

по тесту “вращающегося стержня”; анксиолитический эффект соединений оценивали по тестам “приподнятый крестообразный лабиринт”(ПКЛ) и “конфликтная ситуация”. Сравнение проводили с пуфемидом и применяемыми в лечебной практике известными препаратами заронтином и диазепамом. Исследование проводили на 300 белых мышах массой 18-24 г и 48 крысах-самцах линии “Вистар” массой 120-140 г.

О противосудорожной активности соединений судили по предотвращению клонического компонента судорог, вызываемого у мышей подкожным введением коразола (90 мг/кг) [7]. Антагонизм с коразолом является также прогностическим тестом для выявления транквилизирующей активности соединений [8]. Нежелательные побочные эффекты у этих же животных – центральный миорелаксанта́ный эффект и нарушение координации движений исследовали по методу “вращающегося стержня” [9]. Исследуемые соединения вводили в диапазоне доз 12.5-100 мг/кг, препарат сравнения диазепам – в дозах 0.1- 2.0 мг/кг, пуфемид – в дозе 200 мг/кг, заронтин в дозах 150-300 мг/кг внутривентриально, за 45 мин до введения коразола в виде суспензии с метилкарбоксицеллюлозой и твин-80. Контрольным животным вводили эмульгатор. Была проверена также острая суточная токсичность препаратов. Результаты экспериментов статистически обработаны путем расчета их эффективных 50% (ED_{50}), летальных 50% (LD_{50}) и нейротоксических 50% (TD_{50}) доз и с использованием t-критерия Стьюдента. Расчет ED_{50} , LD_{50} , TD_{50} проводили методом пробит-анализа по Литчлфилду и Уолкоксона [10]. Терапевтические ($ТИ = LD_{50}/ED_{50}$) и защитные ($ЗИ = TD_{50}/ED_{50}$) индексы были рассчитаны.

Седативное, активирующее и противотревожное действие шести отобранных соединений изучали на крысах в тесте “открытое поле” [11]. Регистрацию спонтанного поведения у каждого отдельного животного осуществляли в течение 5 мин. О наличии седативного и активирующего действия судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений, анксиолитический эффект оценивали по количеству обследованных ячеек у опытных и контрольных групп животных. Количество животных на этой модели составляло 8 для каждого соединения, контроля и аналогов. Исследуемые соединения вводили крысам в наиболее эффективной дозе – 50 мг/кг. Диазепам вводили в дозе 2 мг/кг. Контрольным животным вводили эмульгатор.

Анксиолитический эффект препарата оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” на мышах по увеличению числа заходов в открытые (светлые) рукава и времени нахождения в них, без увеличения общей двигательной активности [12]. При этом фиксировали время, проведенное в закрытых, открытых рукавах установки, в центре, и количество заходов в закрытые рукава установки. Исследовали также анксиолитическое (транквилизирующее) действие соединений на модели “конфликтная ситуация”.

Конфликтную ситуацию у крыс создавали путем столкновения двух мотиваций – питьевой и оборонительной. Предварительно у животных вы-

работывался ситуационный пищевой рефлекс, затем в момент взятия воды крыса получала болевое раздражение (удар током). В результате создается ситуация, при которой животное не может удовлетворить доминирующую питьевую потребность, и возникает “конфликт” двух мотиваций, что выражается в появлении беспокойства, эмоционального напряжения. О наличии анксиолитического эффекта свидетельствует увеличение взятий воды, несмотря на получение электроболевого раздражения [13].

Результаты и обсуждение. Как показано в табл. 1, соединения N1, N2, N3, N4, N5 и N6 имеют выраженный антикоразоловый эффект и превосходят функциональные аналоги пуфемид и заронтин в несколько раз. Имеют низкую токсичность и высокие терапевтические и защитные индексы. Соединение N1 наиболее активно ($ED_{50} = 16$ мг/кг) по антагонизму с коразолом. Соединение статистически достоверно превосходит заронтин в 10 и пуфемид в 5 раз. Соединение является наименее токсичным ($LD_{50}=2300$ мг/кг) и имеет низкую нейротоксичность ($TD_{50}=660$ мг/кг). Терапевтические и защитные индексы соединения превосходят заронтин в 17 и 13, а пуфемид – в 6 и 8 раз соответственно. По антикоразоловой активности все изученные соединения уступают диазепаму, однако диазепам вызывает миорелаксацию в очень низких дозах в отличие от исследованных соединений и имеет низкий защитный индекс.

