

О. Я. Міщенко¹, Н. Ю. Палагіна¹, А. М. Комісаренко², М. Ю. Голік²

Скринінгове дослідження антиамнестичної активності нових похідних 4-амінобутанової кислоти

¹Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: похідні 4-амінобутанової кислоти, антиамнестична активність, тест умовної реакції пасивного уникнення

У зв'язку зі збільшенням тривалості життя та частки осіб похилого віку в популяції соціальна значимість когнітивних порушень стає дедалі більш актуальною [1–3]. Причинами когнітивних порушень можуть бути нейродегенеративні та судинні захворювання головного мозку, токсичні та дисметаболічні енцефалопатії, нейроінфекції й інші патології, такі як серцево-судинні, цукровий діабет і метаболічний синдром, дисфункції щитоподібної залози, виражене ураження функції печінки та нирок [1, 4, 5]. Фармакокорекція когнітивних порушень набуває сьогодні все більшої актуальності в зв'язку з підвищенням вимог до ефективної інтелектуальної діяльності в усіх сферах функціонування суспільства [5–7].

Із 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 та токсичних впливів [6, 7]. Серед різних засобів ноотропної дії ГАМК-ергічні препарати сьогодні є найживішими й еконо-

мічно доступними [8], проте не завжди відповідають вимогам ефективності та безпечності [7]. Зважаючи на вищенаведене, актуальним є пошук нових ноотропних засобів, зокрема, серед похідних ГАМК [9, 10]. Перспективними в цьому аспекті є нові похідні 4-амінобутанової кислоти, що синтезовані в Національному фармацевтичному університеті.

Мета дослідження – провести скринінг нових похідних 4-амінобутанової кислоти на наявність антиамнестичної активності та виявити найактивніші сполуки, перспективні для подальшого дослідження.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 11 нових сполук – похідні 4-амінобутанової кислоти, які були синтезовані в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом професора А. М. Комісаренка.

Вплив досліджуваних сполук на мнестичні функції оцінювали в мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) на моделі антероградної скополамінової амнезії (скополамін 1,5 мг/кг, внутрішньоочеревино (в/о) [11]. Через 30 хв після введення скополаміну мишей навчали УРПУ, а через 24 год перевіряли його закріплення. Сполуки вводили в дозах 30 та 50 мг/кг. Класичний ноотроп пірацетам (розчин для ін'єкцій 20 %, ампула 10 мл, ПАТ «Фармак») у дозі 200 мг/кг був використаний як препарат порівняння [12].

Критеріями ноотропної дії досліджуваних сполук були їхня антиамнестична активність (АА), що розрахована за формулою Баттлера [11], та частка (%) тварин у групі зі закріпленим УРПУ.

$$AA = \frac{\Delta ЛПП - \Delta ЛПС}{\Delta ЛПП + \Delta ЛПС} \cdot 100\%,$$

де АА – антиамнестична активність, %;

Δ ЛПП – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для груп субстанцій, що досліджуються;

Δ ЛПС – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії (КА);

Δ ЛПП – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю (ІК).

Скринінгові дослідження включали два етапи. Завданням першого етапу скринінгових досліджень, що включав 4 серії дослідів, було виявлення найактивніших сполук за АА. На другому етапі було поставлено 2 серії дослідів з найактивнішими сполуками з метою встановлення залежності «доза-ефект». Кожна серія дослідів включала групу інтактних тварин (ІК), групу контрольної патології (КП, тварини, що отримували скополамін 1,5 мг/кг в/о), групу тварин, яким вводили препарат порівняння (ПП) пірацетам (розчин для ін'єкцій 20 %, ампула 10 мл, ПАТ «Фармак») в/о, 200 мг/кг [12], та групи тварин, які отримували в/о відповідні досліджувані сполуки в дозах 30 і 50 мг/кг, як аналогічні до доз ГАМК, що використовуються в експерименті [13]. Тварини були поділені на групи рандомно. У першій серії першого етапу дослідів для порівняння активності була вико-

ристана речовина з базовою структурою – 4-амінобутанова кислота (БС – базова сполука, Sigma-Aldrich) в/о в дозах 30 мг/кг і 50 мг/кг, які використовуються в експерименті [13]. Усього було використано 273 білі лабораторні миші.

