

MEDICINE
ISSN 2074-5982

2017

3

БИОМЕДИЦИНА

Научный журнал



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
ФМБА РОССИИ



Изучение влияния производного аминоэтанола на когнитивные функции лабораторных животных

И.А. Титович¹, С.В. Радько¹, Д.С. Лисицкий², С.В. Оковитый¹,
В.Ц. Болотова¹, А.В. Бельская², М.В. Михайлова², Ю.И. Сысоев¹

¹ – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург

² – ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России», Санкт-Петербург

Контактная информация: Титович Ирина Александровна, irina.titovich@pharmimnotech.com

Изучено влияние производного диэтиламиноэтанола (ФДЭС) в дозах 10 и 75 мг/кг на когнитивные функции крыс и мышей в тестах «Условная реакция пассивного избегания болевого раздражения» (УРПИ), «Экстраполяционное избегание» (ЭПИ) и «Т-лабиринт». В тесте «УРПИ» ФДЭС оказывал защитное влияние на процессы консолидации и воспроизведения памятного следа через 2 и 24 ч после введения скополамина и был сопоставим с пирацетамом. Производное диэтиламиноэтанола способствовало сохранению навыка выбора «правильного рукава» в тесте «Т-лабиринт» и превосходило препарат сравнения. На фоне приема ФДЭС в обеих дозах в тесте «ЭПИ» уменьшалось время подныривания и увеличивалось количество крыс, решивших экстраполяционную задачу, по сравнению с пирацетамом.

Ключевые слова: диэтиламиноэтанола производное, условная реакция пассивного избегания болевого раздражения, экстраполяционное избегание, Т-лабиринт, пирацетам, крысы, мыши.

Введение

Черепно-мозговая травма, гипоксия, нарушения мозгового кровообращения и нейроинфекции могут быть причинами когнитивных дисфункций, проявляющихся снижением памяти и внимания [3]. Впоследствии это приводит к ухудшению качества жизни, уменьшению социальной активности, трудовой деятельности и большим экономическим потерям.

Основной группой препаратов, используемых для лечения нарушения памяти, являются ноотропные средства [5, 7, 9, 19]. К ним относятся производные пирролидона

(пирацетам, фонтурацетам), нейропептиды и их аналоги (пептиды головного мозга скота, семакс, ноопепт), структурные аналоги ГАМК (гопантеновая, аминифенилмасляная и гамма-аминомасляная кислоты), препараты, оптимизирующие холинергическую передачу в ЦНС (деанола ацеглумат, холина альфосцерат, цитиколин). Их недостатками являются необходимость длительного (для некоторых препаратов – многомесячного) приема до начала отчетливых проявлений ноотропного действия и недостаточная выраженность фармакологического эффекта.

В качестве потенциальных ноотропов большой интерес представляют прекурсоры ацетилхолина – в частности, производные диэтиламиноэтанола (ДЭАЭ), оптимизирующие холинергическую передачу, участвующую в механизмах формирования долговременной памяти.

Целью исследования была оценка влияния нового производного ДЭАЭ – (2e)-4-[2-(диэтиламино)этокси]-4-оксобут-2-еновой кислоты бутандиоата – на когнитивные функции лабораторных животных.

Материалы и методы

Исследование выполняли в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

В качестве объекта исследования было выбрано соединение аминокэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС), синтезированное на кафедре органической химии СПХФА Минздрава России (зав. кафедрой проф. Яковлев И.П.) в дозах 10 и 75 мг/кг [8]. В качестве препарата сравнения использовали пирацетам («ЮСБ Фарма С.А.») в дозе 900 мг/кг [4, 15].

Когнитивные функции лабораторных животных оценивали на белых

беспородных крысах-самцах массой 200-250 г в тестах «Экстраполяционное избавление» (ЭПИ) и «Условная реакция пассивного избегания болевого раздражения» (УРПИ). Тест «Т-лабиринт» выполняли на 30-ти мышках-самцах линии СВА массой 18-22 г.