Таблица 1

**Антагонизм по коразолу и токсичность соединений N1 – 6
и сравниваемых препаратов**

Соединение N	Антагонизм по коразолу, ЭД ₅₀ , мг/кг*	ЛД ₅₀ мг/кг*	ТД ₅₀ мг/кг*	ТИ	ЗИ
1	16 (10.32÷24.8)	2300 (2000÷2645)	660 (528 ÷ 825)	143.75	41.25
2	35.0 (28 ÷ 43.75)	780,0 (600 ÷ 1014)	480 (369 ÷ 624)	22.28	13.7
3	21.0 (11.6 ÷ 37.8)	1350 (900 ÷ 2025)	580.0 (475 ÷ 708)	64.3	27.6
4	440 (33.8 ÷57.2)	1550 (1292 ÷1860)	600.0 (500 ÷720)	35.2	13.6
5	28.0 (16÷49)	1200 (983.6÷1464)	785 (628 ÷ 981)	42.85	28.0
6	33.0 (24.8 ÷ 43.8)	1250 (1000 ÷ 1562,5)	620 (504 ÷ 762.6)	37.88	18.79
Заронтин	155 (117.5÷204.5)	1325 (1200÷1462)	520 (412.6-655.2)	8.55	3.35
Пуфемид	86 (58.1÷127.3)	2150 (1930÷2390)	450 (365.8÷553.5)	25	5,25
Диазепам	0.5 (0,4÷0.7)	180 (128.5÷252.0)	2.7 (1.4÷5.5)	360	5.4

* $P \leq 0.05$.

В открытом поле (табл. 2) соединение N1 в дозе 50 мг/кг уменьшает горизонтальные перемещения животных по сравнению с контрольной группой с 24.2 до 14.2, вертикальные перемещения – с 5.6 до 2.8, а количество обследованных ячеек увеличивается от 0.5 до 1/6. Аналогичный эффект дает пуфемид в дозе 200 мг/кг. Все остальные изученные соединения в тех же условиях, как и диазепам, в дозе 2 мг/кг приводят к увеличе-

нию горизонтальных перемещений и обнюхивания ячеек, а заронтин в дозе 150 мг/кг дает эффект, похожий на контроль. Таким образом, изучение исследовательской активности указывает на то, что соединение N1 вызывает некоторый седативный эффект и уменьшает двигательную активность животных, в отличие от диазепама и всех остальных соединений (2-6), которые оказывают активирующее действие. Одновременно все отобранные соединения, как и диазепам, увеличивают количество обследованных ячеек, что указывает на антитревожное действие веществ. Все отобранные соединения статистически значимо увеличивают число взятий воды, несмотря на электроболевое раздражение, т.е. проявляется анксиолитическое действие. Такой же эффект наблюдается у диазепама и пуфемиды, в отличие от заронтина (табл. 2).

Таблица 2

Исследовательская и анксиолитическая активность соединений (1-6) и сравниваемых препаратов на модели “открытое поле” и “конфликтная ситуация”

Препарат, доза, мг/кг	Количество (в абсолютных значениях за 5 мин)*			Число взятий воды на модели “конфликтная ситуация”, М±м
	горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обследованных ячеек	
Контроль	24.2 ± 1.7	5.6 ± 2.1	0.5 ± 0.4	2.5 ± 0.5
N1(50)	14.2 ± 1.2**	2.8 ± 1.1	1.6 ± 0.4**	14.6 ± 3.0**
N2 (50)	45.8 ± 7.9**	7.4±1.5	3.4 ± 0.8**	12.2 ± 3.6**
N3 (50)	35.6 ± 5.7**	5.4 ± 2.9	4.2 ± 0.3**	28.6 ± 8.0**
N4 (50)	33.8 ± 5.2**	5.4 ± 1.5	3.8 ± 0.9**	15.4 ± 2.6**
N5 (50)	32.8 ± 4.8**	5.4 ± 1.0	3.0 ± 0.7**	17.6 ± 2.3**
N6 (50)	38.6 ± 3.8**	2.4 ± 0.9	3.0 ± 0.8**	13.5 ± 2.8**
Пуфемид (200)	12.0 ± 3.1**	2.6 ± 0.75	1.5 ± 0.3**	14.1 ± 2.7**
Заронтин (300)	26.8 ± 4.4	5.6 ± 1.5	0.8 ± 0.3	3.4 ± 1.5
Диазепам (2)	43.6 ± 4.2**	8.4 ± 1.0	5.0 ± 1.3**	9.2 ± 2.1**

* $P \leq 0.05$.

