

ИССЛЕДОВАНИЕ НООТРОПНОЙ И АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОКАПСУЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ ФЕНИБУТА

Ю. А. Полковникова¹, Е. Н. Музалевская², В. А. Николаевский¹, А. И. Сливкин¹, Е. С. Василевская³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный университет»

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация. Микрокапсулирование является способом получения традиционных материалов в уникальной форме, которая способна защитить вещества от воздействия факторов окружающей среды, вызывающих их разложение. Этот прием находит применение в медицине и фармации, где лекарственные средства и ферменты заключены в биологически разлагаемые микрокапсулы. Актуальным научным направлением является исследование микрокапсулированных форм ноотропного действия. Одним из представителей лекарственных веществ ноотропного ряда является γ -амино- β -фенилмасляная кислота (фенибут). Фенибут – анксиолитическое и ноотропное средство, оказывающее транквилизирующее и психостимулирующее действие. Способствует снижению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует сон, повышает физическую и умственную работоспособность, улучшает память. Цель настоящего исследования – сравнительное изучение транквилизирующей активности таблетированной и микрокапсулированной форм фенибута.

Материалы и методы исследования: Методом экструзии получена микрокапсулированная форма фенибута. Транквилизирующие свойства микрокапсул фенибута изучали на модели ассоциативного обучения, основанной на выработке условного рефлекса поиска пищевого подкрепления в восьми-лучевом радиальном лабиринте.

Моделирование эмоционально-физической стрессовой ситуации достигали помещением животных в стеклянный цилиндр, заполненный до уровня 15.0 см от дна отстоянной воды температурой 11° С, над поверхностью которой были размещены предлагаемые средства спасения – рейка и веревка. Критериями оценки эмоционально-поведенческих и двигательных реакций крыс являлись время нахождения решения задачи, время выполнения решения задачи, вероятность решения животными задачи. Результаты исследования: проведены сравнительные исследования транквилизирующей активности таблетированной и микрокапсулированной форм γ -амино- β -фенилмасляной кислоты (фенибута). Установлено, что введение крысам микрокапсулированной формы фенибута в дозе 25 мг/кг в течение 5 суток снижает количество животных с сохранением ассоциативного памятного следа в тесте «восьмилучевой радиальный лабиринт» на 21.5% по сравнению с интактной группой и на 35.8% по сравнению с группой, получавших таблетированную форму фенибута. Показано, что на фоне курсового введения микрокапсул фенибута вероятность решения животными задачи по спасению из эмоционально-физической стрессовой ситуации на 33,4% ниже показателя исходного тестирования здоровых животных и животных, получавших таблетированную форму фенибута.

Ключевые слова: микрокапсулы, фенибут, уровень тревожности, «радиальный восьмилучевой лабиринт», эвристические решения.

В условиях современного общества с высоким темпом жизни и обилием стрессовых ситуаций тенденция к нарастанию частоты разного

рода психических нарушений является одной из ведущих медико – социальных проблем [1]. Около 15% жизни взрослого населения занимает тревога – неприятное эмоциональное состояние, связанное с ожиданием неблагоприятного развития событий, с наличием страха и беспокойства [2].

Тактика лечения патологической тревоги включает лекарственные средства, способствующие снижению тревоги и нормализации психо-вегетативных нарушений, повышению стрессоустойчивости организма [3].

Основным тормозным медиатором ЦНС является ГАМК, оказывающая физиологические эффекты через ионотропные ГАМК-А и метаболитические ГАМК-В рецепторы. Оба типа рецепторов вовлечены в регуляцию наших эмоций, памяти, поведения, сна [4].

Основные функции ГАМК – это участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге. Первые попытки поиска нейроактивных веществ на основе ГАМК были сделаны еще в конце 50-х и начале 60-х годов 20 века. Путем химической модификации молекулярной структуры ГАМК – введения липофильных заместителей, циклизации молекулы, химического связывания с другими физиологически активными веществами – было получено значительное количество соединений с высокой биодоступностью и биологической активностью. Сегодня в медицинской практике успешно применяются циклические и линейные аналоги ГАМК, одним из которых является фенибут [5-7].