Тест «УРПИ» основан на выработке условной реакции пассивного избегания в челночной камере у крыс в ответ на безусловный электрокожный болевой раздражитель, предъявляемый в предпочитаемом грызунами тёмном отсеке камеры. Обучение животных проводилось в двухкамерной установке PACS-30 («Columbus Instruments», США), состоящей из затемненного и освещённого отсеков, соединенных дверцей. Использовался ток силой 1 мА, который предъявлялся в течение трех сек, однократно. В эксперимент отбирали животных с наличием норкового рефлекса. За 30 мин до обучения животным внутрибрюшинно вводили скополамина гидробромид («Sigma», США) в дозе 1,5 мг/кг, кроме интактной группы. Далее регистрировали количество обученных крыс, не зашедших в тёмную камеру на протяжении двух мин, а также время нахождения животных в тёмной и светлой камерах через 2 и 24 ч после обучения [2, 18].

Препараты вводили ежедневно внутрижелудочно в течение 14-ти дней до введения скополамина. Животные контрольной и интактной групп получали физ. р-р в эквивалентном количестве.

Тест «ЭПИ» позволяет определить способность животного находить пути избавления из острой стресс-ситуации и используется для выявления влияния фармакологических агентов на мнестические функции. После помещения животного в установку (НПК «Открытая Наука», Мо-

сква) включали секундомер и фиксировали латентный период начала реакций и латентный период подныривания [1]. После подныривания или по истечении двух мин вынимали животных из воды и обсушивали. Сохранение навыка избавления от водной среды проверяли через 14 дней.

Препараты вводили ежедневно внутрижелудочно в течение 14-ти дней после обучения. Животные контрольной группы получали физ. р-р в эквивалентном количестве.

Модели обучения животных в лабиринтах являются наиболее адекватными для изучения процессов памяти, т.к. создаваемые условия соответствуют естественной среде обитания. Хорошо развитая пространственная память мелких грызунов позволяет исследовать их поведение в лабиринтах различной степени сложности. Обучение мышей в Т-образном лабиринте с пищевым подкреплением является одной из распространенных моделей лабиринтного обучения. Для этого мышей помещали в Т-лабиринт (НПК «Открытая Наука», Москва), где в конце обоих «рукавов» находилось вознаграждение в виде корма. Животному давалось время выбрать «рукав» и съесть корм. Выбранный «рукав» впоследствии обозначался как «неправильный» и закрывался перегородкой на время обучения. В следующие 5 дней происходило обучение животных, в ходе которого ежедневно в серии из 10-ти попыток животное могло пройти в «правильный» «рукав», где находилось вознаграждение. Тесты по оценке памяти проводились на 1-й, 5-й и 10-й день после окончания обучения. Фиксировалось количество посещений «правильного» и «неправильного» «рукава» в серии из 10-ти попыток. Критерием оценки обучаемости было осуществление более 8-ми

заходов в «правильный» «рукав» в ходе 10-ти попыток [12]. Препараты вводили ежедневно внутрижелудочно в течение 5-ти дней во время обучения в Т-лабиринте. Животные контрольной группы получали физ. р-р в эквивалентных количествах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, оценивали значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок), а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Статистическую значимость изменений показателей в динамике у животных одной и той же группы оценивали, применяя критерий Вилкоксона для связанных выборок. Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде: среднее арифметическое (M) \pm ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

Результаты исследования

Проведенными исследованиями установлено, что для изучаемых препаратов характерно влияние на когнитивные функции. Так, в тесте «УРПИ» среди интактных крыс через 2 и 24 ч после обучения памятный след сохранили соответственно 83 и 75% животных. Скополамин значительно ухудшал этот показатель, уменьшая число обученных крыс до 16 и 41% соответственно. Под

влиянием пирарцетама происходило нивелирование отрицательного действия холиноблокатора, и количество обученных животных через 2 и 24 ч составило 83 и 100% соответственно. ФДЭС в обеих дозах показал сопоставимый с препаратом сравнения эффект, увеличивая число крыс, сохранивших навык через 2 ч до 75% (обе дозы), а через 24 ч – до

91% (10 мг/кг) и 83% (75 мг/кг) (рис.).

