

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования

«Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Давлятова Гульнара Гаяновна

«ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ТИЕТАНИЛКСАНТИНОВ»

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Валеева Лилия Анваровна

Уфа – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Распространенность психических заболеваний.....	14
1.2 Психотропные средства с антидепрессивным действием.....	21
1.3 Психотропная активность производных ксантина.....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Характеристика объектов исследования.....	37
2.2 Лабораторные животные.....	41
2.3 Экспериментальные методы, использованные для проведения скрининга соединений с нейропсихотропной активностью.....	43
2.3.1 Методы изучения анксиолитической активности соединений.....	43
2.3.2 Методы изучения антидепрессивной активности соединений.....	45
2.3.3 Метод изучения ноотропной активности соединений.....	46
2.3.4 Методы изучения миорелаксирующей активности соединений.....	47
2.4 Метод изучения острой токсичности соединений.....	48
2.5 Методы изучения спектра нейрофармакологической активности.....	48
2.6 Методы изучения соединений на внутривидовое поведение .....	53
ГЛАВА 3 СКРИНИНГОВОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ТИЕТАНИЛКСАНТИНОВ.....	57
3.1 Изучение анксиолитической активности соединений в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».....	57

3.2 Изучение антидепрессивной активности соединений в тестах TST и FST .....	76
3.3 Изучение ноотропной активности соединений в тесте «Условная реакция пассивного избегания».....	81
3.4 Изучение миорелаксирующей активности соединений «Вертикальный экран-сетка» и «Вращающийся стержень».....	88
3.5 Изучение зависимости «структура – активность» в ряду новых производных тиетанилксантина.....	92
3.6 Заключение.....	96
3.7 Изучение острой токсичности соединений Ф-102, М-20 и 4.112 .....	102
ГЛАВА 4 УГЛУБЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕТАНИЛКСАНТИНА.....	104
4.1 Изучение зависимости психотропного действия соединений М-20, 4.112 и Ф-102 от дозы .....	104
4.1.1 Изучение антидепрессивной активности Ф-102, М-20 и 4.112 в тестах TST и FST в различных дозах при однократном введении.....	104
4.1.2 Изучение влияния соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» в различных дозах при однократном введении .....	109
4.2 Изучение психотропного действия соединений Ф-102, М-20 и 4.112 при длительном введении.....	113
4.2.1 Изучение антидепрессивных свойств соединений Ф-102, М-20 и 4.112 при длительном введении в тестах TST и FST .....	113

4.2.2 Изучение влияния соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на индивидуальное поведение мышей при длительном введении в тесте «открытое поле» .....	115
4.3 Заключение.....	116
<b>ГЛАВА 5 НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЯ М-20 НА НЕКОТОРЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....</b>	<b>119</b>
5.1 Влияние соединения М-20 на моноаминергические системы головного мозга.....	119
5.2 Влияние соединения М-20 на ГАМК-ергическую систему головного мозга.....	124
5.3 Влияние соединения М-20 на холинергическую систему головного мозга.....	125
5.4 Заключение .....	126
<b>ГЛАВА 6 ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЯ М-20 НА ВНУТРИВИДОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО АГОНИСТИЧЕСКИМ ЗООСОЦИАЛЬНЫМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ .....</b>	<b>129</b>
6.1. Изучение влияния соединения М-20 на поведение интродеров в тесте «Агонистическое зоосоциальное взаимодействие».....	130
6.2 Влияние соединения М-20 на индивидуальное поведение интродеров в тесте «открытое поле» на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием.....	137
6.3 Влияние соединения М-20 на индивидуальное поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием.....	140
6.4 Влияние соединения М-20 на параметры поведения крыс в тесте «принудительного плавания» на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием .....	142

6.5 Влияние М-20 на массу крыс на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием .....	144
6.6 Влияние М-20 на потребление пищи интродерами на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием .....	146
6.7 Заключение.....	147
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	150
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	163
ВЫВОДЫ.....	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	169

