

О. Я. Міщенко, Н. Ю. Палагіна

Вплив сполук-лідерів за антиамнестичною активністю серед похідних 4-амінобутанової кислоти на функціональний стан центральної нервової системи та їхня антигіпоксична активність

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

Ключові слова: похідні 4-амінобутанової кислоти, функціональний стан центральної нервової системи, антигіпоксична активність

Когнітивні порушення (КП) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем [1]. Актуальність цієї проблеми неухильно зростає в зв'язку з демографічними тенденціями, які відбулися останніми десятиліттями, а саме, збільшенням середньої тривалості життя та зростанням у популяції частки осіб старше 65 років [1, 2]. Натепер у світі понад 15 % населення складають люди похилого та старечого віку, а кожний десятий житель планети старше 60 років [3]. Україна відноситься до «старіючих» країн, в якій близько 30 % населення – люди пенсійного віку [4]. Очікується, що найближчим часом чисельність осіб старших вікових груп ще більше зросте [1].

Найчастішими неврологічними захворюваннями, що супроводжуються КП, є мозковий інсульт, хронічна ішемія мозку, хвороба Альцгеймера, нейродегенеративні захворювання, епілепсія, черепно-мозкова травма, алкогольна енцефалопатія та інші [1, 5–9]. Лікування КП включає застосування немедикаментозних методів і лікарських препаратів [1, 10]. Поряд з препаратами, що діють на нейроме-

діаторні системи: інгібіторами ацетилхолінестерази, антагоністами NMDA рецепторів, дофамінергічними й норадренергічними, вазоактивними препаратами, певну нішу в медикаментозному лікуванні КП займають ноотропні засоби, що сприятливо впливають на порушені метаболічні процеси мозку [1]. Сучасні ноотропні засоби сприяють покращанню КП, проте не позбавлені різних побічних реакцій. У зв'язку з цим, актуальним є створення нових ноотропних засобів. Перспективними в цьому плані є новосинтезовані в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом доцента М. Ю. Голика одинадцять похідних 4-амінобутанової кислоти. У результаті скринінгових досліджень вказаних похідних на наявність антиамнестичної активності було встановлено дві сполуки-лідери [11–13]. Із метою оцінки перспективності дослідження їх як ноотропів було доцільним вивчити їхній вплив на рухово-дослідницьку й емоційну активність лабораторних тварин і, враховуючи важливість гіпоксичних станів головного мозку в розвитку КП, оцінити їхню антигіпоксичну активність.

Мета дослідження – оцінка впливу двох сполук-лідерів за антиамнестичною активністю серед похідних 4-амінобутанової кислоти на функціональний стан центральної нервової

системи (ЦНС) та їхні антигіпоксичні властивості.

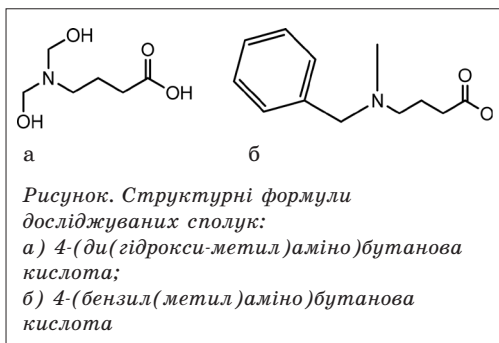
Матеріали та методи. Вивчення впливу сполук, 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанової кислоти та 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти, на стан ЦНС проводили в тесті «відкрите поле» [14]. Для кожної сполуки був проведений окремий дослід, для якого було сформовано по 4 групи мишей самців з масою тіла 18–22 г по 4–6 тварин у кожній. Перша група – інтактні тварини, друга – тварини, які отримували препарат порівняння пірацетам (розчин для ін'єкцій 20 %, ампула 10 мл, виробництва ПАТ «Фармак») внутрішньоочеревинно (в/о) у дозі 200 мг/кг [15]. Тваринам третьої та четвертої груп вводили досліджувані сполуки в/о у дозах 30 і 50 мг/кг. Через 15 хв після введення сполук тварин поміщали на середину площадки «відкрите поле», протягом 3 хв реєстрували загальноприйняті показники рухово-дослідницької активності й емоційної реактивності за методом [14]. Ефективність сполук оцінювали за показниками вертикальної, горизонтальної активності, емоційної реактивності та суми активностей порівняно з показниками інтактного контролю та препарату порівняння.

