

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ С НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ У КРЫС

Вик. В. Яснецов¹, И. Н. Крылова²

В опытах на крысах установлено, что отдельные вещества с ноотропной активностью — оксирацетам, анирацетам, нооглютил, мексидол, новое производное 3-гидроксипиридина СК-170, пирацетам и ноопепт — способны полностью или частично предупредить развитие амнезии у животных, вызванной СВЧ-облучением, острой гипоксией и вестибулярным воздействием, приводящим к укачиванию. В то же время меклофеноксат был эффективен только на первой и второй моделях амнезии, а производное 9-аминоакридина ХТОС-404 — только при СВЧ-амнезии. Антиамнестическое действие нооглютила и СК-170 на всех трех моделях амнезии в значительной степени обусловлено активацией не-NMDA-типа рецепторов возбуждающих аминокислот (в первую очередь AMPA-рецепторов), а мексидола — ГАМК_A-рецепторов.

Ключевые слова: амнезия; вещества с ноотропной активностью; антиамнестическое действие; СВЧ-облучение; острая гипоксия; укачивание

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых эффективных веществ с ноотропной активностью — актуальная проблема современной психофармакологии [1, 3, 4, 10, 12, 13]. Ранее нами было установлено, что новое производное 3-гидроксипиридина СК-170 (2-изотиуронийметил-3-гидроксипиридина дихлоргидрат) и производное 9-аминоакридина ХТОС-404 (9-бутиламино-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-он, гидрохлорид) обладают антиамнестическими свойствами у мышей на разных моделях гипоксии [5, 8, 9]. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение возможного антиамнестического действия этих веществ на других моделях амнезии у крыс. В качестве препаратов сравнения были выбраны традиционные ноотропные средства, в том числе пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы: пирацетам, оксирацетам и анирацетам) и меклофеноксат, а также оригинальные отечественные препараты мексидол, ноопепт и нооглютил.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 180–230 г, содержащихся в условиях вивария. У крыс вырабатывали условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) [11]. Амнезирующие воздействия производили сразу после обучения УРПИ. Сохран-

ность УРПИ проверяли через 24 ч после окончания амнезирующего воздействия, в качестве которого использовали СВЧ-облучение, острую гипоксию и вестибулярное воздействие, приводящее к укачиванию. СВЧ-поле создавали с помощью физиотерапевтического аппарата Луч-58-1. Острую гипоксию моделировали помещением крыс сразу после обучения УРПИ на 10 мин в специальную камеру с содержанием 3,5 % O₂ и 96,5 % N₂. Укачивание крыс проводили в течение 90 мин на модифицированной установке НАСА (США). Более подробно методика описана ранее [6].

В работе использовали ноотропы оксирацетам (НПЦ медицинской биотехнологии МЗ РФ), анирацетам (“Hoffmann-La Roche”, Швейцария), пирацетам (“Латвбиофарм”), мексидол (ЗАО “Фармасофт”), меклофеноксат (“Germed”, Германия), нооглютил и ноопепт (“НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН), вещества с ноотропной активностью ХТОС-404 и СК-170 (ВНЦ БАН). Кроме того, в качестве анализаторных веществ использовали антагонист не-NMDA-типа рецепторов возбуждающих аминокислот (ВАК) диэтиловый эфир глутаминовой кислоты (ДЭГК, “Sigma”, США) и специфический антагонист ГАМК_A-рецепторов бикукуллин (“Serva”, Германия). Исследуемые вещества и изотонический (0,9 %) раствор натрия хлорида (NaCl, контроль) вводили однократно внутривенно за 15 мин (ноопепт) и 45–60 мин (все остальные вещества) до обучения животных. ДЭГК вводили за 60 мин до обучения, бикукуллин — непосредственно после обучения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы StatPlus 2009 Professional.

¹ ОАО “Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ”, 142450, Московская область, Старая Купавна, ул. Кирова, 23.