**Значения статистически значимы по сравнению с контролем.

На экспериментальной модели “приподнятый крестообразный лабиринт” введение соединения N1 (табл. 3) в дозах 50 и 100 мг/кг сопровождается у животных отсутствием эффекта страха (животные достаточно времени проводят в открытых рукавах), в отличие от контроля, где присутствует феномен страха. Аналогичная картина наблюдается и с препаратами N 2-6 в дозе 50 мг/кг и у диазепама в дозе 2 мг/кг. Пуфемид и заронтин не обладают таким свойством. N1 в дозе 100 мг/кг уменьшает время нахождения мышей в темных рукавах от 257 до 5.6 с. Число входов в тем-

ные рукава не изменяется по сравнению с контролем после введения заронтина, пуфемид, диазепама. Соединение N1 в дозах 100 и 50 мг/кг уменьшает число входов в темные рукава. В дозах 50 и 100 мг/кг соединение приводит к увеличению времени нахождения в центре. Это может свидетельствовать о некой защитной реакции у соединения "против страха и безысходности". Время нахождения в открытых рукавах указывает, что все отобранные соединения обладают анксиолитическим действием, что особенно выражено у соединения N3.

Таблица 3

Влияние соединений N1-6 и сравниваемых препаратов на модели ПКЛ (5 мин исследований)

Препарат, доза, мг/кг		Время нахождения в закрытых рукавах, с*	Число входов в закрытые рукава	Время нахождения в центре, с*	Время нахождения в открытых рукавах, с*
Контроль		257.4 (224.3 ÷ 290.5)	6.2 (3.0 ÷ 9.4)	42.6 (8.4 ÷ 76.8)	-
N1	100	5.6 (0.6 ÷ 10.6)**	3.0 (2.2 ÷ 3.8)	236.4 (189.1 ÷ 295.5)	58 (46.4 ÷ 72.5)**
	50	10.4 (8.0 ÷ 13.5)**	2.8 (1.0 ÷ 4.6)	244.6 (112.7 ÷ 376.5)	45.0 (37.5 ÷ 54.0)**
N 2	50	183.0 (152.5 ÷ 219.6)**	5.8 (4.64 ÷ 7.3)	80.6 (67.2 ÷ 96.7)	36.4 (29.1 ÷ 45.5)**
N 3	50	133.0 (78.2 ÷ 187.8)**	5.6 (4.66 ÷ 6.72)	79 (45.2 ÷ 110.8)**	88 (70.4 ÷ 110)**
N 4	50	200.6 (171 ÷ 230.3)**	7.4 (6.7 ÷ 8.1)	80 (70.1 ÷ 105.9)**	11.4 (6.3 ÷ 16.5)**
N 5	50	199.4 (180.8 ÷ 218.03)**	5.0 (2.9 ÷ 7.1)	90.8 (75.9 ÷ 105.7)	9.8 (4.1 ÷ 15.5)**
N 6	50	233.8 (175.3 ÷ 202.3)**	3.8 (2.8 ÷ 4.8)	44.6 (16.8 ÷ 72.4)	15.2 (3.9 ÷ 26.5)**
Пуфемид (200)		272.0 (256.1 ÷ 287.8)	8.6 (3.3 ÷ 13.9)	28 (12.1 ÷ 43.9)	-
Заронтин (200)		245.2 (212.9 ÷ 277.5)	8.1 (5.6 ÷ 10.6)	52.8 (19.7 ÷ 85.9)	-
Диазепам (2,0)		200.5 (167 ÷ 240.6)	5.5 (2.7 ÷ 8,9)	42.5 (11.2 ÷ 73.8)	57(47.5 ÷ 68.4)**

* $P \leq 0.05$.

**Значения статистически значимы по сравнению с контролем.

Выводы. 1. Выявлены новые соединения, синтезированные в Институте тонкой органической химии НТЦОФХ НАН РА, обладающие проти-

восудорожным, анксиолитическим (транквилизирующим), психоседативным или активирующим действием.

