

АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ РЯДА 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОН

Н. С. Шуклина, В. Э. Колла¹

Одним из методов изучения специфической ноотропной активности химических веществ является модель амнезии условного рефлекса пассивного избегания. Скрининг антиамнестического действия новых производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-он, имеющих структурное сходство с пирролидоновыми ноотропами и ГАМК, позволил выявить соединения, не уступающие пиррацетаму по степени выраженности антиамнестического эффекта.

Ключевые слова: амнезия, условный рефлекс пассивного избегания, 3-гидрокси-3-пирролин-2-он, пиррацетам

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во многих странах значительно возрос спрос на ноотропы, обусловленный увеличением продолжительности жизни людей, трудностью лечения нейродегенеративных заболеваний и другими факторами [12]. Среди существующих ноотропов признанными лидерами остаются пирролидоновые препараты (рацетамы) — основная группа “истинных” ноотропов, к которым относится пиррацетам и ряд его аналогов [2, 4].

Несмотря на широкое применение эта группа имеет ряд недостатков, в том числе необходимость длительного применения для достижения терапевтического эффекта [8, 10].

Целесообразен поиск новых ноотропов в химическом ряду 3-гидрокси-3-пирролин-2-он: эти соединения по структуре сходны с известными группами ноотропов — рацетамы и производными ГАМК.

Целью работы явился скрининг антиамнестического действия семидесяти производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-он, впервые синтезированных на кафедре физической и коллоидной химии ПГФА [6, 7]. По результатам скрининга были отобраны два соединения, антиамнестическое действие которых исследовали более подробно.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 610 белых нелинейных крысах-самцах, массой 160 – 200 г, в возрасте 4-х месяцев. В скрининговых исследованиях антиамнестическое действие оценивали по способности соединений восстанавливать след памяти после “психогенной” амнезии условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [9]. Соединения в дозе 0,1 ЛД₅₀ вводили внутривентриально сразу после выработки “психогенной” амнезии

в первый день опыта в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи. Препарат сравнения (пиррацетам) взят в дозе 400 мг/кг. Тестирование проводилось через 24 ч.

Действие отобранных по скринингу соединений Г-86 и КГ-1 изучено в тесте “психогенной” амнезии в дозе 0,05 ЛД₅₀ (1/2 от скрининговой дозы, пиррацетам — 200 мг/кг); КГ-1 также 0,016 ЛД₅₀ при внутривентриальном введении крысам. При введении всех трех веществ крысам внутрь взяты дозы 0,1 ЛД₅₀ и 0,03 ЛД₅₀ — для КГ-1 дополнительно. Использованы еще две модели: первая — скополаминовая амнезия, вызванная внутривентриальным введением 1,5 мг/кг скополамина крысам сразу после выработки УРПИ [3]. Через час после этого крысам вводили испытуемые соединения или пиррацетам. Вторая модель — амнезия, вызванная введением в мышцу ипразида в дозе 25 мг/кг [1]. Через 2 ч у животных вырабатывали УРПИ, после чего сразу вводили испытуемые вещества. В двух моделях дозы составляли — 0,1 внутривентриальной ЛД₅₀ пиррацетама — 400 мг/кг.

Всего проведено пять серий опытов: одна по скринингу, четыре — по углубленному изучению антиамнестического действия соединений Г-86 и КГ-1. Во всех сериях контрольным животным вводили 2 % крахмальную слизь в эквивалентных количествах. Результативность серий оценивали по двум критериям: количеству крыс, зашедших во второй день в темный отсек камеры и по величине Δt (разница во времени пребывания в темном отсеке между первым и вторыми днями опыта, с).

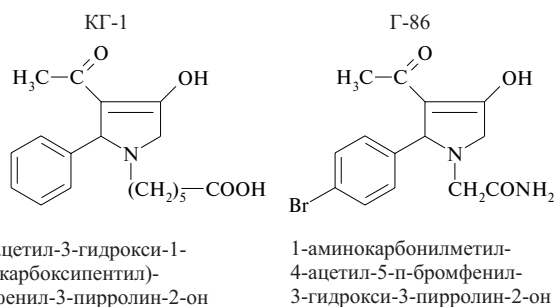
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ “Stadia, v. 1997” с использованием *t*-критериев Стьюдента и Фишера при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининговые исследования антиамнестического действия семидесяти производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-он выявили двадцать три соединения с указанным видом активности, не уступающим пиррацета-

¹ Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и иммунологии (зав. — В. В. Юшков) Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, 614000, ул. Ленина, 48.