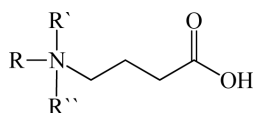
Під час виконання експериментів дотримано принципи Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Європейської конвенції щодо захисту тварин, які використовуються з науковою метою (1986 р.). Роботу виконано на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ (м. Харків, Україна). Під час експерименту тварини знаходилися у віварії тренінгового центру НФаУ за температури повітря 20–22 °С, природного світлового режиму «день-ніч», у стандартних клітках, на стандартному харчовому раціоні.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США), перевіряли нормальність розподілу з використанням критерія W-Шапіро-Уїлса. Для статистичної обробки використовували Т-критерій Стьюдента в разі нормального розподілу, за його відсутності – U-критерій Манна-Вітні, критерій Фішера при порівнянні частки тварин з закріпленням УРПУ. Аналіз проводили за допомогою програми Statistica 13.5. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [14, 15].

Результати та їх обговорення. Усього було проведено скринінг антиамнестичної активності 11 нових похідних 4-амінобутанової кислоти, структурні формули яких наведені в таблиці 1.

Отримані результати фармакологічного скринінгу наведено в таблиці 2.

**Шифри та хімічна структура досліджуваних похідних
4-амінобутанової кислоти**



№ з/п	Шифр	R	R'	R''
1	БС	H	H	-
2	КГМ-1	H	CH ₂ OH	-
3	КГМ-2	CH ₂ OH	CH ₂ OH	-
4	КГМ-3	CH ₂ OH	CH ₂ OH	Me
5	КГМ-4	CH ₂ OH	Bz	-
6	КГМ-5	Me	Bz	-
7	КГМ-6	Me	Me	Bz
8	КГМ-7	PhCH=	-	-
9	КГМ-8	CH ₂ OH	Me	Bz
10	КГМ-9	Me	Me	Me
11	КГМ-10	Me	Me	-
12	КГМ-11	H	Me	-

Таблиця 2

**Антиамнестична активність похідних 4-амінобутанової кислоти
на моделі скополамінової амнезії**

Група досліджу	Доза, мг/кг	Латентний період ₁	Латентний період ₂	Анти-амнестична активність, %	Відсоток тварин із закріпленим умовним рефлексом пасивного уникнення	Достовірність за критерієм Фішера, P _f
I етап дослідження						
<i>Серія I (n = 6)</i>						
Інтактний контроль ₁		9,30 ± 2,55	175,0 ± 5,0		83,33	
Контрольна патологія ₁		17,80 ± 4,85	32,70 ± 8,26*		0,0	P _{f1} < 0,01
Препарат порівняння ₁	200	9,30 ± 1,15	133,20 ± 29,74	72,3	66,7	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f4} > 0,05
Базова сполука	30	18,20 ± 4,81	75,80 ± 33,18	28,4	33,3	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} > 0,05
	50	11,20 ± 3,23	74,80 ± 25,0	32,4	16,7	P _{f1} < 0,01, P _{f2} > 0,05, P _{f3} < 0,05
Сполука КГМ-1	30	7,20 ± 1,99	126,20 ± 34,05	69,1	66,7	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
	50	8,0 ± 2,07	156,50 ± 23,5**	88,6	83,3	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} < 0,05