Весьма перспективным направлением исследований является инкапсулирование лекарственных веществ нейротропного действия [8]. Инкапсулирование подразделяется на капсулирование, микро-, нано- и биоинкапсулирование [9-11]. Наиболее общим названием для последних трех направлений является микрокапсулирование, поэтому подготовленные таким образом материалы называют микрокапсулами. Они имеют много важных особенностей. Метод инкапсулирования использован для самых различных химических веществ: лекарственные препараты различных фармакологических групп, БАДы, косметические средства, краска для принтеров [12]. В связи с этим существует большой интерес к технологии инкапсулирования [13].

В качестве оболочки часто используется водорастворимый и биодegradуемый полимер – альгинат натрия [14].

Лекарственные препараты, капсулированные в оболочку из альгината натрия, значительно более устойчивы к действию факторов окружающей среды, а приобретенная ими способность образовывать устойчивые нанодисперсные суспензии, визуально не отличающиеся от истинных растворов, может служить источником для создания но-

вых лекарственных форм [15-18].

Цель исследования - сравнительное изучение транквилизирующей активности таблетированной и микрокапсулированной форм γ -амино- β -фенилмасляной кислоты.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Эксперименты выполнены на 21 белой беспородной крысе самцах и самках массой 180-200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном свето-темновом режиме и свободном доступе к воде и полнорационному гранулированному корму. Животные были разделены на 3 группы по 7 животных в каждой в следующем соотношении в каждой группе: 5 самцов и 2 самки, что удовлетворяет требованиям проведения исследований на животных разного пола.

Транквилизирующие свойства микрокапсул фенибута изучали на модели ассоциативного обучения, основанной на выработке условного рефлекса поиска пищевого подкрепления в восьмилучевом радиальном лабиринте - установке, которая состояла из центральной камеры, от которой отходят радиальные лучи-дорожки с углублениями для кормушек. Лучи были пронумерованы по часовой стрелке с 1 по 8. Вся установка располагалась на высоте 40 см от поверхности пола. Животных подвергали режиму пищевой депривации, при котором пища была доступна ежедневно только в течение 1 ч. в строго определенное время. Животных доводили до 85% исходной массы путем ограничения пищевой диеты со свободным доступом к воде длительностью 14 дней [19].

На первом этапе исследования животных, подвергавшихся пищевой депривации, помещали на платформу выбора в центре лабиринта и позволяли исследовать его в течение 15 мин., а затем предлагали дневной рацион пищи. В течение следующих 2-х дней в лучах №2, №4, №6 и №8 находилось пищевое подкрепление. В результате тренировки крысы приучались, используя внешние ориентиры, находить пищу в пищевых кормушках, расположенных в конце рукавов.

На втором этапе исследования изучали влияние исследуемых веществ на сохранение ранее сформированного условного рефлекса в тесте с использованием радиального лабиринта.

Регистрировали число попыток (заходов в лучи) до того момента, как крыса заходила во все рукава-ответвления, в кормушках которых находились пищевые шарики, число ошибок рабочей памяти (лучи, в которых подкрепление уже съе-

дено), число ошибок референтной памяти (неподкрепленные лучи), количество последовательно посещенных подкрепленных рукавов. В течение одного экспериментального дня животному позволяли произвести 8 попыток для того, чтобы найти пищу в «рукавах» радиального лабиринта, после чего его вынимали из установки. Исследование прекращали, если крыса делала четыре удачных попытки подряд и находила пищу, либо если в течение 10 мин. крыса пищу не находила.

Животные были разделены на 3 группы. Животные интактной группы получали перорально воду очищенную в объеме 1 мл. Животным контрольной группы вводили в желудок с помощью атравматичного желудочного зонда субстанцию γ -амино- β -фенилмасляной кислоты в виде 1% крахмальной слизи в дозе 25 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. Животным опытной группы вводили микрокапсулы интрагастрально с помощью атравматичного металлического зонда в виде 1% крахмальной слизи в дозе 25 мг/кг ежедневно [20]. Дозы вещества рассчитывали с учетом массы животного. Введение исследуемых веществ осуществляли ежедневно 1 раз в день на протяжении 5 дней в утренние часы до основного кормления.

Тестирование проводили через 1 час после последнего введения исследуемых веществ каждый день на протяжении последующих 5 дней.