На фоне предварительного введения скополамина в контрольной группе животных происходило снижение времени нахождения в светлой камере и увеличение времени нахождения в темной камере, что может говорить об угнетении процессов запоминания и воспроизведения информации (таб. 1).

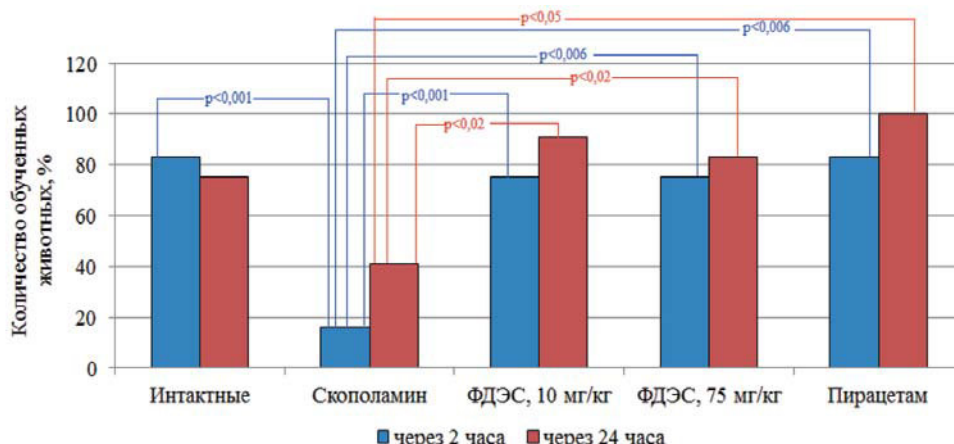


Рис. Влияние исследуемых препаратов на сохранение памятного следа в тесте «УРПИ».

Таблица 1
Влияние исследуемых препаратов на формирование и воспроизведение памятного следа в тесте «УРПИ»

Группа	Показатели, M±m					
	Латентный период первого захода в темную камеру через 2 ч, с	Время нахождения в темной камере через 2 ч, с	Время нахождения в светлой камере через 2 ч, с	Латентный период первого захода в темную камеру через 24 ч, с	Время нахождения в темной камере через 24 ч, с	Время нахождения в светлой камере через 24 ч, с
Интактные	107,7±8,3	10,8±7,3	109,3±7,3	104,9±9,0	9,8±6,6	110,2±6,6
Контроль (скополамин)	39,8±11,7 ¹	37,5±9,4 ¹	82,5±9,4 ¹	57,0±13,2 ¹	47,3±11,6 ¹	72,8±11,6 ¹
Пирацетам + скополамин	102,3±11,0 ²	12,0±7,8 ²	108,0±7,8 ²	110,5±9,5 ²	8,6±8,6 ²	111,4±8,6 ²
ФДЭС (10 мг/кг) + скополамин	94,8±13,2 ²	3,5±2,0 ²	116,5±2,0 ²	113,5±6,5 ²	1,3±1,3 ²	118,8±1,3 ²
ФДЭС (75 мг/кг) + скополамин	94,4±13,4 ²	12,3±8,5 ²	107,8±8,5 ²	104,8±10,3 ²	1,8±1,2 ²	118,3±1,2 ²

Примечание: ¹ – достоверное отличие от интактной группы (p<0,05); ² – достоверное отличие от контрольной группы (p<0,05).

ФДЭС в обеих дозах при курсовом введении оказывал защитное влияние после введения скополамина на процессы консолидации и воспроизведения памятного следа через 2 и 24 ч. У животных этих групп время нахождения в светлой камере значительно преобладало над временем нахождения в тёмной камере, а заходы животных в тёмную камеру были ошибочными и на непродолжительный срок. Эффект пирарцетам был сопоставим с действием ФДЭС.

В тесте «ЭПИ» изучалась способность исследуемых препаратов сохранять памятный след о способе избегания водной среды через 14 дней. В ходе проведенного исследования было установлено, что в контрольной группе латентное время подныривания и начала движений увеличивалось в 1,7 и 2 раза; количество крыс, решивших экстрараполяционную задачу, уменьшалось на

10% по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

В группе животных, которым вводили пирарцетам, наблюдали достоверное снижение времени подныривания в 2,3 раза и повышение на 30% количества крыс, которые смогли выполнить задачу, по отношению к контрольной группе. По сравнению с исходными данными не было выявлено достоверных отличий.