Група дослідів	Доза, мг/кг	Латентний період ₁	Латентний період ₂	Анти-амнестична активність, %	Відсоток тварин із закріпленим умовним рефлексом пасивного уникнення	Достовірність за критерієм Фішера, P _f
Сполука КГМ-2	30	9,0 ± 2,14	180,0 ± 0,0**	103,5	100	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} < 0,05, P _{f4} < 0,05
	50	18,50 ± 4,36	180,0 ± 0,0**	97,2	100	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} < 0,05, P _{f4} < 0,05
Сполука КГМ-4	30	18,20 ± 4,81	75,80 ± 33,18	28,4	33,3	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
	50	11,2 ± 3,24	74,80 ± 25,0	32,4	16,7	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} < 0,05, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-7	30	7,70 ± 1,94	38,0 ± 33,98*	10,3	0	P _{f1} < 0,01, P _{f2} > 0,05, P _{f3} > 0,05, P _{f4} < 0,05
	50	14,70 ± 4,66	128,70 ± 25,76	65,7	50	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-8	30	10,80 ± 1,96	29,70 ± 7,65*	2,7	0	P _{f1} < 0,05, P _{f2} > 0,05, P _{f3} < 0,01, P _{f4} < 0,05
	50	11,0 ± 4,29	84,70 ± 30,64	39,0	33,3	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-11	30	12,70 ± 4,70	100,70 ± 35,76	48,5	50	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
	50	10,80 ± 2,86	105,20 ± 33,98	52,7	50	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
<i>Серія II</i>						
Інтактний контроль ₂ (n = 4)		16,0 ± 3,89	178,30 ± 1,75		75	
Контрольна патологія ₂ (n = 6)		20,80 ± 4,50	39,80 ± 11,75*		0	P _{f1} < 0,01
Препарат порівняння ₂ (n = 6)	200	16,50 ± 2,95	144,70 ± 23,57**	76,2	66,7	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05

Група досліджу	Доза, мг/кг	Латентний період ₁	Латентний період ₂	Анти-амнестична активність, %	Відсоток тварин із закріпленим умовним рефлексом пасивного уникнення	Достовірність за критерієм Фішера, P _f
Сполука КГМ-5 (n = 5)	30	9,30 ± 1,44	180,0 ± 0,0**	105,9	100	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} < 0,05, P _{f4} < 0,05
	50	20,2 ± 2,33	105,0 ± 30,62	45,9	40	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-6 (n = 4)	30	16,0 ± 2,04	161,0 ± 19,0**	87,9	75	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
	50	16,0 ± 3,96	58,20 ± 15,94*.#	16,2	25	P _{f1} > 0,05, P _{f2} > 0,05, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
<i>Серія III (n = 8; n = 6 для препарату порівняння₃)</i>						
Інтактний контроль ₃		17,0 ± 5,12	160,0 ± 12,12		75	
Контрольна патологія ₃		15,0 ± 1,83	85,50 ± 41,19		25	P _{f1} < 0,05
Препарат порівняння ₃		6,80 ± 1,70*, **	131,70 ± 30,68	68,9	66,7	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-9	30	8,20 ± 1,07	91,80 ± 34,37	18,1	25	P _{f1} < 0,05, P _{f2} > 0,05, P _{f3} < 0,05, P _{f4} > 0,05
	50	11,0 ± 1,97	134,20 ± 33,43	72,7	80	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-10	30	7,20 ± 1,16	38,60 ± 22,94	-53,9	0	P _{f1} < 0,01, P _{f2} < 0,05, P _{f3} < 0,01, P _{f4} > 0,05
	50	9,30 ± 3,54	136,80 ± 31,12	78,6	75	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
<i>Серія IV (n = 6)</i>						
Інтактний контроль ₄		15,50 ± 4,54	155,0 ± 25,0		83,3	
Контрольна патологія ₄		16,80 ± 4,08	42,70 ± 12,76		0	P _{f1} < 0,01
Препарат порівняння ₄		9,30 ± 1,15	133,20 ± 29,74	86,2	66,7	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f4} > 0,05

