

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-104-108>



ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ СОЛИ ФУМАРОВОГО ЭФИРА ДИЭТИЛЭТАНОЛАМИНА НА КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В.Ц. Болотова*, И.А. Титович, Е.Б. Шустов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Изучено влияние янтарной соли фумарового эфира диэтилэтанолamina на когнитивные способности мышей-самцов линии СВА и белых беспородных крыс-самцов. Установлено, что исследуемое вещество в дозах 10 и 75 мг/кг в тесте «Экстраполяционное избавление» оказывает положительное действие на кратковременную и долговременную память животных, способствуя сохранению и воспроизведению полученной информации. В тесте «Т-лабиринт» янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina в обеих дозах превосходила, а в тесте «Экстраполяционное избавление» — оказала сопоставимый эффект с эталонным препаратом сравнения пирацетамом (доза 900 мг/кг).

Ключевые слова: когнитивные функции, янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina, память, ноотропный эффект

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Болотова В.Ц., Титович И.А., Шустов Е.Б. Влияние янтарной соли фумарового эфира диэтилэтанолamina на когнитивные способности лабораторных животных. *Биомедицина*. 2022;18(3):104–108. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-104-108>

Поступила 05.04.2022

Принята после доработки 11.04.2022

Опубликована 10.09.2022

EFFECT OF THE SUCCINIC SALT OF DIETHYLETHANOLAMINE FUMAR ESTER ON COGNITIVE FUNCTIONS OF LABORATORY ANIMALS

Vera Ts. Bolotova*, Irina A. Titovich, Evgeniy B. Shustov

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

The effect of succinic salt of diethylethanolamine fumaric ester on the cognitive abilities of male CBA mice and outbred male rats was studied. It was found that the test substance at doses of 10 and 75 mg/kg in the “Extrapolation escape task” test has a positive effect on the short-term and long-term memory of animals, contributing to the preservation and reproduction of the information received. In the “T-maze” test, the succinic salt of diethylethanolamine fumaric ester in both doses was superior, and in the “Extrapolation escape task” test, it had a comparable effect with the reference drug piracetam (dose 900 mg/kg).

Keywords: cognitive functions, succinic salt of diethylethanolamine fumaric ester, memory, nootropic effect

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bolotova V.Ts., Titovich I.A., Shustov E.B. Effect of the Succinic Salt of Diethylethanolamine Fumar Ester on Cognitive Functions of Laboratory Animals. *Journal Biomed*. 2022;18(3):104–108. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-104-108>

Submitted 05.04.2022

Revised 11.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее распространённых неврологических расстройств. Для лечения когнитивных нарушений в медицинской практике широко используются ноотропные препараты, которые устраняют нарушения речи, когнитивные расстройства, сниженную психическую и двигательную активности [1], оказывают нейропротекторное действие.

В качестве потенциальных ноотропов большой интерес представляют прекурсоры ацетилхолина, в частности, производные диэтиламиноэтанола, оптимизирующие холинергическую передачу, участвующую в механизмах формирования долговременной памяти [3].

Цель исследования — изучение влияния янтарной соли фумарового эфира диэтилэтанолamina на когнитивные способности лабораторных животных в тестах «Т-лабиринт» и «Экстраполяционное избегание».

Материалы и методы

Когнитивные функции лабораторных животных оценивали на белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г ($n=40$) в тесте «Экстраполяционное избегание» (ЭПИ), а в тесте «Т-лабиринт» — на мышках-самцах линии СВА массой 18–22 г ($n=60$), в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», согласно утверждённому письменному протоколу. Животные были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл., Россия), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рацио-

не, со свободным доступом к воде и корму. Лабораторные животные были рандомизированы на 4 равные группы: группы 1 и 2 получали янтарную соль фумарового эфира диэтилэтанолamina (ФДЭС), синтезированную на кафедре органической химии СПХФУ, в дозе 10 и 75 мг/кг соответственно, группа 3 получала референсный препарат-ноотроп пирацетам («USB Pharma S.A.», Бельгия) в дозе 900 мг/кг, группа 4 — эквивалентное количество воды. Препараты вводили однократно внутривентрикулярно за 1 ч до начала процедуры обучения.