В группе ФДЭС (10 мг/кг) наблюдали достоверное уменьшение времени подныривания в 2,2 раза, что говорит о высокой скорости ориентировочных реакций, сокращении латентного периода начала движений в 6,9 раза и увеличении количества крыс, решивших экстрараполяционную задачу, на 30% по сравнению с контрольной группой. ФДЭС (10 мг/кг) достоверно снижал латент-

Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на формирование и воспроизведение памятного следа в тесте «ЭПИ»

Показатель	Группа			
	Контроль	ФДЭС, 10 мг/кг	ФДЭС, 75 мг/кг	Пирарцетам
<i>Исходно</i>				
Латентное время начала движений, сек	3,8±0,8	3,6±0,6	3,9±1,8	3,4±1,1
Латентное время подныривания, сек	45,15±14,3	49,39±15,6	51,7±15,2	52,3±14,4
% крыс, решивших экстрараполяционную задачу	70	70	70	70
<i>После 14 дней введения препаратов</i>				
Латентное время начала движений, сек	7,6±2,4 ¹	1,1±0,1 ^{1,2}	2,3±0,7 ²	5,2±1,16
Латентное время подныривания, сек	77,0±10,1 ¹	35,1±11,1 ²	31,2±14,8 ²	33,9±10,7 ²
% крыс, решивших экстрараполяционную задачу	60	90	80	90

Примечание: ¹ – достоверные отличия от соответствующего исходного показателя (p<0,05);

² – достоверные отличия от соответствующего показателя контрольной группы (p<0,05)

ный период начала движений в 3,2 раза по отношению к исходным данным.

ФДЭС (75 мг/кг) способствовал достоверному ($p < 0,05$) уменьшению латентного периода начала движений в 3,3 раза, латентного периода подныривания в 2,5 раза и увеличению крыс, решивших экстрополяционную задачу, на 20% по сравнению с контрольной группой.

В тесте «Т-лабиринт» было установлено, что 100% животных контрольной группы не сохранили навык выбора «правильного рукава». При введении пирацетама 28,5% мышей смогли выбрать «верный рукав» в 1-й и 5-й дни исследования. В группах, которые получали ФДЭС (10 и 75 мг/кг), количество обученных животных соответственно составило 50% и 87,5% в 1-й день, 62,5% и 87,5% – в 5-й день, а к 10-му дню 50% мышей в обеих группах сохранили навык выбора «правильного рукава» (табл. 3).

Обсуждение результатов

Холинергическая система является важным компонентом формирования памяти и нейрональной пластичности

[23, 26], а ее нарушения приводят к заметным негативным изменениям [14, 24]. Кроме того, ухудшение памяти – хорошо известный эффект холиноблокаторов [13].

В исследовании Николаевой И.Г. и др. [6], проведенном на крысах, было показано, что введение пирацетама в дозе 200 мг/кг вызывает выработку рефлекса в тесте «Т-лабиринт» на 4-й день у 40 % крыс, на 10-й день – у всех животных в группе. Через 7 дней навык сохранялся у 94% животных. Такой эффект препарата некоторые авторы объясняют его влиянием не только на глутаматергическую, но и на холинергическую системы, играющие ведущую роль в реализации интеллектуально-мнестических функций мозга. Пирацетам достаточно избирательно активирует АМРА-подтип глутаматных рецепторов, участвующий в формировании долговременной памяти [11, 20]. Но при этом он стимулирует биосинтез ацетилхолина, обратный захват холина в синаптической щели и увеличивает плотность М-холинорецепторов во фронтальной коре старых крыс [21].

Таблица 3
Влияние исследуемых препаратов на когнитивные функции мышей в тесте «Т-лабиринт»

Группа	Количество животных, сохранившие навык выбора «правильного» «рукава» после окончания обучения, %		
	1-й день	5-й день	10-й день
Контроль	0	0	0
Пирацетам	28,5 ¹	28,5 ¹	0
ФДЭС, 10 мг/кг	50 ¹	62,5 ^{1,2}	50 ^{1,2}
ФДЭС, 75 мг/кг	87,5 ^{1,2}	87,5 ^{1,2}	50 ^{1,2}

Примечание: ¹ – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$); ² – достоверные отличия от группы пирацетама ($p < 0,05$).