Група досліджу	Доза, мг/кг	Латентний період ₁	Латентний період ₂	Анти-амнестична активність, %	Відсоток тварин із закріпленим умовним рефлексом пасивного уникнення	Достовірність за критерієм Фішера, Pf
Сполука КГМ-3	30	22,50 ± 3,02	50,20 ± 26,77	1,6	16,7	P _{f1} < 0,01, P _{f2} > 0,05, P _{f3} < 0,05, P _{f4} > 0,05
	50	16,80 ± 4,17	71,80 ± 34,31	25,6	33,3	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,05, P _{f3} > 0,05; P _{f4} > 0,05
II етап дослідження						
<i>Серія I (n = 6)</i>						
Інтактний контроль		6,80 ± 0,70	175,70 ± 4,33		83,33	
Контрольна патологія		4,0 ± 0,77	53,50 ± 26,62*		0	P _{f1} < 0,01
Препарат порівняння		6,80 ± 1,70	131,70 ± 30,68**	63,1	66,7	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-6	10	5,30 ± 1,31	65,20 ± 23,33*,#	8,7	0	P _{f1} > 0,05, P _{f2} > 0,05, P _{f3} > 0,01, P _{f4} > 0,05
Сполука КГМ-2	10	7,70 ± 1,48	160,80 ± 14,18**	86,9	66,7	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
<i>Серія II (n = 6)</i>						
Інтактний контроль		9,0 ± 1,05	180,0 ± 0,0		100	
Контрольна патологія		8,50 ± 1,23	14,70 ± 4,84*		0	P _{f1} < 0,01
Препарат порівняння		6,80 ± 1,82	125,5 ± 25,51**	68,3	50	P _{f1} < 0,01, P _{f2} < 0,01, P _{f4} > 0,05,
Сполука КГМ-5	10	6,10 ± 1,18	159,10 ± 20,86**	89,1	80	P _{f1} > 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05
	20	7,40 ± 1,61	157,40 ± 14,58**	87,3	60	P _{f1} < 0,05, P _{f2} < 0,01, P _{f3} > 0,05, P _{f4} > 0,05

Примітка. *Відмінності достовірні щодо ІК, $p < 0,05$; **відмінності достовірні щодо КП, $p < 0,05$; #відмінності достовірні щодо ПП, $p < 0,05$; достовірність за критерієм Фішера: P_{f1} – порівняно з ІК, P_{f2} – порівняно з КП; P_{f3} – порівняно з ПП; P_{f4} – порівняно з ВС у дозі 30 мг/кг.

Усі серії дослідів були проведені згідно з наведеною методикою. Були отримані співставні результати, про що свідчить мала варіативність частки (%) тварин з закріпленим УРПУ в групах тварин ІК, відповідно 75 і 83,3 %. Про співставність результатів свідчить і маловаріативна антиамнестична активність ПП пірацетаму в інтервалі 75,7–86,2 %, відповідно на першому етапі 72,3 % (серія I), 76,2 % (серія II), 68,9 % (серія III), 86,2 % (серія IV) і на другому етапі 63,1 % (серія I) і 68,3 % (серія II).

Для порівняння була використана речовина з базовою структурою – 4-амінобутанова кислота, яка виявила антиамнестичну активність на рівні 28,4 % у дозі 30 мг/кг і на рівні 32,4 % у дозі 50 мг/кг з часткою тварин з закріпленням УРПУ 33,3 і 16,7 % відповідно. Отже БС у дозі 30 мг/кг була більш ефективною з огляду на обидва критерії оцінки. Антиамнестичний ефект БС був нижчий за ефект ПП пірацетаму (72,3 %) у цій серії дослідів, проте ці відмінності не були достовірними, як і в інших серіях дослідів.

Встановлено, що серед 11 досліджених сполук статистично достовірну антиамнестичну активність виявили чотири. Це сполуки під шифром КГМ-1, КГМ-2, КГМ-5, КГМ-6.

Антиамнестична активність сполуки КГМ-1 була на рівні 69,1 % у дозі 30 мг/кг і 83,6 % у дозі 50 мг/кг, а частка тварин з закріпленням УРПУ – 66,7 і 83,3 % відповідно ($P_{f2} < 0,01$). Сполука КГМ-2 виявила антиамнестичний ефект на рівні 103,5 % у дозі 30 мг/кг і 97,2 % у дозі 50 мг/кг, а частка тварин з закріпленням УРПУ склала 100 % ($P_{f2} < 0,01$). Антиамнестична активність сполуки КГМ-5 була на рівні 105,9 % у дозі 30 мг/кг і 45,9 % у дозі 50 мг/кг, вона сприяла закріпленню УРПУ відповідно в 100 і 40 % тварин ($P_{f2} < 0,01$, $P_{f2} < 0,05$).

