

**А. С. Таран², Д. В. Мальцев^{1,2}, Д. С. Яковлев^{1,2}, Т. В. Караваева², Ю. О. Ткаченко²,
Л. Н. Диваева³, А. С. Морковник³, Т. А. Кузьменко³**

¹ Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория экспериментальной фармакологии;

² Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии;

³ Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного Федерального университета, лаборатория органического синтеза, Ростов-на-Дону

ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАЗЕПИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА НА УСТАНОВКЕ «ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ»

УДК 615.214.22:547.785.5

В статье приводятся данные по изучению анксиолитической активности соединений, представляющих собой новые производные диазепинобензимидазола – комбинации двух привилегированных структур. В результате тестирования на установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» было показано, что соединения ДАБ-7 и ДАБ-19 по изучаемым показателям – латентному времени выхода в открытый рукав, количеству выходов и общему времени нахождения в нем – не уступают показателям препарата сравнения диазепама, что свидетельствует о наличии высокой анксиолитической активности.

Ключевые слова: бензодиазепин, бензимидазол, диазепинобензимидазол, анксиолитик, приподнятый крестообразный лабиринт.

**A. S. Taran, D. V. Maltsev, D. S. Yakovlev, T. V. Karavaeva,
Yu. O. Tkachenko, L. N. Divaeva, A. S. Morkovnik, T. A. Kuzmenko**

A STUDY OF ANXIOLYTIC ACTIVITY OF NEW DIAZEPINOBENZIMIDAZOLES IN THE ELEVATED PLUS MAZE TEST

This article provides the data on anxiolytic activity of new diazepinobenzimidazoles – a combination of two privileged structures. We have shown that have the studied parameters of DAB-7 and DAB-19 (latency to enter the open arms, entries in open arms and time spent in open arms) show no significant differences as compared to Diazepam as a reference anxiolytic drug. Therefore, we can conclude the high level of anxiolytic activity of these compounds.

Key words: benzodiazepine, benzimidazole, diazepine benzimidazole, anxiolytic, elevated plus maze.

Фармакологическая коррекция тревожно-депрессивных расстройств имеет неоспоримое значение для современной медицины [3], которая располагает большим количеством разнообразных препаратов для предупреждения и лечения нервно-психических заболеваний. В клинической практике чаще всего используют производные бензодиазепинов (диазепам, феназепам, лоразепам, медазепам, нитразепам и др.) [5], но большинство таких препаратов обладает неблагоприятными побочными эффектами, заключающимися в угнетении ЦНС: сонливость в дневное время, вялость, мышечная слабость, притупление эмоций, головная боль, головокружение, атаксия и др., возможно, нарушение когнитивных функций, а при длительном применении – привыкание и лекарственная зависимость [2].

В настоящее время активно ведется поиск новых препаратов с анксиолитической активностью и низким риском развития побочных эффектов среди производных пиримидина, пиразола [9–13].

Экспериментальные исследования, проведенные ранее на базе Волгоградского государственного медицинского университета, позволили выявить у производных бензимидазола различные виды активностей: противодиабетическую [10], антиагрегантную [4], антиоксидантную [7], противозпилептическую [6], а также анксиолитическую [14, 15] наряду с низким риском проявления нежелательных эффектов. В связи с этим перспективным является исследование новых соединений с комбинированной структурой, содержащих диазепиновый и бензимидазольный фрагменты в рамках поиска и разработки потенциальных анксиолитиков.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение анксиолитической активности новых производных диазепинобензимидазола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на половозрелых мышах-самцах массой 18–23 г. Животные содержались в условиях вивария с естествен-

ным световым режимом на стандартной диете лабораторных животных, без ограничения доступа к еде и воде (ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением Международных рекомендаций по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). Животных разделили на группы по 10 животных в каждой.

Изучаемые вещества внутривенно вводили за 30 минут до начала теста. Контрольным группам мышей вводили изотонический раствор хлорида натрия, животным группы препарата сравнения – диазепам (Реланиум, «Польфа», Польша) в дозе 2 мг/кг, а опытным группам вводили исследуемые вещества в эквивалентных дозах.

Метод изучения анксиолитической активности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) был основан на естественном предпочтении грызунами темных нор, а также на страхе нахождения на открытых площадках и падения с высоты [1].

Животных помещали в приподнятый крестообразный лабиринт и в течение 3 минут регистрировали следующие показатели анксиолитической активности: латентное время выхода в открытый рукав (с), количество выходов в открытый рукав и суммарное время, проведенное в открытых рукавах лабиринта (с) [14, 15].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием теста Вилкоксона, критерия Краскела-Уолиса с постобработкой тестом Данна.