Антигіпоксичну дію сполук-лідерів вивчали на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією в мишей самців з масою тіла 18–22 г. Усього було сформовано 6 груп тварин по 6–11 особин у кожній. Перша група інтактних тварин ($n = 11$), друга – тварини ($n = 7$), яким вводили препарат порівняння пірацетам (в/о, 200 мг/кг), якому притаманні антигіпоксичні властивості [16]. Тварини третьої ($n = 6$) та четвертої ($n = 6$) груп отримували 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанову кислоту в/о у дозах 30 і 50 мг/кг. Тварини п'ятої

($n = 6$) та шостої ($n = 6$) груп отримували 4-(бензил(метил)аміно)бутанову кислоту в/о в дозах 30 і 50 мг/кг. Через 15 хв після введення засобів тварин поміщали в ємність (об'ємом 200 см³), яка герметично закривається, реєстрували час виживаності тварин [17]. Антигіпоксичну активність розраховували за збільшенням часу до загибелі тварин порівняно з контролем.

Під час виконання експериментів дотримано принципи Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою 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 методами варіаційної статистики (середнє значення, його стандартна помилка за дослідження антигіпоксичної активності сполук; медіана, верхній і нижній кuartилі в разі дослідження впливу сполук на стан ЦНС) з використанням відповідно параметричних (однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) критерій Ньюмена-Кейлса) і непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні). Застосовані критерії дозволяють нівелювати розбіжності щодо різної кількості тварин у порівнюваних експериментальних групах. Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання



статистичних висновків використовували стандартний пакет програм Statistica (версія 6) [18].

Результати та їх обговорення. Результати впливу досліджуваних сполук (рисунок) на стан ЦНС наведені в таблицях 1 і 2.

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що препарат порівняння пірацетам за одноразового застосування в дозі 200 мг/кг не виявляв вірогідного впливу на функціональний стан ЦНС мишей. Під впливом 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанової кислоти в дозі 30 мг/кг також не відбувалось суттєвих достовірних змін рухово-дослідницької та емоційної активностей мишей, хоча всі досліджувані показники за абсолютною величиною були нижчі порівняно з інтактним контр-

олем. За умов введення сполуки 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанової кислоти в більшій дозі (50 мг/кг) відбувалось зниження показника суми активностей, вірогідне щодо інтактного контролю й щодо пірацетаму.

Отже, 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота виявляє седативну дію, яка є більш вираженою в дозі 50 мг/кг.

Результати дослідження (табл. 2) свідчать, що інша сполука-лідер 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє дозозалежний вплив на стан ЦНС: седативну дію в дозі 30 мг/кг і незначну (невірогідну) стимулювальну в дозі 50 мг/кг.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що 2 сполуки-лідери за антиамнестичною активністю, 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота та 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота, виявляють вплив на функціональний стан ЦНС мишей за одноразового в/о введення. 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота має дозозалежний вплив на стан ЦНС: седативний – у дозі 30 мг/кг і незначний (невірогідний) стимулювальний – у дозі 50 мг/кг.