Продолжительно, механизм действия ФДЭС может быть связан с тем, что входящий в состав препарата диэтиламиноэтанол обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран [10, 16]. Однако достаточно низкая несубстратная доза препарата, в которой он оказывает свой эффект, не позволяет рассматривать этот механизм как ведущий. Возможно, в такой низкой дозе ФДЭС, как и другие производные аминоэтанола, может непосредственно взаимодействовать с холинергическими рецепторами или же стимулировать выброс ацетилхолина [17, 22]. Кроме того, вклад в фармакологический эффект препарата может вносить входящая в его состав бутандиовая (янтарная) кислота, реализующая свои эффекты в данном случае не столько через субстратные, сколько через специфические рецепторные (SUCNR1) механизмы.

Таким образом, (2е)-4-[2-(диэтиламино)этокси]-4-оксобут-2-еновой кислоты бутандиоат оказывает положительное влияние на когнитивные функции лабораторных животных в тестах «УРПИ», «ЭПИ» и «Т-лабиринт», сопоставимое с эталонным препаратом пирацетамом.

Выводы

1. (2е)-4-[2-(диэтиламино)этокси]-4-оксобут-2-еновой кислоты бутандиоат оказывает положительное действие на кратковременную и долговременную память, способствуя сохранению и воспроизведению полученной информации.

2. Выраженность антиамнестического действия ФДЭС в обеих дозах сопоставима с таковой у пирацетама.

3. ФДЭС в дозах 10 и 75 мг/кг оказывает сходный по выраженности ноотропный эффект в тесте «ЭПИ».

4. В тесте «Т-Лабиринт» ФДЭС в обеих дозах превосходит эталонный препарат.

5. В эффектах на мнестические функции ФДЭС для доз 10 и 75 мг/кг отсутствует заметная разница, в связи с чем при исследованиях с курсовым применением препарата оптимальной может считаться доза 10 мг/кг.

Список литературы

1. *Бондаренко Н.А.* Избирательный эффект нейролептиков на нарушение дофамин-зависимого поведения у крыс в тесте экстропольационного избавления // Бюлл. эксп. биол. и мед. 1990. № 11. С. 506-508.
2. *Воронина Т.А.* Экспериментальная психофармакология ноотропов // В кн.: Фармакология ноотропов / Под ред. Вальдман А.В., Ворониной Т.А. - М.: Медицина. 1989. С. 91-98.
3. *Дамулин И.В.* Сосудистая деменция // Неврологический журнал. 1999. № 4. С. 4-11.
4. *Колясникова К.Н.* Сходство цикло-пролилглицина с пирацетамом по антигипоксическому и нейропротекторному эффекту // Эксп. и клин. фармакология. 2012. № 9. С. 3-6.
5. *Левин О.С.* Применение цитиколина в лечении инсульта // РМЖ. 2008. Т. 26. С. 1772-1777.
6. *Николаева И.Г., Дымишьева Л.Д.* Разработка средства, обладающего ноотропной активностью // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 2. С. 201-204.
7. *Полужтков М.Г., Преображенская И.С.* Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 68-73.
8. *Титович И.А., Болотова В.Ц.* Экспериментальное изучение антигипоксической активности нового производного аминоэтанола // Биомедицина. 2016. № 2. С. 77-83.
9. *Фардиева Р.М., Залялютдинова Л.Н.* Применение ноотропов при интеллектуальной недостаточности у детей // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 78.
10. *Akesson B.* Effects of analogues of ethanolamine and choline on phospholipid metabolism in