Тест ЭПИ («НПК Открытая Наука», Россия) используется для выявления влияния фармакологических агентов на мнестические функции крыс [4]. Животное помещали в установку, включали секундомер и фиксировали латентный период начала реакций и латентный период подныривания. После подныривания или по истечении 2 мин вынимали животных из воды и обсушивали. Сохранение навыка избегания от водной среды проверяли через 14 дней. Препараты или воду вводили ежедневно внутривентрикулярно в течение 5 дней во время обучения в ЭПИ.

Тест «Т-образный лабиринт с пищевым подкреплением» («НПК Открытая Наука», Россия) позволяет оценить рабочую память грызунов. Мышь помещали в Т-лабиринт, 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 проводили обучение животных, в ходе которого ежедневно в серии из 10 попыток животное могло пройти в рукав, где находился корм. Тесты по оценке памяти проводились на 1-й, 5-й и 10-й день после окончания обучения. Фиксировали коли-

чество посещений «правильного» и «неправильного» рукава в серии из 10 попыток. Критерием оценки обучаемости было осуществление более 8 заходов в «правильный» рукав в ходе 10 попыток [5]. Препараты или воду вводили ежедневно внутривенно в течение 5 дней во время обучения в Т-лабиринте.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методом однофакторного (тест ANOVA) дисперсионного анализа в пакете статистического анализа данных табличного процессора Excel for Windows («Microsoft Corp.», США). Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде: среднее арифметическое (M) \pm стандартная ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

Результаты исследований

В тесте «Т-лабиринт» (табл. 1) было установлено, что 100% животных контрольной группы не сохранили навык выбора «правильного» рукава. При введении пирацетама 28,5% ($p < 0,05$) мышей смогли избрать «верный» рукав в 1-й и 5-й день исследования. В группах мышей, которые получали исследуемое вещество (10 и 75 мг/кг), количество обученных животных соответственно составило 50% ($p < 0,05$) и 87,5% ($p < 0,05$) в 1-й день, 62,5% ($p < 0,05$) и 87,5% ($p < 0,05$) — в 5-й день, а к 10-му дню 50%

($p < 0,05$) мышей в обеих группах сохранили навык выбора «правильного» рукава.

Пирацетам в условиях однократного введения оказывал слабое стимулирующее действие на процессы обучения животных и закрепления в памяти результатов обучения. Эффективность ФДЭС в обеих исследованных дозах существенно повышала эффективность обучения, запоминания и воспроизведения информации у животных. При этом выявленный эффект является дозозависимым, но не пропорциональным, т. к. увеличение дозы ФДЭС в 7,5 раз вело к усилению эффекта на 25–35% с нивелированием разницы к 10-му дню.

Далее изучали влияние ФДЭС на формирование и воспроизведение памятного следа в тесте ЭП. Установлено, что в контрольной группе латентное время решения экстраполяционной задачи увеличивалось в 1,7 раза; количество крыс, решивших экстраполяционную задачу, уменьшалось на 10% по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

В группе животных, которым вводили пирацетам, после завершения обучения наблюдали статистически значимое улучшение когнитивных функций — снижение времени подныривания в 2,3 раза, а спустя 2 недели приёма препарата — повышение на 20% количества крыс, которые смогли выполнить экстраполяционную задачу.

ФДЭС (10 и 75 мг/кг) способствует повышению когнитивных функций живот-

Таблица 1. Влияние ФДЭС на когнитивные функции в тесте «Т-лабиринт», $n=15$

Table 1. The effect of the succinic salt of diethylethanolamine fumaric ester on cognitive functions in a T-maze test, $n=15$

Группа	Количество животных, сохранившие навык выбора «правильного» рукава после окончания обучения, %		
	1-й день	5-й день	10-й день
Контроль	0,0	0,0	0,0
Пирацетам, 900 мг/кг	28,5*	28,5*	0,0
ФДЭС, 10 мг/кг	50,0*	62,5*	50,0*
ФДЭС, 75 мг/кг	87,5*	87,5*	50,0*

Примечание: * – отличия от контрольной группы статистически значимы, $p < 0,05$.

Note: * – differences from the control group are statistically significant, $p < 0,05$.