Таблиця 1

Показники поведінки мишей у тесті «відкрите поле» під впливом 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанової кислоти, Ме (LQ; UQ)

Показник	Інтактний контроль	Пірацетам, 200 мг/кг	4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота	
			30 мг/кг	50 мг/кг
	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6
Кількість перетинань	22,5 (20; 24)	24 (22; 27)	21,5 (20; 25)	17 (11; 19) *, **
Кількість вертикальних стійок	4,5 (3; 6)	2,5 (1; 7)	3 (2; 5)	1 (1; 2)*, #
Кількість зазирань у нірки	28 (19; 35)	22 (19; 24)	17,5 (16; 23)	18,5 (15; 22)
Кількість дефекацій	0 (0; 0)	0,5 (0; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Кількість уринацій	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Кількість умивань	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,5 (0; 1)
Сума активностей	58 (44; 63)	48,5 (44; 66)	46 (43; 50)	36 (33; 41) *, **, #

Примітка. Тут і в табл. 2: *вірогідно щодо групи ІК (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$; **вірогідно щодо групи з пірацетамом (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$; #вірогідно щодо групи зі сполукою в дозі 30 мг/кг (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Показники поведінки мишей у тесті «відкрите поле» під впливом 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти, Me (LQ; UQ)

Показник	Інтактний контроль	Пірацетам, 200 мг/кг	4-(бензил(метил)аміно)-бутанова кислота	
			30 мг/кг	50 мг/кг
	n = 4	n = 6	n = 4	n = 5
Кількість перетинань	38 (36; 47,5)	54 (49; 65)	21 (5; 31)*. **	42 (36; 59)
Кількість вертикальних стійок	4,5 (3,5; 9)	11 (4; 16)	2 (2; 3)	9 (4; 12)
Кількість зазирань у нірки	29 (23; 41)	30 (23; 33)	9 (9; 10)*	32 (29; 33)#
Кількість дефекацій	1 (1; 1,5)	1,5 (0; 4)	0 (0; 0)	1 (1; 1)
Кількість уринацій	1 (0,5; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Кількість умивань	0,5 (0; 1,5)	1,5 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 7)
Сума активностей	77,5 (69,5; 97)	101 (97; 109)	36 (16; 48)**	91 (70; 117)#

4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота виявляє дозозалежну седативну дію, яка є більш вираженою в дозі 50 мг/кг. Встановлені відмінності дії досліджуваних сполук на функціональний стан ЦНС ймовірно можна пояснити їхньою різною хімічною структурою й, як наслідок, здатністю по-різному впливати на ймовірні мішені, що потребує подальшого дослідження.

Як відомо, гіпоксичні стани головного мозку негативно впливають на когнітивні функції та часто призводять до розвитку КІП [1, 5–9]. З огляду на це, доцільним було дослідити антигіпоксичні властивості сполук. Результати дослідження антигіпоксичної активності сполук-лідерів за

антиамнестичною активністю серед похідних 4-амінобутанової кислоти наведені в таблиці 3.

Результати дослідження свідчать, що 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє виражену антигіпоксичну дію та має переваги над препаратом порівняння пірацетамом, що в дозі 200 мг/кг за одноразового в/о введення не виявив антигіпоксичний ефект. Відсутність ефекту пірацетаму можливо пояснити умовами експерименту й одноразовим введенням, що, ймовірно, є недостатнім для прояву дії, оскільки антигіпоксичні властивості пірацетаму є наслідком активації метаболічних процесів під його впливом [16]. Сполука 4-(ди(гідроксиметил)

Таблиця 3

Показники антигіпоксичної активності досліджуваних сполук в умовах нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією

Експериментальна група	Доза, мг/кг	n	Час життя, хв	Антигіпоксична активність, %
Контроль	-	11	15,1 ± 0,72	
Пірацетам	200	7	14,5 ± 0,97	-4,0
4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота	30	6	18,8 ± 2,38	2,0
	50	6	14,0 ± 0,83	-3,0
4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота	30	7	23,5 ± 1,69*.*	55,0
	50	8	23,1 ± 2,02*.*	53,0

Примітка. *Вірогідно щодо контролю, $p < 0,05$; **вірогідно щодо препарату порівняння пірацетаму, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

аміно)бутанова кислота також не виявила антигіпоксичний ефект.