- rat hepatocytes // *Biochemical J.* 1977. V. 168. No. 3. P. 401-408.
11. **Baxter M.G., Bucci D.J., Gorman L.K., Wiley R.G., Gallagher M.** Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats // *Behav. Neurosci.* 1995. Vol. 109. P. 714-722.
 12. **Deacon R.M., Rawlins J.N.** T-maze alternation in the rodent // *Nature protocols-electronic edition.* 2006. Vol. 1. No. 1. P. 7.
 13. **Drachman D.A.** Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a special role // *Neurology.* 1977. Vol. 27. P. 783-790.
 14. **Fernandes M.A., Moscovitch M.** Divided attention and memory: evidence of substantial interference effects at retrieval and encoding // *J. Exp. Psychol. Gen.* 2000. Vol. 129. P. 155-176.
 15. **Giurgea C.** Clinical significance of nootropil // *Symposium UCB.* 1976. P. 1-1.
 16. **Kapoor V.K., Dureja J., Chadha R.** Synthetic drugs with antiageing effects drug // *Dis-cov. Today.* 2009. Vol. 14. P. 899-904.
 17. **Kostopoulos G.K., Phillis J.W.** The effects of dimethylaminoethanol (deanol) on cerebral cortical neurons // *Psychopharmacology communications.* 1974. V. 1. No. 3. P. 339-347.
 18. **Ostrovskaya R.U.** GVS 111 an acylprolyl containing dipeptide with nootropic properties // *Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs.* 1994. Vol. 1. P. 79-91.
 19. **Parnetti L., et al.** Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? // *J. of the neurological sciences.* 2007. Vol. 257. No. 1. P. 264-269.
 20. **Pedata F., Moroni F., Pepeu G.C.** Effect of nootropic agents on brain cholinergic mechanisms // *Clinical Neuropharmacology.* 1984. Vol. 7. P. 416.
 21. **Pilch H., Müller W.E.** Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice // *Psychopharmacology.* 1988. Vol. 94. No. 1. P. 74-78.
 22. **Pomeroy A.R., Raper C.** Cholinomimetic activity of dimethylaminoethanol, and propanol and related compounds // *Eur. J. of Pharmacology.* 1972. Vol. 17. No. 1. P. 81-86.
 23. **Rasmusson D.D.** The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity // *Behav. Brain Res.* 2000. Vol. 115. P. 205-218.
 24. **Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B.** Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection // *Brain Res. Rev.* 2005. Vol. 48. P. 98-111.
 25. **Scandia V.** Nootropil // *Symposium UCB.* Belgium. 1977. P. 5-20.
 26. **Warburton E.C., Koder T., Cho K.** Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory // *Neuron.* 2003. Vol. 38. P. 987-96.

References

1. **Bondarenko N.A.** Izbiratel'nyj ehffekt nejroleptikov na narushenie dofamin-zavisimogo povedeniya u kryv v teste ehkstopolyacionnogo izbavleniya // *Byull. ehksp. boil. i med.* 1990 . № 11. S. 506-508.
2. **Voronina T.A.** Ehksperimental'naya psihofarmakologiya nootropov // *V kn.: Farmakologiya nootropov / Pod red. Val'dman A.V., Voroninoy T.A. - M.: Medicina.* 1989. S. 91-98.
3. **Damulin I.V.** Sosudistaya demenciya // *Nevrologicheskij zhurnal.* 1999. № 4. C. 4-11.
4. **Kolyasnikova K.N.** Skhodstvo ciklo-prolilglucina s piracetamom po antigipoksicheskomu i nejroprotektornomu ehffektu // *Ehksp. i kiln. farmakologiya.* 2012. № 9. S. 3-6.
5. **Levin O.S.** Primenenie citikolina v lechenii insul'ta // *RMZh.* 2008. T. 26. S. 1772-1777.
6. **Nikolaeva I.G., Dymshcheva L.D.** Razrabotka sredstva, obladayushchego nootropnoj aktivnost'yu // *Byull. VSNC SO RAMN.* 2010. № 2. S. 201-204.
7. **Poluehktov M.G., Preobrazhenskaya I.S.** Narusheniya sna i kognitivnyh funkcij, podhody k terapii // *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika.* 2014. № 1. S. 68-73.
8. **Titovich I.A., Bolotova V.C.** Ehksperimental'noe izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti novogo proizvodnogo aminoethanola // *Biomedicina.* 2016. № 2. S. 77-83.
9. **Fardieva R.M., Zalyalyutdinova L.N.** Primenenie nootropov pri intellektual'noj nedostatochnosti u detej // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2013. № 2. S. 78.
10. **Akesson B.** Effects of analogues of ethanolamine and choline on phospholipid metabolism in rat hepatocytes // *Biochemical J.* 1977. V. 168. No. 3. P. 401-408.
11. **Baxter M.G., Bucci D.J., Gorman L.K., Wiley R.G., Gallagher M.** Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats // *Behav. Neurosci.* 1995. Vol. 109. P. 714-722.

