 (1997).
6. Патент РФ № 2045515 от 30.06.93 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, *Фармакология ноотропов*, Москва (1989), сс. 8 – 19.

Поступила 19.01.04

## ANTIHYPOXANT AND ANTIAMNESIC EFFECTS OF CALCIUM KETOPANTOYLAMINO BUTYRATE

A. L. Karaev, G. S. Kozlova, T. N. Smirnova, and V. I. Gunar

State Research Institute of Vitamins, Nauchnyi Proezd 14a, Moscow, 117820 Russia

Experimental investigation of calcium ketopantoylaminobutyrate (Ca-KPAB), a new drug with a structure close to that of pantogam, showed that Ca-KPAB exhibits a pronounced antihypoxant effect on the normobaric and histotoxic hypoxia models. The new drug also produced a more pronounced anti-amnesic action as compared to that of pantogam. A significant decrease in the effective drug dose in the case of Ca-KPAB is explained by its ability to readily bypass the blood – brain barrier.