Обсчет реализован в программе GraphPad Prism 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования было выявлено, что у животных, которым вводили соединение ДАБ-4, сохранялось чувство страха открытого пространства, поэтому латентное время выхода животных в открытый рукав ПКЛ (рис. 1) не отличается от значений контрольной группы.

В опытных группах, которым вводили соединения ДАБ-5, ДАБ-15 и ДАБ-16 снижался показатель латентного времени выхода в светлый рукав – в 2 раза относительно контрольной группы и не уступал показателю в группе диазепама, что свидетельствует о подавлении тревоги у животных.

Соединения ДАБ-7 и ДАБ-19 после введения животным приводили к достоверному снижению латентного времени выхода в светлый рукав в 5 раз относительно контроля, превосходя эффект диазепама.

Также было изучено общее количество выходов животных в светлый рукав ПКЛ.

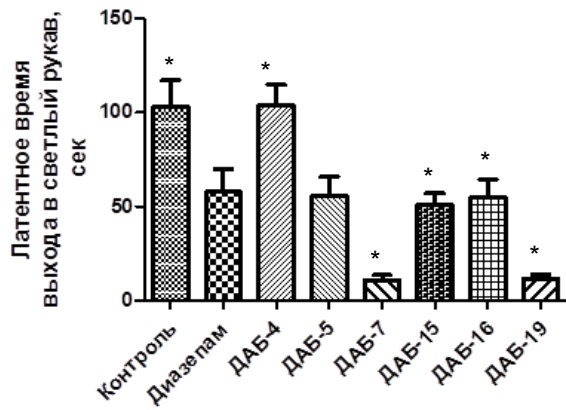


Рис. 1. Влияние диазепама, ДАБ-4, ДАБ-5, ДАБ-7, ДАБ-15, ДАБ-16 и ДАБ-19 на латентное время выхода мышей в открытый рукав в установке ПКЛ

Примечание: * – отличия статистически достоверны по отношению к группе контроля ($p < 0,05$, по критерию Краскела-Уолиса с посттестом Данна).

Данный параметр можно интерпретировать как совокупный показатель двух видов активности – исследовательской (изучение нового пространства) и анксиолитической (отсутствие страха выхода из темного рукава). По полученным результатам (рис. 2) при введении соединений ДАБ-4, ДАБ-15 и ДАБ-16 количество выходов в открытый рукав не имело достоверных отличий от такового группы контроля. У животных, которым вводили соединения ДАБ-5, ДАБ-7 и ДАБ-19, достоверно в 2–2,5 раза увеличивалось количество выходов в светлый рукав и исследуемые показатели не уступали группе препарата сравнения.

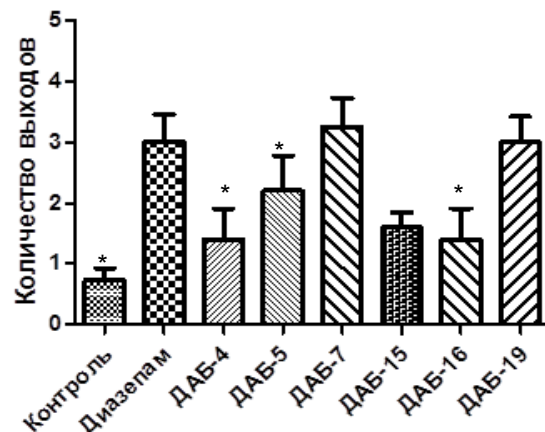


Рис. 2. Влияние диазепама, ДАБ-4, ДАБ-5, ДАБ-7, ДАБ-15, ДАБ-16 и ДАБ-19 на количество выходов в светлый рукав мышей в установке ПКЛ

Примечание: * – отличия статистически достоверны по отношению к группе контроля ($p < 0,05$, по критерию Краскела-Уолиса с посттестом Данна).

Одним из наиболее значимых критериев оценки при изучении анксиолитической актив-

ности в установке ПКЛ является время нахождения животных в открытом рукаве, что указывает на наличие или отсутствие естественных фобий открытых и освещенных пространств у лабораторных животных [8].

Так, при введении животным соединений ДАБ-4, ДАБ-5, ДАБ-7, ДАБ-15 и ДАБ-16 показатель времени нахождения в открытом рукаве достоверно не отличался от показателей контрольных животных (рис. 3). При введении ДАБ-7 и ДАБ-19 проявление тревожности у животных снижалось. Так, время нахождения в открытом рукаве достоверно увеличивалось в 2,5 раза относительно контрольной группы, не уступая показателям группы препарата сравнения – диазепама в дозе 2 мг/кг.

