

**РАЗРАБОТКА НОВОГО НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ
ПРОИЗВОДНЫХ ФУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ**

¹Болотова В.Ц.

¹*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России*

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А,

тел. 8 (812) 234-57-29,

e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Резюме. Настоящее исследование посвящено изучению янтарной соли фумарового эфира с диэтиламиноэтанолом - бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат (ФДЭС). Нами установлено, что ФДЭС обладает низкой токсичностью, оказывает выраженное антигипоксическое действие, защищает грибовидные шипики от амилоидной токсичности и активирует нейрональный депонуправляемый вход кальция в постсинаптические дендритные шипики, улучшает нейропластичность в головном мозге. Изученные свойства нового вещества позволяют рассматривать ФДЭС как перспективное соединение с ноотропной и нейропротекторной активностью.

Ключевые слова: янтарная соль фумарового эфира с диэтиламиноэтанолом, грибовидные шипики, антигипоксическая, ноотропная и нейропротекторная активности.

**THE DEVELOPMENT OF A NEW NOOTROPIC DRUG ON THE BASIS OF
DERIVATIVES OF FUMARIC ACID**

¹Bolotova V.TS.

¹*St. Petersburg state University of chemical and pharmaceutical Sciences, Ministry of health of
Russia*

Summary. The present study is focused on the study of the compound of amber fumaric ether with diethylaminoethanol - bis{2-[(2E)-4-hydroxy-4-exabot-2-enorossi]-N,N-diethylethanamine} butanedioate (FDES). We found that the FDES has low toxicity, has a pronounced antihypoxic effect, protects fungal spines from amyloid toxicity and activates neuronal depot-controlled calcium intake in postsynaptic dendritic spines, improves neuroplasticity in the brain. The studied properties of the new substance allow us to consider FDES as a promising compound with nootropic and neuroprotective activity.

Key words: amber salt of fumar ether with diethylaminoethanol, mushroom spines, antihypoxic, nootropic and neuroprotective activity.

Введение. Современные ноотропные средства широко применяются в разных областях медицины, в том числе в гериатрической, педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии для терапии urgentных состояний и при лечении хронических заболеваний. Ноотропные средства оказывают специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшают память, обеспечивают процесс обучения, стимулируют интеллектуальную деятельность и повышают устойчивость мозга к воздействию повреждающих факторов [1].

В клинической практике в терапевтических дозах ноотропы крайне редко вызывают побочные эффекты. Тем не менее, ноотропные средства могут вызывать немотивированное чувство тревоги, нарушения сна, сонливость в дневное время, повышенная раздражительность, нестабильность артериального давления, диспепсические расстройства, аллергические реакции. Известно, что у пациентов пожилого и старческого возраста ноотропы способны спровоцировать усиление выраженности клинических проявления коронарной недостаточности.

Литературный обзор современных ноотропных средств и их роли в лечении различных заболеваний головного мозга позволил сформулировать перспективные направления разработки новых препаратов, основанных на сочетании рецепторных механизмов регуляции нейрональной активности и когнитивных функций с неспецифическими механизмами расширения энергетических возможностей нейронов и их пластичности. В частности, перспективными направлениями создания новых ноотропных препаратов могут быть: производные цикла Кребса с нейропротекторной и когнитивной активностью; соединения, уменьшающие гиперфосфорилирование белка тау и блокаду тау-агрегации или влияющих на экспрессию и секрецию нейротрофинов; производные нейростероидов и их аналогов; производные антифеина; модификация структуры аминокетона, позволяющая усилить его влияние на нейрональную пластичность [2, 3, 4, 5].

Известно, что субстрат цикла Кребса фумаровая кислота в условиях выраженной гипоксии в NADH-фумаратредуктазной реакции восстанавливается в сукцинат, препятствуя быстрой деэнергизации митохондрий и оказывает благоприятное действие на

структуру нейронов, в частности, на клеточную и ядерную мембраны, рибосомальный аппарат, митохондрии и лизосомы [6].