2. Отобранные соединения по многим показателям превосходят применяемые в медицинской практике психотропные препараты и перспективны для дальнейшего изучения и последующего внедрения в лечебную практику в качестве противоэпилептических препаратов с психотропными свойствами.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН РА, Институт тонкой органической химии им. А. Мнджояна
e-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

Р. Г. Пароникян

Противосудорожная и психотропная активность некоторых новых гетероциклических соединений

Исследованы нейротропные свойства новых шести производных пиримидина и пиридина. Противосудорожное действие изучали по тесту коразоловых судорог, а психотропное – на моделях: “открытое поле”, “вращающегося стержня”, “приподнятый крестообразный лабиринт” и “конфликтная ситуация”. Сравнение проводили с отечественным препаратом пуфемидом и применяемыми в медицинской практике известными препаратами заронтином и диазепамом. Отобранные соединения обладали противосудорожным, анксиолитическим, психоседативным или активирующим действием. Они по многим показателям превосходили известные психотропные препараты и являются перспективными для внедрения в лечебную практику в качестве противоэпилептических препаратов с психотропными свойствами.

Ռ. Գ. Պարոնիկյան

Որոշ նոր հետերոցիկլիկ միացությունների հակացնցումային և հոգեմետ հատկությունները

Հետազոտվել են պիրիմիդինի և պիրիդինի նոր 6 ածանցյալների ներոտրոպ հատկությունները: Հակացնցումային ազդեցությունն ուսումնասիրվել է կորազոլային ցնցումների թեստի միջոցով, իսկ հոգեմետ ազդեցությունը՝ «բաց դաշտ», «պտտվող առանցք», «բարձրացրած խաչաձև լաբիրինթոս» և «կոնֆլիկտային իրավիճակ» մոդելներով: Համեմատությունն իրականացվել է հայրենական դեղամիջոց պուֆեմիդի և բժշկական պրակտիկայում կիրառվող հայտնի դեղամիջոցների՝ զարոնտինի և դիազեպամի հետ: Ընտրված միացություններն ունեն հակացնցումային, անքսիոլիտիկ, հոգեսեդատիվ կամ ակտիվացնող ազդեցություն: Շատ առումներով նրանք գերազանցում են հայտնի հոգեմետ դեղերը և հեռանկարային են բժշկական պրակտիկայում ներդրման համար՝ որպես հոգեմետ հատկություններ ունեցող հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցներ:

R. G. Paronikyan

**Anticonvulsant and Psychotropic Activities of Some
New Heterocyclic Compounds**

The neurotropic properties of the new 6 pyrimidine and pyridine derivatives were investigated. The anticonvulsant effect was studied by the test of corazole convulsions, and the psychotropic effect was studied on the models: "open field", "rotating rod", "elevated plus-maze" and "conflict situation". A comparison was made with the domestic drug pufemide and the well-known drugs zaronitin and diazepam used in medical practice. Selected compounds had anticonvulsive, anxiolytic, psycho-sedative or activating effects. In many respects they exceeded the well-known psychotropic drugs and are promising for implementation in medical practice as antiepileptic drugs with psychotropic properties.

Литература

1. *Пароникян Е. Г., Оганесян А. В., Пароникян Р. Г. и др.* – Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т. 52. № 10. С. 22-27.
2. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г.* – ДНАН РА. 2018. Т. 118. № 2. С.160-165.
3. *Пароникян Р. Г.* – Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 3. С. 40-46.
4. *Мнджоян О. Л., Аветисян С. А., Акопян Н. Е. и др.* – Химико-фармацевтический журнал. 1983.Т. 6. С. 757-761.
5. *Болдырев А. И.* Эпилепсия у взрослых. М. Медицина. 1984. 288 с.
6. *Джагацпаян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М.* – Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 6. С. 20-23.
7. *Vogel H. G., Vogel W. H.* – In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, ed. H. E.Vogel. Berlin and N.Y. Springer. 2008. P. 569-874.
8. *Воронина Т. А., Неробкова Л. Н.* В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. 2012. Ч. 1, гл. 14. с. 235-350.
9. *Dunham N. W., Miya T. S.* – J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 1957. V. 46. № 3. P. 208-209.
10. *Беленький М. Л.* – Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л. Медгиз. 1963. 152 с.
11. *File S. E.* – Behav. Brain. Res. 2001. V. 125. P. 151-157.
12. *Pelow S., File S. E.* – Pharmacol. Biochem. and Behav. 1985. V. 24. № 3. P. 525- 529.
13. *Воронина Т. А., Середенин С. Б., Яркова М. А.* В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. 2012. Ч. 1, гл. 16, с. 264-275.