Моделирование эмоционально-физической стрессовой ситуации достигали помещением животных в стеклянный цилиндр (диаметр 24 см, высота 42 см), заполненный до уровня 15.0 см от дна отстоянной водой температурой 11° С, над поверхностью которой были размещены предлагаемые средства спасения – рейка и веревка. Рейка одним концом упиралась в дно цилиндра под углом 60°, а противоположным фиксировалась на его краю к выходной площадке. Выходная площадка прикрыта смонтированным на ней навесом, что имитирует «нору». Веревка одним концом привязывалась к центру крестовины из реек, помещенной сверху на цилиндр, другой конец веревки свободно свисал над поверхностью воды, заполняющей цилиндр. Перед помещением каждого животного в цилиндр температура воды контролировалась при помощи термометра. Для поддержания постоянной температуры воды стеклянный цилиндр помещали в лоток с камерой для хладоэлемента.

Подопытное животное помещали в цилиндр с водой и осуществляли наблюдение, регистрируя с помощью секундомера время решения и выполнения задачи покинуть цилиндр. Общее время на-

блюдения за каждым животным составляло 120 сек. Если по прошествии 120 секунд животное не выполняло задачу по спасению (т.е. не выбрало средство спасения и продолжает плавать, либо начинает тонуть) или не выбралось на площадку, расположенную над цилиндром с водой, животное извлекали из цилиндра и учитывали данный результат как невыполнение задачи. Количество животных, не выполнивших задачу, вычитали из общего количества животных в группе, получая количество животных, успешно выполнивших задачу.

Критериями оценки эмоционально-поведенческих и двигательных реакций крыс являлись время нахождения решения задачи (ВНР, сек.), время выполнения решения задачи (ВВР, сек.), вероятность решения животными задачи (ВРЗ, %).

Тестирование проводили до начала введения исследуемых веществ (исходно) и вычисляли среднее значение. Повторное тестирование проводили через 1 час после последнего введения исследуемых веществ.

Для статистической обработки результатов исследования использовали критерий Ньюмена-Кейлса для непараметрических данных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0.05.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате первого этапа исследования, направленного на формирование у животных ассоциативного обучения поиска пищевого подкрепления, у животных всех исследуемых групп достигнут 100% результат, что дало основания продолжить исследование транквилизирующей активности микрокапсул фенибута.

На втором этапе исследования, которое было проведено на 5 сутки после обучения, установлено, что среди ранее обученных животных интактной группы успешно справиться с задачей удалось 71.5% животных, а 28.5% крыс в течение отведенных для исследования 8 попыток нашли приманку лишь в 3-х из 4-х лучей (рис.1).

При этом уровень допущенных ошибок, связанных с посещением лучей, где приманка уже была съедена, был минимален. Успешно выполнившим задания животным для нахождения приманок в четырех лучах требовалось в среднем 5.5 попыток.

Аналогичная тенденция уменьшения числа животных, успешно выполнивших задание, наблюдалось и на фоне курсового применения фенибута. Так, в опытной группе, получавших на

протяжении 5 суток таблетки фенибута в виде 1% крахмальной слизи, количество животных не выполнивших задание составило 14.2%, что в 2 раза ниже показателя интактной группы и может свидетельствовать об улучшении когнитивных функций, однако не является статистически значимым. Среди выполнивших задание животных для нахождения приманок на фоне введения таблеток фенибута крысам в среднем потребовалось 6.25 попыток, на фоне введения микрокапсул – 6.75 попыток соответственно (рис. 2).

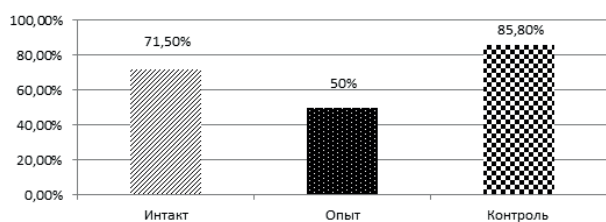


Рис. 1. Влияние фенибута на вероятность решения животными задачи поиска пищевого подкрепления в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

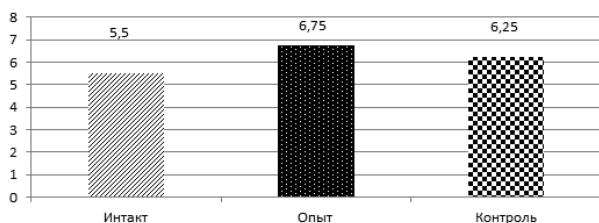


Рис. 2. Влияние фенибута на сохранение условного рефлекса у крыс условного рефлекса поиска пищевого подкрепления в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

При этом следует отметить что во всех группах, невыполнение задания встречалось среди самок, что может являться следствием воздействия гормонального фона.