## **ВВЕДЕНИЕ**

### *Актуальность проблемы*

Психические заболевания широко распространены по всему миру и ВОЗ прогнозирует их неуклонный рост (Морев, М.В., 2015), на их долю во всем мире приходится 7,4% глобального бремени болезней, где депрессия и тревожные расстройства занимают ведущие позиции (40% и 14,6% соответственно) (Головачева В.А., Парфенов В.А., 2015). По данным ВОЗ с 2005 г по 2015 г. общее число больных депрессией во всем мире выросло на 18,4%, что составляет 350 млн человек (Depression and Other Common Mental Disorders 2017). В России данным расстройством страдает 8 млн человек, то есть 5,5% населения. Кроме того, от 45% до 60% самоубийств совершаются больными депрессией (Положий Б.С., 2018.).

Психотропные препараты остаются базовыми в лечении психических заболеваний. В современном мире психиатры, психотерапевты, неврологи и врачи общей практики имеют достаточно широкий арсенал психотропных препаратов, включая ряд фармакологических групп антидепрессантов (Шаповалов В.В. (Мл.), Шаповалов В.В., Рыщенко О.А. и др., 2014; Дробижев М.Ю., Сердюк О.В., Овчинников А.А. и др., 2014). Однако наряду с достоинствами, они вызывают ряд серьезных нежелательных реакций, таких как нарушение репродуктивной функции, «серотониновый синдром» и т.д. (Михайлов Б.В., 2014; Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

Современные психические расстройства отличаются полиморфизмом и коморбидностью (Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г., 2013; Шутов А.М., Ефремова Е.В., Страхов А.А., 2015). Данное обстоятельство требует тщательного подбора препаратов, которые обладают высокой селективностью, сочетают в себе несколько эффектов и проявляют минимум нежелательных лекарственных реакций [Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г., 2013]. Поэтому поиск и разработка новых препаратов психофармакологического действия является актуальной задачей.

В последние десятилетия внимание отечественных и зарубежных фармакологов привлекают новые производные ксантина.

Кроме психостимулирующего действия, характерного кофеину, у данного ряда соединений выявлены антидепрессивная, анксиолитическая, ноотропная и антипсихотическая активность. В результате нейрхимических исследований установлено, что психотропное действие ксантинов обусловлено агонизмом к 5-HT<sub>1a</sub>-серотониновым и D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам и антагонизмом к 5-HT<sub>2a</sub>-серотониновым рецепторам (Chłoń-Rzepa G., Zmudzki P., Satała G. et al., 2013; Zygmunt M., Sapa J., Chłoń-Rzepa G. et al., 2014; Chłoń-Rzepa G., Zagórska A., Bucki A. et al., 2015; Zagórska A., Kołaczkowski M., Bucki A. et al., 2015; G. Chłoń-Rzepa, A. Bucki, M. Kołaczkowski et al., 2016). Способность улучшать когнитивные функции связана с подавлением активности ацетилхолинэстеразы, что приводит к активации холинергической нейротрансмиссии [Mohamed T., Osman W., Tin G., Rao P.P., 2013).

Производные ксантина, содержащие в 7-м положении тиетановый цикл с неокисленной и окисленной серой (тиетанилксантины), являются новой группой производных ксантина, которые синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ (зав.каф., д.фарм.н, профессор Халиуллин Ф.А.).

В ряде работ выявлено, что производные 8-аминозамещенных, 1,3-алкилзамещенных тиетанилксантинов проявляют антиагрегационную активность (Саитгалина А.З., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. и др., 2008; Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А. и др., 2008; Ю. В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов и др., 2009; Камиллов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородова А.И. и др., 2013]. Однако влияние на центральную нервную систему данных производных не изучалось.