² Кафедра фармакологии лечебного факультета (зав. — акад. РАМН В. П. Фисенко) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что СВЧ-воздействие вызывало у большинства крыс ретроградную амнезию УРПИ: у 75 % животных ($p < 0,001$) сразу после СВЧ-воздействия (через 0 ч после облучения) наблюдалась амнезия (табл. 1). Через 1 и 24 ч количество крыс с амнезией уменьшалось до 62 % ($p < 0,001$) и 49 % ($p < 0,05$), соответственно. Оксирацетам (100 мг/кг), анирацетам (50 мг/кг) и СК-170 (100 мг/кг) полностью предупреждали развитие амнезии УРПИ у крыс в течение всего срока наблюдения. Несколько менее выражено действовали меклофеноксат (50 мг/кг), пирацетам (200 мг/кг), нооглютил (50 мг/кг) и мексидол (100 мг/кг) — они значимо ослабляли выраженность СВЧ-амнезии через 0 и 1 ч после облучения в 2,3 – 2,5 ($p < 0,01$) и в 1,9 – 2,2 раза ($p < 0,05$) соответственно. Через 24 ч после СВЧ-воздействия указанные препараты полностью предотвращали развитие амнезии УРПИ. Пирацетам (100 мг/кг) и оксирацетам (10 мг/кг) значимо ($p < 0,05$) ослабляли выраженность СВЧ-амнезии только через 0 и 1 ч после облучения (в 1,7 – 1,9 и 1,8 раза соответственно), существенно не влияя на амнестический эффект через 24 ч после СВЧ-воздействия. Ноопепт (0,5 мг/кг) и ХТОС-404 (0,5 мг/кг) значимо ($p < 0,05$) ослабляли выраженность амнезии в 1,9 – 2,0 раза только сразу после СВЧ-воздействия, а через 1 и 24 ч существенно на амнестический эффект не влияли.

Таким образом, все исследованные вещества с ноотропной активностью (оксирацетам, анирацетам,

СК-170, меклофеноксат, пирацетам, нооглютил, мексидол, ноопепт и ХТОС-404) способны полностью или частично предупреждать развитие СВЧ-амнезии УРПИ у крыс.

Нами была предпринята попытка выяснить возможный механизм антиамнестического действия нооглютила, СК-170 и мексидола, используя ДЭГК и бикукуллин. Из табл. 1 видно, что ДЭГК (240 мг/кг) и бикукуллин (1 мг/кг) в монорегиме существенно не нарушали воспроизведение УРПИ у контрольных животных. При этом ДЭГК значимо ($p < 0,05$) ослаблял в 1,9 – 2,3 раза антиамнестический эффект нооглютила в течение всего срока наблюдения, а эффект СК-170 — только через 0 и 1 ч после облучения (в 2,9 – 3,1 раза, $p < 0,05$). Бикукуллин значимо ($p < 0,05$) ослаблял в 1,8 – 2,0 раза антиамнестическое действие мексидола в течение всего срока наблюдения. Следовательно, антиамнестическая активность нооглютила и СК-170 при СВЧ-воздействии в значительной степени обусловлена активацией не-NMDA-типа рецепторов ВАК (в первую очередь AMPA-рецепторов), а мексидола — ГАМК_A-рецепторов.

Острая гипоксия вызывала у большей части крыс нарушение УРПИ: у 63 % животных ($p < 0,01$) через 24 ч отмечали амнезию (табл. 2). Оксирацетам (100 мг/кг), анирацетам (50 мг/кг), нооглютил (50 мг/кг), мексидол (100 мг/кг) и СК-170 (100 мг/кг) полностью предупреждали развитие амнезии УРПИ. Несколько менее выражено действовали пирацетам (200 мг/кг), меклофеноксат (50 мг/кг) и ноопепт (0,5 мг/кг) — они значимо ослабляли выраженность