Враховуючи, що 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє антиамнестичну активність, що було встановлено в попередніх дослідженнях [13], і в більш активній дозі 30 мг/кг – седативну, а також антигіпоксичну дію, вона становить інтерес для подальших доклінічних і клінічних досліджень з метою створення на її основі нового ноотропного засобу.

Висновки

1. Встановлено, що дві сполуки-лідери за антиамнестичною активністю серед новосинтезованих похідних 4-амінобутанової кислоти, 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота та 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота, після одноразового в/о введення виявляють вплив на функ-

ціональний стан ЦНС, визначений за показниками поведінки мишей у тесті «відкрите поле».

2. 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота має дозозалежний вплив на стан ЦНС: седативну дію у дозі 30 мг/кг і незначну (невірогідну) стимулювальну – у дозі 50 мг/кг, 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота виявляє дозозалежну седативну дію, яка є більш вираженою в дозі 50 мг/кг.

3. 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє антиамнестичну активність, що було встановлено в попередніх дослідженнях, і в найактивнішій дозі 30 мг/кг – седативну, а також антигіпоксичну дію, що обґрунтовує доцільність подальших доклінічних і клінічних досліджень з метою створення на її основі нового ноотропного засобу.

1. 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.
2. Sahathevan R., Brodtmann A., Donnan G. A. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review. *Int. J. Stroke*. 2012. V. 7, № 1. P. 61–73.
3. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва : МЕДпрессинформ, 2014. 256 с.
4. Коваленко В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник; під ред. В. М. Коваленко, В. М. Корнацького. Київ : Коломішин В. Ю, 2015. 352 с.
5. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. H. Henon, I. Durieu, D. Guerouaou et al. *Neurology*. 2001. V. 57. P. 1216–1222.
6. Poststroke dementia. D. Leys, H. Henon, M. A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier. *Lancet Neurol*. 2005. V. 4. P. 752–759.
7. Pendlebury S. T., Rothwell P. M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and poststroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009. V. 8. P. 1006–1018.
8. Cerebral infarcts and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. J. A. Schneider, R. S. Wilson, J. L. Bienias et al. *Neurology*. 2004. V. 62. P. 1148–1155.
9. Snaphaan L., De Leeuw E. Poststroke memory Junction in nondemented patients. *Stroke*. 2007. V. 38. P. 192–203.
10. Деменція. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 19.07.2016 № 736. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26384>.
11. Патент України на корисну модель № 120519,МПК (206), А 61К31. Використання похідних 4-амінобутанової кислоти як антиамнестичних засобів. М. Ю. Голік, О. Я. Міщенко, І. С. Гриценко та ін.; заявник і патентовласник НФаУ. № u20173859; заявл. 10.04.2017; опубл. 10.11.2017. Бюл. № 21.
12. Патент України на корисну модель № 120512; МПК (206), А 61К 31/197. Застосування похідних 4-амінобутанової кислоти як антиамнестичних засобів. О. Я. Міщенко, М. Ю. Голік, І. С. Гриценко та ін.; заявник і патентовласник НФаУ. № u201703627; заявл. 13.04.2017; опуб. 10.11.2017. Бюл. № 21.
13. Скринінгові дослідження антиамнестичної активності нових похідних 4-амінобутанової кислоти. О. Я. Міщенко, Н. Ю. Палагіна, А. М. Комісаренко, М. Ю. Голік. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021. Т. 15 (1). С. 10–19.

14. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсических исследованиях для гигиенического нормирования. Е. Н. Буркацкая, В. Ф. Бейер и др. Киев, 1980. 47 с.
15. 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.
16. Malykh Andrei G., M. Reza. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs*. 2010. V. 70 (3). P. 287–312.
17. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів. Методичні рекомендації. Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська та ін. Київ, 2009. 36 с.
18. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. Учебник. 3-е изд. Москва : ООО «Бином-Пресс», 2007. 512 с.