Наряду с выявленным снижением вероятности выполнения задачи в интактной и контрольной группах животных наблюдалось нарушение последовательности посещения лучей лабиринта, в том числе подкрепленных лучей и увеличение количества ошибок при посещении неподкрепленных лучей в среднем составило 2.80, что свидетельствует о сохранении высокого показателя памятного следа. На фоне введения таблеток и микрокапсул этот показатель составил 2.33 и 2.37 соответственно, что вероятно является следствием транквилизирующей активности фенибута и согласуется с ранее представленными данными (рис. 3).

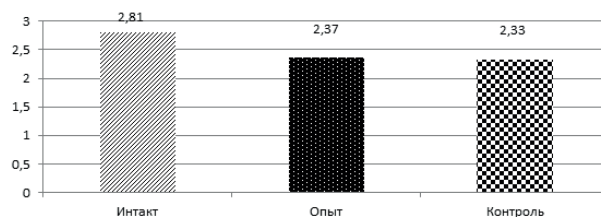


Рис. 3. Количество последовательно посещенных животными подкрепленных лучей в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

Общее количество ошибок (рис. 4), допустимых при выполнении задачи по поиску пищевого подкрепления, на фоне применения микрокапсулированной формы фенибута было достоверно выше показателя интакта животных на 35% и показателя крыс, получивших таблетки на 30%, что свидетельствует о более выраженной транквилизирующей активности микрокапсул фенибута, что вероятно связано с повышением биодоступности фенибута в разработанной форме и является на наш взгляд перспективным для дальнейшего изучения.

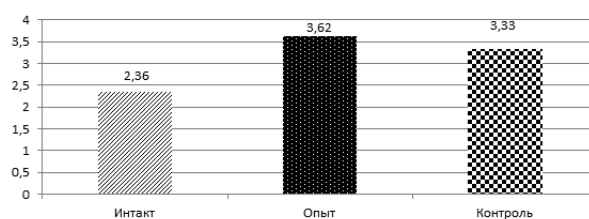


Рис. 4. Общее количество ошибок, допущенных животными в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

В результате сравнительной оценки влияния микрокапсулированной и таблетированной форм фенибута на вероятность решения задачи поиска животными решения задачи по спасению из эмоционально-физической экстремальной ситуации было установлено, что при повторном тестировании на 5 сутки в группе интактных животных зафиксировано выполнение задачи по спасению в 100% случаев (ВРЗ=100%), при этом наблюдалась тенденция к уменьшению времени нахождения решения, что свидетельствует о сохранении памятного следа и согласуется с данными, полученными при выполнении теста «Радиальный восьмилучевой лабиринт».

Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе животных, получавших таблетированную форму фенибута. При этом следует отметить достоверное относительно интактной группы жи-

вотных уменьшение времени выполнения задачи на 55% ($p \leq 0,01$) относительно интакта и на 24,4% относительно исходного показателя (рис. 5).

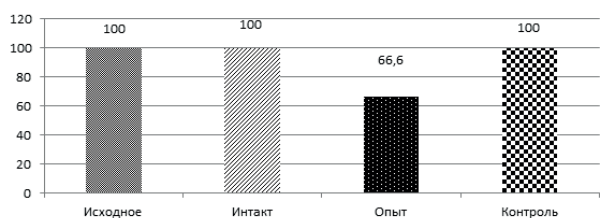


Рис. 5. Влияние фенибута на вероятность решения животными задачи по спасению из эмоционально-физической экстремальной ситуации, %

Среди выполнивших задание животных статистически значимых отличий времени нахождения решения и времени выполнения задачи выявлено не было, так как среднее время нахождения решения задачи через 1 час после курсового применения микрокапсулированной формы фенибута составило $4,12 \pm 2,60$ сек против $3,78 \pm 3,71$ сек в группе животных, получавших таблетированную форму фенибута и показателя интактных животных $4,2 \pm 2,67$ сек (рис. 6).