Таблица 1. Влияние веществ с ноотропной активностью на СВЧ-амнезию у крыс

Вещество (доза, мг/кг)	Общее число крыс	Число крыс, обучившихся УРПИ (%)			
		0 ч	через 1 ч	через 24 ч	
0,9 % раствор NaCl + ложное облучение (контроль 1)	55	50 (91)	9 (18)	10 (20)	13 (26)
0,9 % раствор NaCl + СВЧ-облучение (контроль 2)	67	61 (91)	46 (75) ^{ooo}	38 (62) ^{ooo}	30 (49) ^o
Меклофеноксат (50) + СВЧ-облучение	17	16 (94)	5 (31)**	5 (31)*	4 (25)*
Пирацетам (100) + СВЧ-облучение	22	20 (91)	9 (45)*	7 (35)*	7 (35)
Пирацетам (200) + СВЧ-облучение	22	20 (91)	6 (30)***	6 (30)**	5 (25)*
Оксирацетам (10) + СВЧ-облучение	22	20 (91)	8 (40)**	7 (35)*	7 (35)
Оксирацетам (100) + СВЧ-облучение	11	10 (91)	1(10)***	2 (20)*	1 (10)*
Анирацетам (50) + СВЧ-облучение	11	10 (91)	2 (20)**	1 (10)**	1 (10)*
Нооглютил (50) + СВЧ-облучение	19	18 (95)	6 (33)**	5 (28)*	4 (22)**
Мексидол (100) + СВЧ-облучение	16	15 (94)	5 (33)**	5 (33)*	4 (27)*
Ноопепт (0,5) + СВЧ-облучение	9	8 (89)	3 (38)*	3 (38)	3 (38)
СК-170 (100) + СВЧ-облучение	21	20 (95)	4 (20)***	4 (20)***	5 (25)*
ХТОС-404 (0,5) + СВЧ-облучение	11	10 (91)	4 (40)*	4 (40)	4 (40)
ДЭГК (240) + ложное облучение	18	15 (83)	4 (27)	4 (27)	5 (33)
ДЭГК (240) + нооглютил (50) + СВЧ-облучение	35	30 (86)	19 (63) ^{ooo#}	18 (60) ^{ooo#}	15 (50) ^{o#}
ДЭГК (240) + СК-170 (100) + СВЧ-облучение	30	26 (87)	16 (61) ^{ooo##}	15 (58) ^{o#}	13 (50) ^o
Бикукуллин (1) + ложное облучение	20	18 (90)	3 (17)	4 (22)	5 (28)
Бикукуллин (1) + мексидол (100) + СВЧ-облучение	30	27 (90)	18 (67) ^{ooo#}	16 (59) ^{ooo#}	13 (48) ^{o#}

Примечание. Различия статистически значимы, по сравнению с контролем 1 и контролем 2, соответственно (точный метод Фишера): ^o или * — $p < 0,05$, ^{oo} или ** — $p < 0,01$, ^{ooo} или *** — $p < 0,001$; значимость различий ДЭГК + нооглютил, ДЭГК + СК-170 и бикукуллин + мексидол с нооглютилом, СК-170 и мексидолом соответственно: [#] — $p \leq 0,05$, ^{##} — $p < 0,01$.

Таблица 2. Влияние веществ с ноотропной активностью на амнезию у крыс, вызванную острым гипоксическим воздействием

Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число крыс	Число крыс, обучившихся УРПИ (%)	Число крыс с амнезией УРПИ через 24 ч после амнезирующего воздействия (%)
0,9 % раствор NaCl + ложная гипоксия (контроль 1)	35	32 (91)	8 (25)
0,9 % раствор NaCl + гипоксия (контроль 2)	45	41 (91)	26 (63) ^{oo}
Пирацетам (200) + гипоксия	22	20 (91)	7 (35)*
Оксирацетам (100) + гипоксия	13	12 (92)	2 (17)**
Анирацетам (50) + гипоксия	12	11 (92)	2 (18)**
Меклофеноксат (50) + гипоксия	22	20 (91)	7 (35)*
Нооглютил (50) + гипоксия	21	20 (95)	5 (25)**
Мексидол (100) + гипоксия	22	20 (91)	5 (25)**
Ноопепт (0,5) + гипоксия	20	19 (95)	6 (32)*
СК-170 (100) + гипоксия	21	20 (95)	5 (25)**
ХТОС-404 (0,5) + гипоксия	13	12 (92)	5 (42)
ДЭГК (240) + ложная гипоксия	17	14 (82)	4 (29)
ДЭГК (240) + нооглютил (50) + гипоксия	30	26 (87)	15 (58) ^{o#}
ДЭГК (240) + СК-170 (100) + гипоксия	32	28 (88)	16 (57) ^{o#}
Бикукуллин (1) + ложная гипоксия	20	18 (90)	5 (28)
Бикукуллин (1) + мексидол (100) + гипоксия	22	20 (91)	12 (60) ^{o#}

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия статистически значимы, по сравнению с контролем 1 и контролем 2, соответственно (точный метод Фишера): ^o или * — $p < 0,05$, ^{oo} или ** — $p < 0,01$; значимость различий ДЭГК + нооглютил, ДЭГК + СК-170 и бикукуллин + мексидол с нооглютилом, СК-170 и мексидолом, соответственно: [#] — $p < 0,05$.