О. Я. Міщенко, Н. Ю. Палагіна

Вплив сполук-лідерів за антиамнестичною активністю серед похідних 4-амінобутанової кислоти на функціональний стан центральної нервової системи та їхня антигіпоксична активність

Когнітивні порушення є однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Сучасні ноотропні засоби сприяють покращанню когнітивних функцій, проте не позбавлені різних побічних реакцій. У зв'язку з цим, актуальним є створення нових ноотропних засобів. Перспективними в цьому плані є новосинтезовані похідні 4-амінобутанової кислоти.

Мета дослідження – оцінка впливу двох сполук-лідерів за антиамнестичною активністю серед похідних 4-амінобутанової кислоти на функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС) та їхні антигіпоксичні властивості.

Вивчення впливу двох сполук на стан ЦНС проводили в тесті «відкрите поле» через 15 хв після одноразового внутрішньоочеревинного (в/о) введення у дозах 30 і 50 мг/кг. Антигіпоксичну дію досліджуваних сполук вивчали на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією в мишей. Препаратом порівняння був пірацетам, який вводили в/о у дозі 200 мг/кг.

Під впливом 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанової кислоти в дозі 30 мг/кг не відбувалось суттєвих достовірних змін рухово-дослідницької й емоційної активності в мишей, хоча всі досліджувані показники за абсолютною величиною були нижчі порівняно з інтактним контролем. За введення цієї сполуки в більшій дозі (50 мг/кг) відбувалось зниження показника суми активностей, вірогідне щодо інтактного контролю та пірацетаму. 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє дозозалежний вплив на стан ЦНС: седативну дію в дозі 30 мг/кг та незначну стимулювальну – у дозі 50 мг/кг. Ця сполука характеризується вираженою антигіпоксичною дією та має переваги над препаратом порівняння пірацетамом, що в дозі 200 мг/кг не виявив антигіпоксичний ефект, як і сполука 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота).

Таким чином, встановлено, що 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота має дозозалежний вплив на стан ЦНС: седативний – у дозі 30 мг/кг та незначний стимулювальний – у дозі 50 мг/кг. 4-(ди(гідроксиметил)аміно)бутанова кислота виявляє дозозалежну седативну дію, яка є більш вираженою в дозі 50 мг/кг. Враховуючи, що 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє антиамнестичну та в найактивнішій дозі 30 мг/кг – седативну, а також антигіпоксичну дію, вона становить інтерес для подальших досліджень.

Ключові слова: похідні 4-амінобутанової кислоти, функціональний стан центральної нервової системи, антигіпоксична активність

О. Я. Мищенко, Н. Ю. Палагіна

Влияние соединений-лидеров по антиамнестической активности среди производных 4-аминобутановой кислоты на функциональное состояние центральной нервной системы и их антигипоксическая активность

Когнитивные нарушения являются одной из важнейших медико-социальных проблем. Современные ноотропные средства способствуют улучшению когнитивных функций, однако не лишены различных побочных реакций. В связи с этим актуальным является создание новых ноотропных средств. Перспективными в этом плане являются новосинтезированные производные 4-аминобутановой кислоты.

Цель исследования – оценка влияния двух соединений-лидеров по антиамнестической активности среди производных 4-аминобутановой кислоты на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) и их антигипоксические свойства.

Влияние двух соединений на состояние ЦНС изучали в тесте «открытое поле» через 15 мин после однократного внутрибрюшинного введения в дозах 30 и 50 мг/кг. Антигипоксическое действие исследуемых соединений изучали на модели нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией у мышей. Препаратом сравнения был пирацетам, который вводили внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг.