Единственный известный механизм, с помощью которого эфиры фумаровой кислоты влияют на клеточную пролиферацию, заключается в их взаимодействии с GPR109A (HCA2), рецептором, ранее известным как тип 1 рецептора к никотиновой кислоте, связанным с G-белком [7, 8]. Диметилфумарат и его метаболит монометилфумарат способны активировать транслокацию в ядро рецептора к нуклеарному фактору 2 (Nrf2), регулирующего в том числе гены антиоксидантного ответа. В цитозоле глиальных клеток, олигодендроцитов и нейронов диметилфумарат способствует повышению концентрации Nrf2, оказывая иммунные цитопротекторные эффекты, вызывает снижение морфологических и клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пациентов с рассеянным склерозом. В культуре активированных Т-клеток монометилфумарат влияет на цитокиновый профиль (интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5) [9].

На мировом фармацевтическом рынке отсутствуют препараты с ноотропной активностью, разработанные на основе фумаровой кислоты. На кафедре органической химии СПХФУ (заведующий кафедрой – профессор Яковлев И.П.) была синтезирована оригинальная молекула, являющаяся янтарной солью фумарового эфира с диэтиламиноэтанолом - бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата (ФДЭС).

Нами было установлено, что в обычных условиях ФДЭС статистически значимо не влияет на спонтанное поведение животных, т.е. не проявляет свойств психомоторного стимулятора, антидепрессанта, транквилизатора или седативного средства. На модели скополаминовой амнезии в тесте УРПИ в группе интактных животных через 24 часа после обучения памятный след сохранили 75% животных. Скополамин значимо ухудшал этот показатель, снижая число обученных крыс до 41%. Под влиянием пираретама количество обученных животных через 24 часа составило 100%. ФДЭС в дозах 10 и 75 мг/кг показал сопоставимый с препаратом сравнения эффект, увеличивая число крыс, сохранивших навык через 24 ч до 91% (10 мг/кг) и 83% (75 мг/кг) соответственно.

Интегральная оценка антигипоксической активности (УИА) в трех моделях острой гипоксии – нормобарической гипоксической, гемической и гистотоксической, показывает, что новое соединение ФДЭС в дозе 50 мг/кг оказывает умеренное (УИА=1,16), а в дозе 75 мг/кг - выраженное антигипоксическое действие (УИА=1,34).

На модели глобальной ишемии головного мозга введение перед операцией ФДЭС в дозе 10 мг/кг обеспечивал увеличение доли выживших животных на 33% ($p=0,09$), а в дозе 75 мг/кг – на 42% ($p=0,05$). Препарат сравнения цитофлавин не оказывал влияния на выживание животных при развитии тотальной ишемии мозга.

На модели контролируемого кортикального удара у крыс на 21 день после ЧМТ наблюдали статистически достоверное снижение неврологического дефицита, который был оценен в тестах «Стимулирование конечностей», «Цилиндр» и «Сужающаяся дорожка». Так, в тесте «Стимулирование конечностей» ФДЭС в дозе 10 мг/кг и 75 мг/кг в первые сутки после травмы мозга уменьшал неврологический дефицит у крыс в 3 раза и 3,1 раза соответственно по сравнению с группой контроля, а к 21-му дню ФДЭС практически полностью устранял неврологический дефицит у крыс. В тесте «Цилиндр» на 21-й день после ЧМТ у животных контрольной группы использование контрлатеральной очагу поражения лапы снижалось на 30%, что является статистически достоверным признаком фокального повреждения мозга. У животных, которым вводили ФДЭС в дозе 10 мг/кг на фоне ишемического повреждения головного мозга использование этой лапы было возможным в 31,5% попыток, что на 15% выше, чем в группе контрольных животных. У крыс в тесте «Сужающаяся дорожка», которым вводили ФДЭС и препараты соединения, при курсовом применении выявлены близкие защитные свойства. Причем неврологический дефицит в группе крыс, которым вводили ФДЭС в дозе 10 мг/кг в 1,8 раза был менее выражен, чем у животных контрольной группы. По эффективности исследуемое вещество в этих 3-х тестах было сопоставимо с препаратами сравнения пирацетамом и цитофлавином.