Таблица 2. Влияние 14-дневного перорального введения ФДЭС на формирование и воспроизведение памятного следа в тесте ЭПИ ($n=15$)

Table 2. The effect of a 14-day oral administration of the succinic salt of diethylethanolamine fumaric ester on the formation and reproduction of a memory trace in an Extrapolation Escape Task test ($n=15$)

Группа	Латентный период подныривания, $M \pm m$, мин		Доля животных, решивших экстраполяционную задачу, %	
	После обучения	Через 14 дней	Исходно	Через 14 дней
Контроль	1,28±0,17	1,82±0,20	70	60
Пирацетам, 900 мг/кг	0,57±0,18*	0,27±0,03*	70	90
ФДЭС, 10 мг/кг	0,58±0,18*	0,35±0,08*	70	90
ФДЭС, 75 мг/кг	0,52±0,15*	0,18±0,05*	70	80

Примечание: * – статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни, $p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences from the corresponding indicator of the control group (Wilcoxon – Mann – Whitney criterion, $p < 0,05$).

ных сопоставимо с действием пирацетама, но реализуется в существенно более низкой дозе.

Обсуждение результатов

Входящий в состав разработанного препарата диэтиламиноэтанол обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, стимулирует холинергическую нейротрансмиссию, улучшает пластичность нейрональных мембран, обладает антиоксидантным действием [3]. Янтарная кислота оказывает антигипоксическое действие в условиях острой гипоксии, а фумаровая кислота — в условиях выраженной гипоксии [3]. В сумме перечисленные плейотропные эффекты ФДЭС обеспечивают повышение концентрации внимания, запоминание

и воспроизведение полученной информации, оптимизируют познавательные и поведенческие реакции [2].

Выводы

1. Янтарная соль фумарового эфира диэтилэтаноламина способствует сохранению и воспроизведению полученной информации.
2. В тесте «Т-лабиринт» янтарная соль фумарового эфира диэтилэтаноламина в обеих дозах превосходила, а в тесте «Экстраполяционное избавление» — оказала сопоставимый эффект с эталонным препаратом сравнения пирацетамом (доза 900 мг/кг).
3. Статистически значимых различий по влиянию на когнитивные функции янтарной соли фумарового эфира диэтилэтаноламина в дозах 10 и 75 мг/кг выявлено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: Клинические рекомендации МЗ РФ. М.; 2020. [Kognitivnye rasstroystva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta: Klinicheskie rekomendatsii MZ RF [Cognitive disorders in the elderly and senile: Clinical recommendations of the Ministry of Health Care of Russia]. Moscow; 2020. (In Russian)].
2. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц., Титович И.А. Нейропротекторное средство на основе бис{2-[(2e)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилок-си]-n,n-диэтилэтанамина} бутандиоата. Патент на изобретение № 2588365. М.; 2016. [Okovityj S.V., Shustov E.B., Bolotova V.Ts., Titovich I.A. Neyroprotektornoe sredstvo na osnove bis{2-[(2e)-4-gidroksi-4-oksobut-2-enoyloxy]-n,n-diethylethaniminium} butanedioata. Invention Patent No 2588365. Moscow; 2016. (In Russian)].

3. Сысоев Ю.И., Титович И.А., Оковитый С.В., Лалаев Б.Ю., Болотова В.Ц., Кимаев А.Н., Загладкина Е.В. Производные этаноламина как нейропротекторные средства. *Фармация*. 2019;68(1):48-55. [Sysoev Ju.I., Titovich I.A., Okovi-tyj S.V., Lalaev B.Yu., Bolotova V.Ts., Kimaev A.N., Zagladkina E.V. Proizvodnye etanolamina kak neyroprotektornye sredstva. [Ethanolamine derivatives as neuroprotective agents]. *Pharmacy*. 2019;68(1):48-55. (In Russian)]. DOI: 10.29296/25419218-2019-01-07.
4. Bondarenko N.A. Anxiety and the problem of «inattentive» animals in water maze tests. *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2017;4(4):45-51.
5. Deacon R.M., Rawlins J.N. T-maze alternation in the rodent. *Nature protocols-electronic edition*. 2006;1(1):7. DOI: 10.1038/nprot.2006.2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Болотова Вера Цезаревна*, к.фарм.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Титович Ирина Александровна, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: irina.titovich@pharminnotech.com

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vera Ts. Bolotova*, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Irina A. Titovich, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: irina.titovich@pharminnotech.com

Evgeniy B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: shustov-msk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author