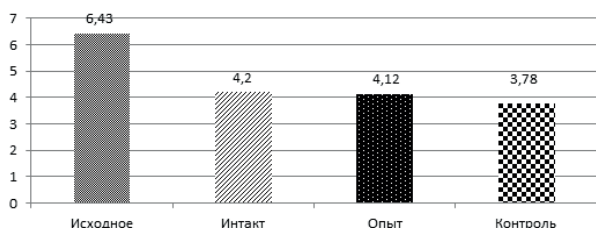


Рис. 6. Влияние фенибута на время нахождения животными решения задачи по спасению из эмоционально-физической экстремальной ситуации, сек.

Время выполнения решения задачи при том составило в опытной группе $3,0 \pm 3,2$ сек против $1,8 \pm 0,76$ сек на фоне применения таблетированной формы фенибута (рис. 7).

Полученные данные наглядно демонстрируют проявление на фоне применения микрокапсулированной формы фенибута транквилизирующей активности, что согласуется с данными, полученными в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт». Выявленные изменения вероятно обусловлены модифицированным высвобождением фенибута из микрокапсулированной формы на основе альгината и пролонгацией эффекта, что является перспективным направлением для дальнейших исследований фармакокинетики разработанной микрокапсулированной формы.

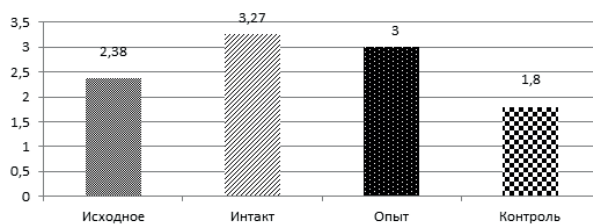


Рис. 7. Влияние фенибута на время решения животными задачи по спасению из эмоционально-физической экстремальной ситуации, сек.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что введение крысам микрокапсулированной формы фенибута в дозе 25 мг/кг в течение 5 суток снижает количество животных с сохранением ассоциативного памятного следа в тесте «восьмилучевой радиальный лабиринт» на 21,5% по сравнению с интактной группой и на 35,8% по сравнению с группой, получавших таблетированную форму фенибута.

2. Выявлено, что на фоне курсового введения микрокапсул фенибута количество ошибок, допущенных при выполнении задачи по поиску пищевого подкрепления на фоне применения микрокапсулированной формы фенибута в тесте «восьмилучевой радиальный лабиринт», было выше показателя интактных животных на 34,8% и на 29,1% выше показателя группы, получавшей таблетированную форму фенибута.

3. Показано, что на фоне курсового введения микрокапсул фенибута вероятность решения животными задачи по спасению из эмоционально-физической стрессовой ситуации на 33,4% ниже показателя исходного тестирования здоровых животных и животных, получавших таблетированную форму фенибута.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ СП-95.2018.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ding J., Li J., Shirui Mao // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 10, pp. 114–120.
- Logoyda L., Korobko D., Zarivna N. 2nd Chemical Engineering and Chemical Technologies Conference, October 23–25, 2014, Istanbul, 2014 pp. 141–153.
- Бородкина Л.Е., Молодавкин Г.М., Тюренков И.Н. // Экспер. и клин. фармакол. 2009. Т. 72. № 1. С. 57–59.

4. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. // Экспер. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. № 2. С. 47-52.
5. Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Багметова В.В., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 10. С. 468-473.
6. Калуев А.В., Натт Д.Д. // Экспер. и клин. фармакол. 2004. Т. 67. № 6. С. 3-7.
7. Lapin I. // CNS Drug Reviews. 2001. Vol. 7, pp. 471–481.
8. Гилевская К.С., Игнатович Ж.В., Голубева М.Б., Королева Е.В., Агабеков В.Е. // Хим.- фарм. журнал. 2017. Т.51. № 10. С. 42-47.
9. Anal A.K., Singh H. // Trends in Food Science & Technology. 2007. Vol.18, pp. 240–251.
10. Aubert-Pouessel A. // Pharm. Res. 2004. Vol. 21, pp. 2384-2391.
11. Senuma Y., Lowe C., Zweifel Y., Hilborn J. G., Marison I. // I. Biotechnol. Bioeng. 2000. Vol. 67. pp. 616–622.
12. Silva M.P., Tulini F.L., Ribas M.M., Penning M., Fávares-Trindade C.S., Poncelet D. // Food Research International. 2016. Vol. 89, pp. 582–590.
13. Aydogmus Z., Sari F., Ulu S.T. // Journal of Fluorescence. 2012. Vol. 22, № 2. pp. 549–556.
14. Cornell W.D., Cieplak P., Bayly C.I., Gould S I. R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P. A. // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117, pp. 5179–5197. DOI: 10.1021/ja955032e
15. Freitas S., Merkle H.P., Gander B. // J. of Controlled Release. 2005. Vol. 102, pp. 313-332.
16. Garcia Sanchez Cruces Blanco C. // Analyst. 1991. Vol. 116, pp. 851–856.
17. Sugiura S. // Biomaterials. 2005. Vol. 26, pp. 3327–3331.
18. Iskender G., Atmaca S. // Journal of Pharmacy of University of Marmara. 1986, Vol. 2, pp. 69–76.
19. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, Медицина, 2005, 458с.
20. Бузлама А.В., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Экспериментальная фармакология – принципы, модели, анализ. Воронеж, ИПЦ ВГУ, 2013, 363 с.

Воронежский государственный университет
Полковникова Ю. А., к. фармацевт. н., Доцент
кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии
Тел.: +7 908 139-75-82
E-mail: juli-polk@mail.ru

Николаевский В. А., д.фармацевт.н., Профессор
кафедры фармакологии
Тел.: +7 (473) 253-03-80

Сливкин А. И., Доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, декан фармацевтического факультета

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Музалевская Е. Н., к. фармацевт. н., Ассистент кафедры фармакологии
Тел.: +7 920 229-79-26
E-mail: exit-myza@mail.ru

Омский государственный медицинский университет
Василевская Е. С., Зав. кафедрой фармации ОмГМУ, к.фармацевт.н..
Тел.: +7 905 940-04-07

Voronezh State University
Polkovnikova Yu. A., PhD, Associate Professor
of the department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology
Ph.: Тел.: +7 908 139-75-82
E-mail: juli-polk@mail.ru

Nikolaevskii V. A., PhD, DSci., Professor of the
Department of Pharmacology
Ph.: +7 (473) 253-03-80

Slivkin A. I., PhD, DSci., Full Professor, head. department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, dean of the pharmaceutical faculty

Voronezh state medical University. N. N. Burdenko
Muzalevskaya E. N., PhD, Assistant Professor,
Department of Pharmacology
Ph.: +7 920 229-79-26
E-mail: exit-myza@mail.ru

Omsk state medical University
Vasilevskaya E. S., PhD, Head of the Department
of pharmacy
Ph.: +7 905 940-04-07

INVESTIGATION OF NOOTROPIC AND ANSSIYLITIS ACTIVITY OF MICROCAPSULATED FORM OF PHENIBUT

Y.A. Polkovnikova¹, E.N. Muzalevskaya², V.A. Nikolaevskii¹, A.I. Slivkin, E.S. Vasilevskaya³

¹Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Voronezh state medical University. N. N. Burdenko" Ministry of health of the Russian Federation

²Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Voronezh state University», Voronezh

³Federal state budgetary educational institution of higher education "Omsk state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Omsk

Abstract. Microencapsulation is a method of producing traditional materials in a unique shape that is able to protect substances from the action of environmental factors that cause their decomposition. This technique finds application in medicine and pharmacy, where medicines and enzymes are enclosed in biodegradable microcapsules. Relevant research direction is the study of the microencapsulated forms of the nootropic action. One of the representatives of drugs nootropic is γ -amino- β -phenylbutyric acid (phenibut). Phenibut is anxiolytic and nootropic funds that have a sedative and stimulating effect. Helps reduce feelings of anxiety, tension, anxiety and fear, normalizes sleep, increases physical and mental efficiency, improves memory. The purpose of this comparative study anxiolytic activity preformed and microencapsulated forms of phenibut.