Таблица 1. Антиамнестическое действие соединений Г-86, КГ-1 и пирацетама в тесте “психогенной” амнезии при внутрибрюшинном введении крысам



| Соединение | Доза, мг/кг | Первый день | | Второй день | | Δt , с, $T_1 - T_2$ |
|------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | время в темном отсеке, с, T_1 | % крыс, зашедших в темный отсек | время в темном отсеке, с, T_2 | % крыс, зашедших в темный отсек | |
| Контроль | — | 159,7 | 100 | 139,1 | 100 | $20,6 \pm 12,5$ |
| Пирацетам | 400,0 | 161,7 | 100 | 31,5 | 40* | $130,2 \pm 32,1^*$ |
| Г-86 | 112,5 | 148,7 | 100 | 0,0 | 0** | $148,7 \pm 12,2^*$ |
| КГ-1 | 150,0 | 162,1 | 100 | 17,0 | 10** | $145,1 \pm 23,1^*$ |

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 отличие достоверно ($p < 0,05$): * — от контроля; ** — от контроля и пирацетама.

му по силе выраженности. Данные в табл. 1 показывают, что в контроле амнезия выработалась у 100 % животных, которые на второй день зашли в темный отсек и пробыли там почти столько же, сколько в первый день: $\Delta t = 20,6$ с. Пирацетам и соединения КГ-1 и Г-86 имеют высокое значение Δt , достоверно отличающееся от контрольного. Соединения Г-86 и КГ-1 имеют высокое значение Δt и защищают от амнезии 100 и 90 % крыс соответственно.

Как показала следующая серия экспериментов, соединения Г-86 и КГ-1 не теряют активности при снижении дозы. В табл. 2 представлены результаты исследования двух соединений и пирацетама в уменьшенных дозах при внутрибрюшинном введении. При снижении дозы в два раза скрининговый эффект пирацетама тоже снижается: защищено от амнезии 40 % крыс (в скрининге — 60 %), $\Delta t = 55,1$ с (в скрининге 130,2 с). В аналогичных условиях соединения Г-86 и КГ-1 обладают выраженным действием: Г-86 в дозе 56 мг/кг превосходит пирацетам в дозе 200 мг/кг по величине Δt , а КГ-1 в дозе 75 мг/кг — по обоим оценочным критериям. Соединение КГ-1 в дозе 25 мг/кг (0,016 ЛД₅₀) также достоверно превосходит пирацетам в дозе 200 мг/кг и не уступает пирацетаму в дозе 400 мг/кг.

При введении внутрь в тесте “психогенной” амнезии оба соединения и препарат сравнения не утратили антиамнестическую активность (см. табл. 2). Соединение Г-86 в дозе 351,6 мг/кг (0,1 пероральной ЛД₅₀) предохраняет от амнезии 100 % крыс (пирацетам — 60 %). Соединение КГ-1 не уступает пирацетаму в дозах 0,1 и 0,03 пероральной ЛД₅₀.

В табл. 3 приведены результаты изучения антиамнестического действия двух соединений и пирацетама в моделях скополаминовой и ипразидовой амнезии. Все три вещества снимают у крыс состояние амнезии, вызванное скополамином; соединение КГ-1 не уступает эффекту пирацетама, а Г-86 защищает от амнезии 100 % животных, тогда как пирацетам — 60 %.

В тесте амнезии, вызванной ипразидом, эффект пирацетама в исследуемой дозе не достоверен при $p < 0,05$, тогда как оба соединения обладают выраженным антиамнестическим действием.

Результаты экспериментов подтверждают данные, полученные при предварительных исследованиях антиамнестического действия 3-пирролин-2-он, выполненных в ПГФА [6, 7, 11], когда в этом ряду обнаружили соединения, обладающие потенциально высокой ноотропной активностью.

Мы не можем сделать вывод о механизмах полученного эффекта, но структурное сходство с пирролидоновыми ноотропами может свидетельствовать о сходстве механизмов действия. Известно, например, что пирацетам и его аналоги взаимодействуют с разными медиаторными системами — ГАМК-ергической, дофаминергической, глутаматергической, холинергической и другими, в той степени, в которой они имеют отношение к процессам памяти и обучения [2, 4, 8]. Скополамин — М-холиноблокатор, и вещества, активные в тесте скополаминовой амнезии, влияют на какие-либо звенья холинергической иннервации [10, 13]. Очевидно, этим действием обладают и соединения Г-86 и КГ-1. Дефицит холинергической системы лежит в основе возрастной интеллектуальной недостаточности и старческих деменций [5, 10], поэтому соединения

Таблица 2. Антиамнестическое действие соединений Г-86 и КГ-1 и пирацетама при внутрибрюшинном введении крысам в уменьшенных дозах в тесте "психогенной" амнезии

| Соединение | Доза, мг/кг | Первый день | | Второй день | | Δt , с, $T_1 - T_2$ |
|-----------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | время в темном отсеке, с, T_1 | % крыс, зашедших в темный отсек | время в темном отсеке, с, T_2 | % крыс, зашедших в темный отсек | |
| <i>Внутрибрюшинно</i> | | | | | | |
| Контроль | – | 164,0 | 100 | 137,1 | 100 | 26,9 ± 8,1 |
| Пирацетам | 200 | 162,1 | 100 | 107,0 | 60* | 55,5 ± 9,3* |
| Г-86 | 56,0 | 164,6 | 100 | 49,0 | 40* | 115,6 ± 23,0** |
| КГ-1 | 75,0 | 159,2 | 100 | 7,0 | 10** | 152,2 ± 30,1** |
| | 25,0 | 164,8 | 100 | 48,0 | 40* | 116,8 ± 19,4** |
| <i>Внутрь</i> | | | | | | |
| Контроль | – | 163,2 | 100 | 131,4 | 100 | 32,2 ± 12,9 |
| Пирацетам | 1200 | 169,6 | 100 | 30,6 | 40* | 128,2 ± 28,2* |
| Г-86 | 351,6 | 169,2 | 100 | 0,0 | 0** | 169,2 ± 37,5* |
| КГ-1 | 469,0 | 161,0 | 100 | 29,8 | 40* | 131,2 ± 23,7* |
| | 156,0 | 170,2 | 100 | 25,4 | 40* | 144,8 ± 18,1* |