### ***Степень разработанности проблемы***

В настоящее время имеется достаточно большое количество работ, посвященных изучению психотропных свойств производных ксантина. Среди них

выявлены соединения, обладающие антидепрессивной, анксиолитической, ноотропной и антипсихотической активностью (Chłoń-Rzepa G., Zmudzki P., Satała G. et al., 2013; Chłoń-Rzepa G., Zagórska A., Bucki A. et al., 2015; Zagórska A., Kołaczkowski M., Bucki A. et al., 2015; Zygmunt M., Sapa J., Chłoń-Rzepa G. et al., 2014; Chłoń-Rzepa G., Bucki A., Kołaczkowski M. et al., 2016).

Тиетанилксантины представляют собой новый ряд производных ксантина, содержащих в 7-м положении ядро ксантина. Но их психотропные свойства не изучены.

### *Цель и задачи исследования*

Цель исследования – обосновать перспективность поиска соединений, обладающих психотропной активностью, в ряду 8-замещенных производных ксантина, содержащих тиетановый цикл.

Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи:

1. Провести скрининговый отбор соединений, обладающих выраженной психотропной активностью, в ряду 8-замещенных производных тиетанилксантина.
2. Выявить связь между химической структурой новых производных тиетанилксантина и их фармакологической активностью.
3. Изучить острую токсичность и определить диапазон эффективных доз соединений с выраженной антидепрессивной активностью.
4. Изучить антидепрессивное действие наиболее активных соединений при длительном введении.
5. Исследовать возможные нейрохимические механизмы действия соединений, обладающих антидепрессивной активностью, с использованием агонистов и антагонистов основных нейромедиаторных систем головного мозга.
6. Оценить влияние наиболее активного соединения на внутривидовое поведение в условиях стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием.



### *Научная новизна исследования*

Впервые проведено сравнительное изучение психотропной активности 23 новых 8-замещенных производных тиетанилксантина. В результате скрининга обнаружены соединения, обладающие антидепрессивным, анксиолитическим, ноотропным и седативным действием.

В ряду новых производных тиетанилксантина, наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тиетановый цикл. Характер их психотропного действия зависит от радикала в C<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина.

Определены соединения, перспективные для дальнейшего изучения: гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20), гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) и 3-метил-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), проявившие антидепрессивную активность.

Впервые показано, что соединения М-20, 4.112 и Ф-102, относятся к классу малотоксичных веществ и при однократном введении проявляют антидепрессивную активность в широком диапазоне доз.

Установлено, что соединения М-20, 4.112 и Ф-102 при длительном (14-дневном) введении оказывают антидепрессивное действие, сопоставимое с эффектом препарата сравнения флуоксетина.

Наиболее выраженное антидепрессивное действие при однократном и длительном введении выявлено у соединения М-20.

В результате проведения нейрофармакологического анализа впервые установлен возможный механизм действия соединения М-20: стимуляция 5НТ<sub>1А</sub> – и 5НТ<sub>2</sub> – серотониновых, блокада ГАМК<sub>А</sub>– и центральных α<sub>2</sub>-адренорецепторов.

На модели «агонистического зоосоциального взаимодействия» установлено, что соединение М-20 уменьшает проявления стресс-реакции.

### ***Теоретическая и практическая значимость работы***

Тема диссертации является составной частью плана научно-исследовательской работы кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Башкирского государственного медицинского университета.

Выделенные новые аминопроизводное тietetилксантина Ф-102 и гидразиды ксантинилтиоуксусных кислот М-20 и 4.112, проявившие антидепрессивную активность являются перспективными для продолжения доклинических испытаний с целью разработки новых антидепрессантов.

Полученные результаты используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ. Акты внедрения прилагаются.

### ***Методология и методы исследования***

Для решения поставленных задач, изучение психотропных свойств новых производных тietetилксантина проведено в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Хабриев Р.У., 2005) и Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов А.Н., 2012] с использованием актуальных и информативных методов. Выбранные методологические подходы соответствовали поставленным задачам. Анализ полученных данных выполнен с использованием рекомендованных для статистической обработки результатов доклинических исследований методов статистического анализа. Проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях (1997), а также с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Работа одобрена Локальным Этическим Комитетом: протокол № 4 от 18.04.2018г.