амнезии в 1,8 – 2,0 раза ($p < 0,05$). ХТОС-404 (0,5 мг/кг) был неэффективен.

Таким образом, все изученные вещества с ноотропной активностью (оксирацетам, анирацетам, нооглютил, мексидол, СК-170, пирацетам, меклофеноксат и ноопепт), за исключением ХТОС-404, способны полностью или частично предупреждать развитие амнезии у крыс, вызванной острым гипоксическим воздействием.

При выяснении возможного механизма антиамнестического действия нооглютила, СК-170 и мексидола на данной модели амнезии (с использованием ДЭГК и

бикукуллина) показано, что ДЭГК (240 мг/кг) и бикукуллин (1 мг/кг) существенно не нарушали воспроизведение УРПИ у контрольных животных. При этом ДЭГК значимо ($p < 0,05$) ослаблял эффект нооглютила и СК-170 в 2,3 раза. Бикукуллин значимо ($p < 0,05$) ослаблял в 2,4 раза действие мексидола. Следовательно, антиамнестическая активность нооглютила и СК-170 при остром гипоксическом воздействии в значительной степени обусловлена активацией не-NMDA-типа рецепторов ВАК (в первую очередь АМРА-рецепторов), а мексидола — ГАМК_A-рецепторов.

Таблица 3. Влияние веществ с ноотропной активностью на амнестический эффект, вызванный у крыс укачиванием

Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число крыс	Число крыс, обучившихся УРПИ (%)	Число крыс с амнезией УРПИ через 24 ч после вращения (%)
0,9 % раствор NaCl + ложное укачивание (контроль 1)	34	31 (91)	8 (26)
0,9 % раствор NaCl + вращение (контроль 2)	38	35 (92)	21 (60) ^{oo}
Пирацетам (200) + вращение	20	18 (90)	5 (28)*
Оксирацетам (100) + вращение	20	19 (95)	4 (21)**
Анирацетам (50) + вращение	12	11 (92)	2 (18)*
Меклофеноксат (50) + вращение	20	18 (90)	6 (33)
Нооглютил (50) + вращение	20	19 (95)	5 (26)*
Мексидол (100) + вращение	20	19 (95)	5 (26)*
Ноопепт (0,5) + вращение	20	18 (90)	5 (28)*
ХТОС-404 (0,5) + вращение	20	18 (90)	7 (39)
СК-170 (100) + вращение	20	19 (95)	5 (26)*
ДЭГК (240) + ложное укачивание	12	10 (83)	3 (30)
ДЭГК (240) + нооглютил (50) + вращение	29	25 (86)	14 (56) ^{o#}
ДЭГК (240) + СК-170 (100) + вращение	30	26 (87)	15 (58) ^{o#}
Бикукуллин (1) + ложное укачивание	11	10 (91)	3 (30)
Бикукуллин (1) + мексидол (100) + вращение	23	21 (91)	12 (57) ^{o#}

Вестибулярное воздействие, приводящее к укачиванию, вызывало у большей части крыс амнезию УРПИ: у 60 % животных ($p < 0,01$) через 24 ч отмечали амнезию (табл. 3). Оксирацетам (100 мг/кг), анирацетам (50 мг/кг), нооглютил (50 мг/кг), мексидол (100 мг/кг) и СК-170 (100 мг/кг) полностью, а пирацетам (200 мг/кг) и ноопепт (0,5 мг/кг) почти полностью предупреждали развитие амнезии УРПИ. Меклофеноксат (50 мг/кг) и ХТОС-404 (0,5 мг/кг) были неэффективны.

Таким образом, все исследованные вещества с ноотропной активностью (оксирацетам, анирацетам, нооглютил, мексидол, СК-170, пирацетам и ноопепт), за исключением меклофеноксата и ХТОС-404, способны предупреждать развитие амнезии у крыс, вызванной укачиванием.

При выяснении возможного механизма антиамнестического действия нооглютила, СК-170 и мексидола на данной модели амнезии показано, что ДЭГК (240 мг/кг) и бикикуллин (1 мг/кг) существенно не нарушали воспроизведение УРПИ у контрольных животных. При этом ДЭГК значимо ($p < 0,05$) ослаблял эффект нооглютила и СК-170 в 2,2 раза. Бикикуллин значимо ($p < 0,05$) ослаблял в 2,2 раза действие мексидола. Следовательно, антиамнестическая активность нооглютила и СК-170 в условиях укачивания в значительной степени обусловлена активацией не-NMDA-типа рецепторов ВАК (в первую очередь AMPA-рецепторов), а мексидола — ГАМК_A-рецепторов.