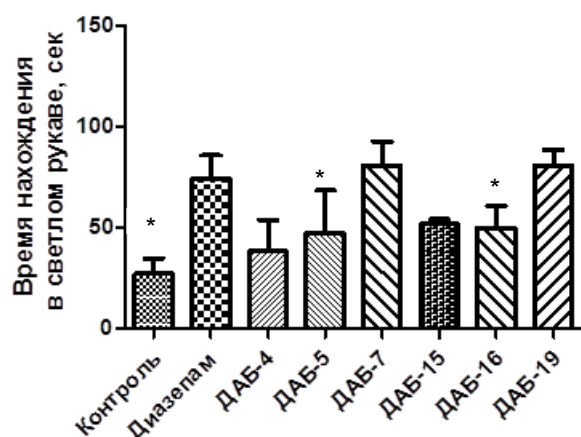


Рис. 3. Влияние диазепама, ДАБ-4, ДАБ-5, ДАБ-7, ДАБ-15, ДАБ-16 и ДАБ-19 на время нахождения мышей в светлом рукаве в установке ПКЛ

Примечание: * – отличия статистически достоверны по отношению к группе контроля ($p < 0,05$, по критерию Краскела-Уолиса с посттестом Данна).

Изученные производные диазепамина можно разделить по анксиолитической активности на группы: неактивные, низкоактивные и высокоактивные. Для соединения ДАБ-4 анксиолитической активности не выявлено. Соединения ДАБ-5, ДАБ-15 и ДАБ-16 можно отнести к веществам, проявляющим среднюю по выраженности анксиолитическую активность, так как они снижают латентное время выхода в светлый рукав, увеличивают количество выходов, но не влияют на время нахождения в открытом рукаве. Наиболее значимые эффекты отмечались в группах животных, которым вводили соединения ДАБ-7 и ДАБ-19, достоверно снижающие ощущения страха и тревоги. Так, вещества значительно снижали латентное время выхода в открытый рукав, количество выходов и время пребывания в нём, не уступая по уровню проявления проти-

вотревожного действия препарату сравнения диазепаму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди новых производных диазепамина обнаружены соединения, проявляющие анксиолитические свойства. Для изученных соединений выявлен различный уровень антифобического действия. Наиболее активными являются соединения ДАБ-7 и ДАБ-19, которые не уступают эффектам диазепама.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багметова В. В., Бородкина Л. Е., Тюренков И. Н., с соавт. // Современные проблемы химической науки и фармации. – 2014. – С. 131–132.
2. Воронина Т. А. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А. Н. Миронова. – 2012. – Ч. 1. – С. 264–275.
3. Гурович И. Я., Шмуклер А. Б. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 51–57.
4. Морковин Е. И., Тарасов А. С., Степанова В. В., Неделько Е. А. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12. – С. 115–118.
5. Морковник А. С., Спасов А. А., Кузьменко Т. А., с соавт. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 11. – С. 2622.
6. Спасов А. А., Анисимова В. А., Гречко О. Ю., Калитин К. Ю. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 9. – С. 53–56.
7. Спасов А. А., Анисимова В. А., Косолапов В. А., Сороцкий Д. В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 3. – С. 90–93.
8. Тюлькова Е. И. Механизмы формирования патологических состояний мозга в ответ на воздействие гипоксии в пренатальном онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2015. – С. 19.
9. Чепляева Н. И., Кузнецова В. А., Спасов А. А., с соавт. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 3 (43). – С. 21–24.
10. Шавловская О. А. // Медицинский алфавит. – 2015. – № 12. – С. 12–16.
11. Fitzpatrick C. M., Larsen M., Madsen L. H. // Behav Pharmacol. – 2016. – Vol. 27 (6). – P. 549–555.
12. Ivachtchenko A. V., Lavrovsky Y., Okun I. // J Alzheimers Dis. – 2016. – Vol. 53 (2). – P. 583–620.
13. Kaczor A. A., Targowska-Duda K. M., Budzynska B., et al. // Neurochem Int. – 2016. – Vol. 96. – P. 84–99.
14. Maltsev D. V., Yakovlev D. S., Matokhin D. G., et al. // European neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 23, Sup. 2. – P. S519–S520.
15. Yakovlev D., Kolobrodova N., Spasov A., et al. // European neuropsychopharmacology. – 2011. – Vol. 21, Sup. 2. – P. S147.