12. *Deacon R.M., Rawlins J.N.* T-maze alternation in the rodent // Nature protocols-electronic edition. 2006. Vol. 1. No. 1. P. 7.
13. *Drachman D.A.* Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a special role // Neurology. 1977. Vol. 27. P. 783-790.
14. *Fernandes M.A., Moscovitch M.* Divided attention and memory: evidence of substantial interference effects at retrieval and encoding // J. Exp. Psychol. Gen. 2000. Vol. 129. P. 155-176.
15. *Giurgea C.* Clinical significance of nootropil // Symposium UCB. 1976. P. 1-1.
16. *Kapoor V.K., Dureja J., Chadha R.* Synthetic drugs with antiageing effects drug // Dis-cov. Today. 2009. Vol. 14. P. 899-904.
17. *Kostopoulos G.K., Phillis J.W.* The effects of dimethylaminoethanol (deanol) on cerebral cortical neurons // Psychopharmacology communications. 1974. V. 1. No. 3. P. 339-347.
18. *Ostrovskaya R.U.* GVS 111 an acylprolyl containing dipeptide with nootropic properties // Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. 1994. Vol. 1. P. 79-91.
19. *Parnetti L., et al.* Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? // J. of the neurological sciences. 2007. Vol. 257. No. 1. P. 264-269.
20. *Pedata F., Moroni F., Pepeu G.C.* Effect of nootropic agents on brain cholinergic mechanisms // Clinical Neuropharmacology. 1984. Vol. 7. P. 416.
21. *Pilch H., Müller W.E.* Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice // Psychopharmacology. 1988. Vol. 94. No. 1. P. 74-78.
22. *Pomeroy A.R., Raper C.* Cholinomimetic activity of dimethylaminoethanol, and propranol and related compounds // Eur. J. of Pharmacology. 1972. Vol. 17. No. 1. P. 81-86.
23. *Rasmusson D.D.* The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity // Behav. Brain Res. 2000. Vol. 115. P. 205-218.
24. *Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B.* Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection // Brain Res. Rev. 2005. Vol. 48. P. 98-111.
25. *Scandia V.* Nootropil // Symposium UCB. Belgium. 1977. P. 5-20.
26. *Warburton E.C., Koder T., Cho K.* Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory // Neuron. 2003. Vol. 38. P. 987-96.

The study of the effect of the aminoethanol derivative on cognitive functions of laboratory animals

I.A. Titovich, S.V. Radko, D.S. Lisitskiy, S.V. Okovityy, V.Ts. Bolotova, A.V. Belskaya, M.V. Mikhailova, Yu.I. Sysoev

The influence of a novel diethylaminoethanol derivative (FDES) at doses of 10 and 75 mg/kg on the cognitive functions of rats and mice was tested in the tests "Conditional reaction of passive avoidance of pain stimulation" (URPI), "Extrapolation disposal" (EPI) and "T-maze". In the "URPI" test, FDES exerted a protective effect on the processes of consolidation and reproduction of the memorable trace 2 and 24 hours after the administration of scopolamine and was comparable to pyracetam. The novel diethylaminoethanol derivative contributed to retaining of the ability to choose the "correct" arm in the "T-maze" test and also outperformed the reference drug (agent). During the administration of FDES in both doses, in the "EPI" test, the rats dove under the edge of the cylinder earlier, also the number of rats which dove was higher in comparison with rats to which piracetam was administered.

Key words: diethylaminoethanol derivative, conditional reaction of passive avoidance of pain stimulation, extrapolation deliverance, T-maze, piracetam, rat, mice.