*Положения, выносимые на защиту*

1. В ряду новых 8-замещенных производных тиетанилксантина выявлены соединения, проявляющие антидепрессивное, анксиолитическое, ноотропное и седативное действие, что обосновывает перспективы поиска соединений с психотропным действием в данном химическом ряду.
2. Характер психотропного действия зависит от радикала в С<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина. Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в С<sup>8</sup> – положении атом брома (Ф-30), остаток циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропокси группу (Ф-185), проявляют противотревожное действие; остаток морфолина (Ф-34) и бензиламина (Ф-61) – ноотропное; остаток пропокси группы – седативное действие (Ф-186). Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в С<sup>8</sup> – положении остаток тиацетогидразида (М-20, 4.112), а также диоксоетиетановым циклом, содержащий остаток бензиламина, проявляют выраженное антидепрессивное действие.
3. Соединения 3-метил-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) относятся к классу малотоксичных соединений и при однократном введении в широком диапазоне доз проявляют антидепрессивную активность.
4. 8-замещенные производные тиетанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 оказывают антидепрессивное действие при длительном введении в минимальных эффективных дозах. По антидепрессивной активности исследуемые соединения не уступают препарату сравнения флуоксетину.
5. Соединение М-20 дозозависимо влияет на нейромедиаторные системы головного мозга: в дозе 0,97 мг/кг усиливает адренергическую и угнетает ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, в дозе 12 мг/кг также оказывает стимулирующее влияние на серотонинергическую нейротрансмиссию.
6. Соединение М-20 на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием, повышает активное и подавляет пассивное

оборонительное поведение у животных интродеров, стимулирует исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая, таким образом, проявления стресс-реакции.

### ***Степень достоверности и апробация работы***

Достоверность результатов, основных положений, выводов и рекомендаций, вошедших в диссертацию, обеспечиваются достаточным количеством животных, использованием валидированных методов поиска фармакологически активных веществ и современных методов статистической обработки.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на 77-ой Российской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ (Уфа, 2012), Всероссийской молодежной конференции «Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов» (Уфа, 2012), IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012), 78-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 65-летию студенческого научного общества БГМУ и 45-летию совета молодых ученых БГМУ (Уфа, 2013), V Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств» (Волгоград, 2013), 79-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2014), X международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015), Международной научно-практической конференции «Инновационные достижения в современной фармации и медицине», инициированной в рамках празднования 25-летия независимости Казахстана (Шымкент, 2016), 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным

участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016), Международной научно-практической конференции «Роль образования и науки в развитии российского общества» (Москва, 2017), Международной научно-практической конференции «Фармацевтическое образование, современные аспекты науки и практики» (Уфа, 2018).

### ***Личное участие автора***

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Все экспериментальные этапы проведенного диссертационного исследования выполнены непосредственно при личном участии автора. Автором выполнены сбор и статистическая обработка первичных данных, обобщение результатов исследования, формулировка выводов и оформление рукописи. Автор принимал участие в планировании экспериментальной части исследования, формулировании цели и задач, подготовке публикаций по теме диссертации.

### ***Публикации***

По материалам диссертации опубликовано 36 работ, из них - 11 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 3 - в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и получен 1 патент на изобретение.

### ***Объем и структура диссертации***

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, 4-х глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 29 рисунками и содержит 18 таблиц. Библиографический список включает 110 отечественных и 128 зарубежных источника литературы.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Распространенность психических заболеваний

В настоящее время отмечается стойкий рост психических заболеваний (Морев М.В., 2014; Решетников М.М., 2015). Распространенность тревожных расстройств составляет 6,5% (ДИ 95% 4.7-9.1), депрессивного расстройства - 2,6% (ДИ 95% 1.7-3.9), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью - 3,4% (ДИ 95% 2.6-4.5) и разрушительного расстройства - 5,7% (ДИ 95% 4.0-8.1) населения земли (Polanczyk G.V., Salum G.A., Sugaya L.S. et al., 2015).