Сполука КГМ-6 виявила достовірну антиамнестичну дію на рівні 87,9 % в одній дозі 30 мг/кг. Загалом сполуки КГМ-1, КГМ-2, КГМ-5 і КГМ-6 виявляли більш високу антиамнестичну активність порівняно з дією ПП пірацетаму, проте ці відмінності не були достовірні. Дві сполуки КГМ-2 у дозах 30 і 50 мг/кг та КГМ-5 у дозі 30 мг/кг перевершували ПП пірацетам і БС за критерієм частки тварин з закріпленням УРПУ 100 % проти 66,7 % відповідно ($P_{f3} < 0,05$) і 100 % проти 33,3 % відповідно ($P_{f4} < 0,05$).

Аналіз взаємозв'язку «структура–антиамнестична дія» для синтезованого ряду сполук показав, що найактивнішими є похідні 4-амінобутанової кислоти, що містять гідроксиметильний радикал (КГМ-1 і КГМ-2). Введення метильного радикала до молекули КГМ-2 призводить до зниження антиамнестичної активності (КГМ-3). Встановлено, що заміна одного з гідроксиметильних радикалів у молекулі КГМ-2 також сприяє зниженню антиамнестичної дії. Метилування БС сприяло підвищенню активності тільки у випадках, коли в молекулі були присутні метилові та бензилові радикали (сполуки КГМ-5 і КГМ-6). Введення лише метильних радикалів (сполуки КГМ-9, КГМ-10 і КГМ-11) сприяє посиленню антиамнестичної активності порівняно з БС, а в досліджуваному ряду сполук вони виявляють високу антиамнестичну активність тільки у вищій досліджуваній дозі 50 мг/кг.

Встановлено, що сполуки КГМ-1, КГМ-2, КГМ-5 виявляють дозозалежну антиамнестичну активність, яка підвищується з підвищенням дози в сполуки КГМ-1, знижується зі збільшенням дози відповідно в сполук КГМ-2 і КГМ-5 (табл. 2). З метою подальшого встановлення залежності «доза-ефект» на другому етапі роботи було проведено дослідження антиамнестичного