Под влиянием 4-(ди(гидроксиметил)амино)бутановой кислоты в дозе 30 мг/кг не происходило существенных достоверных изменений двигательной-исследовательской и эмоциональной активностей мышей, хотя все исследуемые показатели по абсолютной величине были ниже по сравнению с интактным контролем. При введении этого соединения в большей дозе (50 мг/кг) происходило снижение показателя суммы активностей, достоверное по сравнению с интактным контролем и пирацетамом. 4-(бензил (метил) амино)бутановая кислота оказала дозозависимое влияние на состояние ЦНС: седативный эффект в дозе 30 мг/кг и незначительный стимулирующий – в дозе 50 мг/кг. Это соединение характеризуется выраженным антигипоксическим действием и имеет преимущества перед препаратом сравнения пирацетамом, который в дозе 200 мг/кг не выявил антигипоксический эффект, как и соединение 4-(ди(гидроксиметил)амино)бутановая кислота.

Таким образом, установлено, что 4-(бензил(метил)амино)бутановая кислота оказывает дозозависимое влияние на состояние ЦНС: седативный эффект в дозе 30 мг/кг и незначительный стимулирующий – в дозе 50 мг/кг. 4-(ди(гидроксиметил)амино)бутановая кислота оказала дозозависимое седативное действие, более выраженное в дозе 50 мг/кг. Учитывая, что 4-(бензил(метил)амино)бутановая кислота оказывает антиамнестическое и в наиболее активной дозе 30 мг/кг седативное, а также антигипоксическое действие, это соединение представляет интерес для дальнейших исследований.

Ключевые слова: производные 4-аминобутановой кислоты, функциональное состояние центральной нервной системы, антигипоксическая активность

O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Palagina

Influence of leader compounds on anti-amnesic activity among 4-aminobutanoic acid derivatives on central nervous system functional state and their antihypoxic activity

Cognitive impairments are one of the most important medico-social problems. Modern nootropic drugs contribute to the improvement of cognitive functions, but they are not devoid of various side reactions. Based on this the creation of new nootropic drugs is relevant. Newly synthesized derivatives of 4-aminobutanoic acid are promising in this regard.

The aim of the study – evaluation of the effect of two leading compounds in anti-amnesic activity among 4-aminobutanoic acid derivatives on the functional state of the central nervous system and their antihypoxic properties.

The study of the effect of two compounds on the state of the central nervous system was carried out in the «open field» test 15 min after its intraperitoneal injection at doses of 30 and 50 mg/kg. The antihypoxic effect of the compounds was studied on a model of normobaric hypoxia with hypercapnia in mice. The reference drug was piracetam, which was administered intraperitoneally at a dose of 200 mg/kg.

Under the influence of 4-(di(hydroxymethyl)amino)butanoic acid at a dose of 30 mg/kg, there were no significant changes in the motor-exploratory and emotional activities of mice, although all the studied parameters were lower in absolute values compared to the intact control. After administration of this compound in a higher dose of 50 mg/kg, there was a decrease in the indicator of the sum of activities, significantly as to intact control and piracetam. 4-(benzyl(methyl)amino) butanoic acid has a dose-dependent effect on the state of the central nervous system: a sedative effect at a dose of 30 mg/kg and a slight stimulating effect at a dose of 50 mg/kg. This compound has a pronounced antihypoxic effect and exceeded the reference drug piracetam, which at a dose of 200 mg/kg did not reveal any antihypoxic effect as well as compound 4-di(hydroxymethyl)amino) butanoic acid.

Thus, the results obtained showed, that 4-(benzyl(methyl)amino)butanoic acid has a dose-dependent effect on the central nervous system: a sedative effect at a dose of 30 mg/kg and a slight stimulating effect at a dose of 50 mg/kg. 4-(di(hydroxymethyl) amino)butanoic acid has a dose-dependent sedative effect, most pronounced at a dose of 50 mg/kg.

Considering that 4-(benzyl(methyl)amino)butanoic acid has anti-amnesic and in the most active dose of 30 mg/kg sedative and antihypoxic effects, this compound is promising for further research.

Key words: derivatives of 4-aminobutanoic acid, functional state of the central nervous system, antihypoxic activity

Надійшла: 5 квітня 2021 р.

Прийнята до друку: 28 квітня 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.