Итак, отдельные вещества с ноотропной активностью — оксирацетам, анирацетам, нооглютил, мексидол, СК-170, пирацетам и ноопепт — способны предупреждать развитие амнезии у крыс, вызванной СВЧ-облучением, острой гипоксией или вестибулярным воздействием, приводящим к укачиванию. Меклофеноксат эффективен на первой и второй моделях амнезии, а ХТОС-404 — только при СВЧ-амнезии. Антиамнестическое действие нооглютила и СК-170 на всех трех моделях амнезии в значительной степени обусловлено активацией не-NMDA-типа рецепторов ВАК (в первую очередь AMPA-рецепторов), а мексидола — ГАМК_A-рецепторов.

Полученные нами данные подтверждают результаты других авторов. Так, известно, что антиамнестический и другие эффекты мексидола осуществляются через ГАМК_A-бензодиазепин-рецепторный комплекс [2,

3, 7], а нооглютил способен оказывать положительное модулирующее воздействие на AMPA-рецепторы и конкурировать за места связывания с селективным агонистом.

ВЫВОДЫ

1. Вещества с ноотропной активностью (оксирацетам, анирацетам, нооглютил, мексидол, СК-170, пирацетам и ноопепт) полностью или частично предупреждают развитие амнезии у крыс, вызванной СВЧ-облучением, острой гипоксией и вестибулярным воздействием, приводящим к укачиванию.

2. Антиамнестическое действие нооглютила и СК-170 на всех трех моделях амнезии в значительной степени обусловлено активацией не-NMDA-типа рецепторов возбуждающих аминокислот (в первую очередь AMPA-рецепторов), а мексидола — ГАМК_A-рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Бельник, Р. У. Островская, И. И. Полетаева, *Бюл. экпер. биол.*, **143**(4), 407 – 410 (2007).
2. Т. А. Воронина, *Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение*, Москва (2004).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(4), 44 – 58 (2007).
4. Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, М. В. Бородавкина и др., *Бюл. экпер. биол.*, Прил., 164 – 167 (2009).
5. Н. Ю. Колгина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Купавна (2000).
6. И. Н. Крылова, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (1998).
7. Ю. Ю. Фирстова Е. В. Васильева, Г. И. Ковалев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(1), 6 – 10 (2011).
8. Вик. В. Яснецов, Ю. В. Иванов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(5), 3 – 4 (2004).
9. Вик. В. Яснецов, Л. Д. Смирнов, *Вестн. новых медицинских технологий*, **XII**(3 – 4), 100 – 101 (2005).
10. J. Cappell, N. Herrmann, S. Cornish, K. L. Lancôt, *CNS Drugs*, **24**(11), 909 – 927 (2010).
11. R. Cumin, E. F. Bandle, E. Gamzu, W. E. Haefely, *Psychopharmacol.*, **78**(2), 104 – 111 (1982).
12. O. Hurtado, I. Lizasoain, M. A. Moro, *Stroke*, **42**(1), 33 – 35 (2011).
13. S. E. Hyman, *Neuron*, **69**(4), 595 – 598 (2011).

Поступила 02.10.13

THE ANTIAMNESTIC EFFECT OF NOOTROPIC SUBSTANCES IN RATS

Vic. V. Yasnetsov¹ and I. N. Krylova²

¹ All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450, Russia.

² Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991, Russia.

It has been established in experiments in rats that some nootropic substances (oxyracetam, aniracetam, nooglutil, mexidol, new 3-hydroxypyridine derivative SK-170, piracetam and noopept) produce marked anti-amnestic effect on various models of amnesia (induced by microwave irradiation, acute hypoxia, and motion sickness). At the same time, meclofenoxate exhibited anti-amnestic effect in the first and second models of amnesia, while 9-aminoacridine derivative HTOS-404 was only effective in the model of amnesia caused by microwave irradiation. The anti-amnestic effect of nooglutil and SK-170 was caused to a significant degree by activation of non-NMDA receptors of excitatory amino acids (generally AMPA receptors), while the effect of mexidol was related to GABA_A receptors.

Keywords amnesia; nootropic substances; anti-amnestic effect; microwave radiation; acute hypoxia; motion sickness