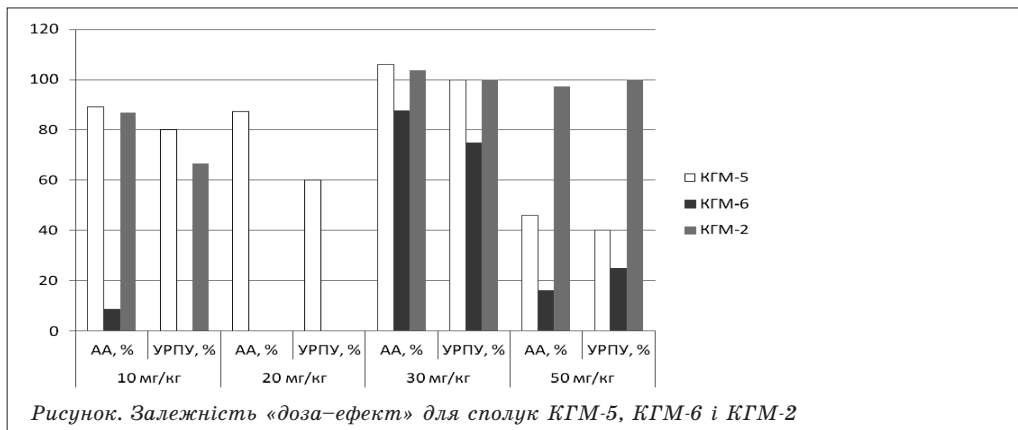


Рисунок. Залежність «доза-ефект» для сполук КГМ-5, КГМ-6 і КГМ-2

ефекту найактивніших сполук КГМ-2 і КГМ-6 у дозі 10 мг/кг; сполуки КГМ-5 у дозах 10 і 20 мг/кг (табл. 2). Встановлено відсутність антиамнестичної активності в сполуки КГМ-6 у дозі 10 мг/кг, що підтвердилось і відсутністю тварин з закріпленим УРПУ. Сполука КГМ-2 у дозі 10 мг/кг виявила достовірний антиамнестичний ефект на рівні 86,9 % і сприяла закріпленню УРПУ у 66,7 % тварин, що було на рівні препарату порівняння пірацетаму. Сполука КГМ-5 виявила достовірний дозозалежний антиамнестичний ефект на рівні 89,1 % у дозі 10 мг/кг і 87,3 % у дозі 20 мг/кг і сприяла закріпленню УРПУ відповідно в 80 % і 60 % тварин, не поступаючись препарату порівняння пірацетаму.

Порівняння антиамнестичної активності сполук КГМ-5, КГМ-6 у всіх досліджуваних дозах і КГМ-2 та частки тварин у групі з закріпленим УРПУ наведено на рисунку.

Аналіз залежності «доза-ефект», у тому числі з врахуванням частки тварин у групі з закріпленим УРПУ (на рис. УРПУ, %), дає підстави вибору для подальшого дослідження сполук КГМ-5 і КГМ-2 у дозі 30 мг/кг.

Висновки

- У результаті фармакологічного скринінгу 11 нових похідних 4-амінобутанової кислоти встановлені сполуки КГМ-2, КГМ-5, КГМ-6, що виявили найбільшу антиамнестичну активність і сприяли виробленню умовної реакції пасивного уникнення в більшості тварин.
- Встановлена залежність «структура-антиамнестичний ефект»: уведення гідроксиметильного радикала сприяє підсиленню антиамнестичної активності. Поєднання в структурі бензилового та метильного радикалів забезпечує високу антиамнестичну дію.

- Мищенко Т. С. Когнитивные нарушения в практике семейного врача (актуальность проблемы, факторы риска, патогенез, возможности лечения и профилактики). *Семейная медицина*. 2017. № 1 (69). С. 21–24.
- Sahathevan R., Brodtmann A., Donnan G. A. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review. *Int. J. Stroke*. 2012. V. 7, № 1. С. 61–73.
- Posokhov C. I., Tarapovskaya A. V., Yakhno N. N. Age related dynamics of cognitive functions in persons aged 50–85 years. *Advances in Gerontology*. 2018. V. 8 (1). P. 41–46. <https://doi.org/10.1134/S2079057018010137>.
- Ковальчук В. В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 31. С. 40–52.
- Локшина А. Б. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020. № 3. С. 199–204. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-199-204>.
- Ноотропы в комплексной терапии хронической ишемии мозга. И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, А. В. Демченко и др. *Наука та інновації*. 2014. Т. 10, № 4. С. 61–75.

7. Бурчинский С. Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств. Киев, 2004. 21 с.
8. Міщенко О. Я., Халєєва О. Л., Березняков А. В. Аналіз асортименту та економічної доступності ноотропних препаратів в Україні. Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку: матер. XI Наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 травня 2019 р., НФаУ; редкол. А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. С. 191–197.
9. Курдюмов И. Н. Цереброваскулярные эффекты ГАМК-ергических веществ в условиях геморагического и ишемического поражений мозга: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук. Москва, 2009. 22 с.
10. Бородкина Л. Е. Нейропротекторные свойства и механизм действия новых производных аналогов гамма-аминомасляной кислоты: автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук. Волгоград, 2009. 48 с.
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. докт. мед. наук А. Н. Миронова. Часть первая. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
12. Подольський І. М., Штриголь С. Ю., Гриценко І. С. Вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на фази пам'яті. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013. Т. 8, № 4. С. 104–107.
13. Влияние фенибута, аминалона и производных ГАМК на развитие экспериментального отека головного мозга. К. В. Щербакова, Э. М. Ивашева, Е. Ю. Демченко, М. А. Абакумова. Успехи современного естествознания. 2005. № 2. С. 90–90.
14. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. Москва : ООО «Бином-Пресс», 2007. 512 с.
15. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва : МедиаСфера, 2006. 312 с.