По данным ЮНЕСКО в большинстве европейских стран пациенты с психическими расстройствами занимают коек больше, чем больные раком, туберкулезом и сердечно-сосудистыми заболеваниями вместе взятые (Решетников М.М., 2015).

По результатам исследований других авторов психические расстройства занимают 4,7%, где 40% приходится на депрессии и 14,6% - на тревожные расстройства (Головачева В.А., Парфенов В.А., 2015).

По данным ВОЗ за 2015 год распространенность депрессивных расстройств в Российской Федерации составляла 5,5%, а тревожных – 3,1% (Вазагаева Т.И., Федорова А.И., 2017). Среди европейских стран первое место по распространенности депрессии занимает Венгрия (10,5%). Россия занимает промежуточное положение между Данией, Норвегией (6%) и Финляндией (5%). Самый низкий уровень депрессии был зарегистрирован в Чехии (3%) (Юрасова Е.Ю., 2018).

По РФ за последние 11 лет контингент больных с психическими расстройствами увеличился на 4,3 % (с 277,6 до 289,4 на 10 тыс. человек населения) (Румянцева Г.М., 2001; Румянцева Г.М., Муравьев А.И., Левина Т.М., Сидорюк О.В., 2013). Наиболее распространенными формами психопатологии являются депрессивные и тревожные расстройства.

Во всем мире суицид занимает 14-е место по причине смертности населения, и по прогнозам ВОЗ к 2030 г. он займет 12-ю позицию (Lu D., Fall K., Sparén P. et al., 2013; Orsolini L., Valchera A., Vecchiotti R. et al., 2016).

На практике часто встречаются сочетанные психические расстройства. Депрессия нередко встречается при шизофрении. Исследования в 24 странах США, Канады, Европы и Австралии показали, что у 1/3 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством отмечалась ярко выраженная депрессивная симптоматика (Bartels S., Drake R.E., 1988; Zisook S., McAdams L.A., Kuck J. et al., 1999; Schennach-Wolff R., Obermeier M., Seemuller F. et al., 2011; Siris S.G., 2000; Siris S.G., Addington D., Azorin J.M. et al., 2001; Addington D.D., Azorin J.M., Fallon I.R.H. et al., 2002; Kasckov J.W., Zisook S., 2008; Шишкова В., Осыченко М., 2011; Kasckow J., Fellows I., Golshan Sh. et al., 2010).

В ряде работ показано, что в 22-80% случаях депрессивные расстройства развиваются в период обострения шизофрении и снижаются до 4-25% при стабилизации состояния (House A., Bostock J., Cooper J., 1987; Мазо Г.Э. 2005; Калинин В.В., 2009; Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. и др., 2013; Harvey R.C., James A.C., Shields G.E., 2016).

Высокая распространенность психических расстройств отмечена у пожилых. У людей в возрасте 65-84 лет психические расстройства встречаются у каждого четвертого (Штернберг Э.Я., 1977; Baynes D., Mulholland C., Cooper S.J. et al., 2000; Visser P.J., Verhey F.R., Ponds R.W., 2000; Калинин В.В., 2009; В.Н. Краснов, Т.В. Довженко, А.Е. Бобров, Е.Г. Старостина, 2013).

Как показывают данные клинических наблюдений, тревожно-депрессивные расстройства возникают на фоне когнитивного дефицита. Отмечено, что и аффективные нарушения, и когнитивный дефицит могут быть ранним проявлением дементного заболевания, как сосудистой, так и дегенеративной природы (Полищук Ю.И., Летникова З.В., Гурвич В.Б., Котова З.Ф., 2008; Левин О.С., 2010; Kales H.C., Maixner D.F., Mellow A.M., 2005; Kivipelto M., Ngandu T., Laatikainen T. et al., 2006; Korczyn A.D., Halperin I., 2009). При этом, результаты исследования, показывают, что когнитивные нарушения связаны больше с

депрессивной, а не с тревожной симптоматикой (Чуркин А.А., 1997; Thomas P., Hazif T.C., Billon R. et al., 2009; Moretti R., Vernobich E., Esposito F. et al., 2011).