Курсовое (21 день) введение ФДЭС в дозе 10 и 75 мг/кг вызывало статистически значимое уменьшение очага поражения головного мозга у крыс в 1,54 раза ($p<0,05$) и 1,38 раза ($p<0,05$) соответственно, по сравнению с животными контрольной группы. Цитофлавин и пирацетам данный показатель уменьшали в 1,3 раза ($p<0,05$) и 1,2 раза ($p<0,05$) соответственно по сравнению с контролем.

На модели амилоидной токсичности (индукция нейродегенеративных процессов) установлено, что ФДЭС увеличивает в 2,2 раза количество грибовидных дендритных шипиков на синапсах нейронов культуры клеток гиппокампа по сравнению с контролем, а также восстанавливал нейрональный депо-управляемый вход кальция до уровня группы интактных животных. Эти результаты позволяют объективизировать морфологический и функциональный механизм ноотропного действия этого соединения на уровне нейрональных мембран синаптических окончаний.

При оценке острой токсичности исследуемой фармацевтической субстанции по экспресс - методу Прозоровского были определены дозы LD₅₀, которые составили при внутривенном введении 2070±220 мг/кг для самцов и 1990±250 мг/кг для самок, а при подкожном введении ФДЭС средняя летальная доза составляет 2550±430 мг/кг для самцов и 2550±240 мг/кг для самок. Таким образом, синтезированное соединение может быть отнесено к категории малотоксичных веществ.

Фармакокинетические кривые для однократного внутривенного и перорального введения ФДЭС носят моноэкспоненциальный характер. При внутривенном введении к 4-м часам после введения отмечается максимальное снижение ФДЭС, а затем постепенно в крови вновь появляется исследуемое вещество, и к 24 ч его концентрация составляет 53,2 нг*ч/мл. При введении внутрь исследуемое вещество быстро всасывается из ЖКТ, пик концентрации наблюдается через 0,5 ч после введения. В моче ФДЭС начинает определяться уже в 1 час исследования, достигая максимума ко 2 часу и определяется в моче до 24 часов. При этом более 90% экскретируемого соединения выделяется в первые 24 часа после введения.

Выводы. Таким образом, новое нейропротекторное вещество бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат, обладающее низкой токсичностью, оказывает выраженное антигипоксическое действие, защищает грибовидные шипики от амилоидной токсичности и активирует нейрональный депонированный вход кальция в постсинаптические дендритные шипики, улучшает нейропластичность в головном мозге. Эти свойства соединения позволяют рассматривать ФДЭС как перспективное соединение с ноотропной и нейропротекторной активностью.

Литература:

1. Котова О.В. Ноотропные препараты в современной медицине // РМЖ. – 2011. – №29. – С. 1816.
2. Tampellini D. Synaptic activity and Alzheimer's disease: a critical update // Front. Neurosci. – 2015. – № 9. – P. 423.
3. Pooler A. M., Noble, W., and Hanger, D. P. A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis // Neuropharmacology. – 2014. – Vol. 76 (Pt.A). – P. 1–8.
4. Bubser M, Byun N, Wood MR, Jones CK. Muscarinic receptor pharmacology and circuitry for the modulation of cognition // Hand. Exp. Pharmacol. – 2012. – Vol. 208. – P. 121–166.
5. Болотова В.Ц., Шустов Е.Б. Фармакологическая коррекция когнитивных нарушений: современные взгляды на механизмы действия и перспективы развития группы ноотропных препаратов // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2019. – № 23 (1). – С. 71–81.
6. Маевский Е.И., Гришина Е.В. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов // Биомед. журнал «Medline.ru». – 2017. – Т. 18. – С. 50–80.
7. Tang H, Lu JY, Zheng X, Yang Y, Reagan JD. The psoriasis drug monomethylfumarate is a potent nicotinic acid receptor agonist // Biochem Biophys Res Commun. – 2008. – Vol. 375. – 562–565.
8. Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств // Биомедицина. – 2015. – №2. – С. 15–29.
9. Breuer J., Herich S., Schneider-Hohendorf T., Chasan A.I., Wettschureck N., Gross C.C., Loser K., Zarbock A., Roth J., Klotz L., Wiendl H., Schwab N. Dual action by fumaric acid esters synergistically reduces adhesion to human endothelium // Mult Scler. J. – 2017. – Vol. 24. – P. 1871–1882.