О. Я. Міщенко, Н. Ю. Палагіна, А. М. Комісаренко, М. Ю. Голик
Скринінгове дослідження антиамнестичної активності нових похідних 4-амінобутанової кислоти

Мета дослідження – провести скринінг нових похідних 4-амінобутанової кислоти на наявність антиамнестичної активності та виявити найактивніші сполуки, перспективні для подальшого дослідження.

Об'єктом дослідження були 11 нових сполук – похідних 4-амінобутанової кислоти, які були синтезовані в Національному фармацевтичному університеті. Вплив досліджуваних сполук на мнестичні функції оцінювали в мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) на моделі антероградної амнезії, викликаній скополаміном (1,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно).

У результаті проведеного фармакологічного скринінгу 11 нових похідних 4-амінобутанової кислоти на наявність антиамнестичної активності встановлені сполуки, що виявили найвищу активність: КГМ-2, КГМ-5, КГМ-6. Аналіз взаємозв'язку «структура–антиамнестична дія» для синтезованого ряду сполук показав, що найактивнішими є похідні 4-амінобутанової кислоти, що містять у структурі гідроксиметильний радикал (КГМ-1 і КГМ-2). Уведення метильного радикала до молекули КГМ-2 призводить до зниження антиамнестичної активності (КГМ-3). Встановлено, що заміна одного з гідроксиметильних радикалів у молекулі КГМ-2 також сприяє зниженню антиамнестичної дії. Метилування базової сполуки (4-амінобутанової кислоти, БС) сприяло підвищенню активності тільки у випадках, коли в молекулі були присутні метилові та бензилові радикали (сполуки КГМ-5 і КГМ-6). Введення лише метильних радикалів (сполук КГМ-9, КГМ-10 і КГМ-11) сприяє посиленню антиамнестичної активності порівняно з БС, а в досліджуваному ряду сполук вони виявляють високу антиамнестичну активність тільки у вищій досліджуваній дозі 50 мг/кг.

Таким чином, у результаті фармакологічного скринінгу 11 нових похідних 4-амінобутанової кислоти встановлені сполуки КГМ-2, КГМ-5, КГМ-6, що виявили найбільшу антиамнестичну активність і сприяли виробленню умовної реакції пасивного уникнення в більшому тварин.

Доведено залежність «структура–антиамнестичний ефект»: введення гідроксиметильного радикала сприяє посиленню антиамнестичної активності. Поеднання у структурі бензилового та метильного радикалів забезпечує високу антиамнестичну дію.

Ключові слова: похідні 4-амінобутанової кислоти, антиамнестична активність, тест умовної реакції пасивного уникнення

А. Я. Мищенко, Н. Ю. Палагіна, А. Н. Комиссаренко, М. Ю. Голик
Скрининговое исследование антиамнестической активности новых производных 4-аминобутановой кислоты

Цель исследования – провести скрининг новых производных 4-аминобутановой кислоты на наличие антиамнестической активности и выявить наиболее активные соединения, перспективные для дальнейшего исследования.

Объектом исследования были 11 новых соединений – производные 4-аминобутановой кислоты, которые были синтезированы в Национальном фармацевтическом университете. Влияние исследуемых соединений на мнестические функции оценивали у мышей по тесту условного рефлекса

пассивного избегания (УРПИ) на модели антероградной амнезии, вызванной скополамином (1,5 мг/кг, внутривенно).