Таблица 3. Антиамнестическое действие соединений Г-86 и КГ-1 и пирацетама в тестах амнезии, вызванной скополамином или ипразидом при внутрибрюшинном введении крысам

| Соединение | Доза, мг/кг | Первый день | | Второй день | | Δt , с, $T_1 - T_2$ |
|-------------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | время в темном отсеке, с, T_1 | % крыс, зашедших в темный отсек | время в темном отсеке, с, T_2 | % крыс, зашедших в темный отсек | |
| <i>Скополаминовая амнезия</i> | | | | | | |
| Контроль | – | 164,3 | 100 | 123,3 | 90 | 41,0 ± 19,7 |
| Пирацетам | 400 | 164,3 | 100 | 29,1 | 40* | 135,5 ± 17,3* |
| Г-86 | 112,5 | 164,1 | 100 | 0,0 | 0** | 164,1 ± 21,4* |
| КГ-1 | 150,0 | 162,1 | 100 | 35,9 | 40* | 126,2 ± 24,5* |
| <i>Ипразидовая амнезия</i> | | | | | | |
| Контроль | – | 164,3 | 100 | 75,3 | 70 | 88,1 ± 15,6 |
| Пирацетам | 400 | 165,4 | 100 | 65,8 | 50 | 99,6 ± 12,9 |
| Г-86 | 112,5 | 162,3 | 100 | 7,9 | 30* | 154,4 ± 29,0** |
| КГ-1 | 150,0 | 164,8 | 100 | 16,3 | 40* | 148,4 ± 18,6** |

Г-86 и КГ-1 могут иметь реальное значение для гериатрической практики.

Изучение антиамнестического действия двух соединений показало перспективность дальнейшего их исследования с целью возможного получения в будущем новых отечественных ноотропных средств.

ВЫВОДЫ

1. Скрининг антиамнестического действия семидесяти впервые синтезированных производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-он позволил выявить двадцать три соединения с указанной активностью, что свидетельствует о перспективности дальнейшего поиска потенциальных ноотропов в данном ряду.

2. Отобранные по скринингу соединения Г-86 и КГ-1, изученные в разных дозах, при двух способах

введения и на разных моделях амнезии, не только не уступают эффекту пирацетама, но и превосходят его.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Азарашвили, *Исследование механизмов памяти с помощью физиологически активных соединений*, Наука, Москва (1981).
2. Т. А. Воронина, *Вестн. РАМН*, № 11, 16 – 21 (1998).
3. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, *Ведомости Фармакологического комитета*, № 2, 25 – 31 (1998).
4. Т. А. Воронина, С. Б. Середнин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
5. С. И. Гаврилова, Г. А. Жариков, *Вестн. РАМН*, № 7, 13 – 18 (2001).
6. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева, А. В. Катаева и др., *Хим.-фарм. ж.*, **32**(9), 23 – 26 (1998).
7. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева, И. Г. Щурова и др., *Хим.-фарм. ж.*, **31**(5), 33 – 36 (1997).

8. Г. В. Ковалев, *Ноотропные средства*, Ниж.-Волж. кн. изд-во, Волгоград, (1990).
9. Л. В. Лоскутова, Р. Ю. Ильюченко, *Фармакол. и токсикол.*, **48**(4), 34 – 38 (1985).
10. Р. У. Островская, Ф. А. Фирова, С. С. Трофимов, *Бюл. экпер. биол.*, **119**(4), 372 – 374 (1995).
11. Н. Ю. Порсева, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Пермь (1998).
12. Е. В. Шиловская, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Казань (2000).
13. W. R. J. Christoffersen, R. E. von Linstrow, and K. S. Nielsen, *Progr. Neuropsychopharmacol. and Biol. Psychiat.*, **22**(1), 211 – 228 (1998).

Поступила 13.11.02

ANTIAMNESIC EFFECT OF 3-HYDROXY-3-PYRROLIN-2-ON DERIVATIVES

N. S. Shuklina and V. E. Kolla

Pharmacology Department, Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Lenina 48, Perm, 614000 Russia

The antiamnesic properties of a series of new 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-on derivatives structurally analogous to pyrrolidinone nootropes and GABA were studied on a model of amnesia of the passive avoidance conditioned reflex. The screening revealed compounds whose antiamnesic action is comparable with that of piracetam.