Materials and methods: by extrusion of the obtained microencapsulated form of phenibut. Tranquilizing properties of the microcapsules was proved studied on the model of associative learning based on the development of a conditioned reflex search of food reinforcement in the eight-radial maze.

Modeling of emotional-physical stressful situation has reached the quarters of the animals in glass cylinder filled to the level of 15.0 cm from the bottom of settled water at a temperature of 11° C, over the surface of which was placed the proposed means of salvation – the rake and rope. Criteria assessment of emotional-behavioral and motor reactions of rats was the time spent solving the task, the execution time of solving the problem probability of solving the problem animals. The results of the study: comparative study anxiolytic activity preformed and microencapsulated forms of γ -amino- β -phenylbutyric acid (phenibut). It is established that the introduction of rats microencapsulated form of phenibut in a dose of 25mg/kg for 5 days reduces the number of animals with preservation of associative memorable track in a test of "eight-radial maze" by 21.5% compared to the intact group and by 35.8% compared to the group receiving the tablet form of phenibut. It is shown that on the background of course the introduction of the microcapsules was proved the probability of decision tasks animals to escape from the emotional-physical stressful situations by 33.4% below the baseline testing of healthy animals and animals treated with the tablet form of phenibut.

Keywords: microcapsules, phenibut, level of anxiety, "radial eight-ray labyrinth", heuristic solutions.

REFERENCES

1. Ding J., Li J., Shirui Mao // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, Vol. 10, pp. 114 – 120. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.08.008.
2. Logoyda L., Korobko D., Zarivna N. 2nd Chemical Engineering and Chemical Technologies Conference, October 23–25, 2014, Istanbul, 2014, pp. 141–153.
3. Borodkina L. E., Molodavkin G. M., Tyurenkov I. N. // Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology, 2009, Vol. 72, № 1, pp. 57-59.
4. Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. // Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology, 2011, Vol. 74, № 2, pp. 47-52.
5. Tyurenkov I. N., Borodkina L. E., Bahmatova V. V., Brest V. M., Vasileva O. S. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2015, Vol. 160, № 10, pp. 468-473.
6. Kaluev A. V., Natt D. D. // Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology, 2004, Vol. 67, № 6, pp. 3-7.
7. Lapin I. // CNS Drug Reviews, 2001, Vol. 7, pp. 471–481.
8. Hilevskaya K.S., Ignatovich J.V., Golubeva M.B., Koroleva E.V., Agabekov V. E. // Pharm. Chem. Journal, 2017, Vol.51, № 10, pp. 42-47.
9. Anal A.K., Singh H. // Trends in Food Science & Technology, 2007, Vol.18, pp. 240–251.
10. Aubert-Pouessel A. // Pharm. Res., 2004, Vol. 21, pp. 2384-2391.
11. Senuma Y., Lowe C., Zweifel Y., Hilborn J. G., Marison I. // I. Biotechnol. Bioeng, 2000, Vol. 67,

pp. 616–622.

12. Silva M.P., Tulini F.L., Ribas M.M., Penning M., Fávares-Trindade C.S., Poncelet D. // *Food Research International*, 2016, Vol. 89, pp. 582–590. DOI:10.1016/j.foodres.2016.09.008

13. Aydogmus Z., Sari F., Ulu S.T. // *Journal of Fluorescence*, 2012, Vol. 22, № 2, pp. 549–556.

14. Cornell W.D., Cieplak P., Bayly C.I., Goulds I. R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P. A. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, Vol. 117, pp. 5179–5197. DOI: 10.1021/ja955032e

15. Freitas S., Merkle H.P., Gander B. // *J. of Controlled Release*, 2005, Vol. 102, pp. 313–332.

16. Garcia Sanchez Cruces Blanco C. // *Analyst*, 1991, Vol. 116, pp. 851–856.

17. Sugiura S. // *Biomaterials*, 2005, Vol. 26, pp. 3327–3331.

18. Iskender G., Atmaca S. // *Journal of Pharmacy of University of Marmara*, 1986, Vol. 2, pp. 69–76.

19. Khabriev R.U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, Medicine, 2005, 458 p.

20. Buslama A.B., Nikolaevskii V.A., Chernov Yu.N., Slivkin A.I. *Experimental pharmacology – principles, models, analysis*. Voronezh, PPC VSU, 2013, 363 p.