В результате проведенного фармакологического скрининга 11 новых производных 4-аминобутановой кислоты на наличие антиамнестической активности установлены соединения, которые проявили наибольший эффект: КГМ-2, КГМ-5, КГМ-6. Анализ взаимосвязи «структура–антиамнестическое действие» для синтезированного ряда соединений показал, что наиболее активными являются производные 4-аминобутановой кислоты, содержащие в структуре гидроксиметильный радикал (КГМ-1 и КГМ-2). Введение метильного радикала в молекулу КГМ-2 приводит к снижению антиамнестической активности (КГМ-3). Установлено, что замена одного из гидроксиметильных радикалов в молекуле КГМ-2 также способствует снижению антиамнестического действия. Метилирование базового соединения (4-аминобутановой кислоты, БС) способствовало повышению активности только в случаях, когда в молекуле присутствовали метиловые и бензиловые радикалы (соединения КГМ-5 и КГМ-6). Введение только метильных радикалов (соединения КГМ-9, КГМ-10 и КГМ-11) способствует усилению антиамнестической активности по сравнению с БС, а в исследуемом ряду соединений они проявляют высокую антиамнестическую активность только в высшей исследуемой дозе 50 мг/кг.

Таким образом, в результате фармакологического скрининга 11 новых производных 4-аминобутановой кислоты выбраны соединения КГМ-2, КГМ-5, КГМ-6 с наибольшей антиамнестической активностью, которые способствовали выработке условной реакции пассивного избегания у большинства животных.

Доказана зависимость «структура-антиамнестический эффект»: введение гидроксиметильного радикала способствует усилению антиамнестической активности. Сочетание в структуре бензилового и метильного радикалов обеспечивает высокую антиамнестическую активность.

Ключевые слова: производные 4-аминобутановой кислоты, антиамнестическая активность, тест условной реакции пассивного избегания

O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Palagina, A. M. Komissarenko, M. Yu. Golik
Screening research of antiamnesic activity of new 4-aminobutanoic acid derivatives

The purpose of the study is to conduct screening of newly synthesized derivatives of 4-aminobutanoic acid (BC) for the presence of antiamnesic activity and to identify the most active compounds that are promising for further study.

The study included 11 new compounds – derivatives of 4-aminobutanoic acid, which were synthesized at the National University of Pharmacy. The effect of the test compounds on mnesic functions was assessed in mice by the passive avoidance conditional reflex (PACR) test in a model of anterograde amnesia caused by scopolamine (1,5 mg/kg, intraperitoneally).

As a result of pharmacological screening of 11 new derivatives of 4-aminobutanoic acid for the presence of antiamnesic activity, compounds were found that showed activity: KGM-2, KGM-5, KGM-6. Analysis of the «structure-anti-amnesic effect» relationship for the synthesized series of compounds showed that the most active are 4-aminobutanoic acid derivatives containing a hydroxymethyl radical (KGM-1 and KGM-2). Introduction of methyl radical to the molecule KGM-2 leads to a decrease in anti-amnesic activity (KGM-3). It was found that the replacement of one of the hydroxymethyl radicals in the molecule KGM-2 also helps to reduce the anti-amnesic effect. Methylation of the basic compound (4-aminobutanoic acid, BC) contributed to the increase of activity only in cases when methyl and benzyl radicals (compounds KGM-5 and KGM-6) were present in the molecule. The introduction of methyl radicals only (compounds KGM-9; KGM-10 and KGM-11) enhances the anti-amnesic activity compared to BC, and in the studied series of compounds they show high anti-amnesic activity only at the highest dose of 50 mg / kg. It was found that the compounds KGM-1, KGM-2, KGM-5 show dose-dependent anti-amnesic activity.

Thus, among 11 derivatives of 4-aminobutanoic acid three compounds (KGM-2, KGM-5, KGM-6) with pronounced anti-amnesic effect were selected as promising for further pharmacological study. The dependence of "structure-anti-amnesic effect" has been proven: the introduction of hydroxymethyl radical enhances anti-amnesic activity. The combination in the structure of both benzyl and methyl radicals provides a high anti-amnesic effect.

Key words: 4-aminobutanoic acid derivatives, anti-amnesic activity, passive avoidance conditional test

Надійшла: 15 січня 2021 р.

Прийнята до друку: 23 лютого 2021 р.

Контактна особа: Міщенко Оксана Яківна, доктор фарм. наук, професор, кафедра клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, буд. 17, майдан захисників України, м. Харків, 61001. Тел.: + 38 0 96 502 09 71; + 38 0 66 666 68 49.