Исследователи многих стран отмечают существование связи между депрессией в молодом и среднем возрасте и развитием когнитивных нарушений в пожилом. Общеизвестно, что депрессия сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, на фоне которой быстрыми темпами развивается дегенеративный процесс, что выражается в дефиците внимания, памяти, психомоторной заторможенности, нарушении зрительной функции (Вертоградова О.П., Войцех В.Ф., Краснов В.Н. и др., 1986; Михайлова Е.С., 2005; Яхно Н.Н., Захаров В.В., 2002; Austin M.P., Mitchel P., Goodwin G.M. et al., 2001; Farrin L., Hull L., Unwin C. et al., 2003; Hickie I., Naismith S., Ward P.B. et al., 2005; Gualtieri C.T., Johnson L.G., Benedict K.B., 2006).

Кроме того, общий нейропсихологический дефицит при депрессии ведет к социальной и семейной дезадаптации больных [Rinck M., Becker E., 2003; Rapaport M.H., Clary C., Fayyad R. et al., 2005; Naismith S.L., Longley W.A., Scott E.M., 2007; Mackinnon N., Colman I., 2016).

D.E. Ford и D.B. Kamerow (Ford D. E., Kamerow D. B., 1989) первыми продемонстрировали, что у индивидов, жалующихся на бессонницу, отмечается более высокий риск развития нового эпизода депрессии. W.W. Eaton и соавт. (Clarke D.E., Goodwin R.D., Messias E.L., Eaton W.W., 2008) установили, что нарушения сна сопровождают 47 % новых случаев тяжелой депрессии, возникающих в следующем году, и служат более достоверным предиктором резко выраженной депрессии, чем суицидальные мысли.

Ряд авторов [Kasckow J., Fellows I., Golshan Sh. et al., 2010] показали, что до появления собственно аффективных нарушений могут выявляться нарушения сна, а в случае маскированных состояний они бывают единственными симптомами депрессии. По данным эпидемиологических исследований, от 50 до 90 % больных депрессией жалуются на неудовлетворительное качество сна [Головачева В.А., Парфенов В.А., 2015).



В России также отмечается высокий уровень психических заболеваний в детско-подростковом и юношеском возрасте, который составляет 3,0-3,5 % населения. Однако, эта величина не совсем адекватна, так как за специализированной психиатрической помощью обращается лишь малая доля населения (Макушкин Е.В., 2004; Макушкин Е.В., Голдобина О.А., Шалимов В.Ф., 2008; Макушкин Е.В., Чуркин А.А., Творогова Н.А., Пронина Л.А., 2010; Макушкин Е.В., Демчева Н.К., Творогова Н.А., 2013; Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Бачило Е.В., Исмаилова А.С., 2015; Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., 2016).

Эпидемиологические исследования показывают, что общая и первичная заболеваемость детского и подросткового населения психическими расстройствами превышает аналогичные показатели заболеваемости у взрослого населения. Так, общая заболеваемость у детей превышает таковую у взрослых на 8,84-18,52%, у подростков - на 28,75-38,76% в зависимости от рассматриваемого года (Макушкин Е.В., 2004; Макушкин Е.В., Голдобина О.А., Шалимов В.Ф., 2008; Кислицина О.А., 2009; Кислицина О.А., 2009; Баранов А.А., Кучма В.Р., Милушкина О.Ю. и др., 2012).

В РФ около 20 % детей в возрасте до 16 лет проживают в условиях бедности (Исаев Д.Н., 2003). В работе (Saving lives: our healthier nation, 1999) доказано, что дети из неблагополучных семей страдают психическими расстройствами в 3 раза чаще, чем дети из более благополучных.

По данным официальной статистики, в 2012 г. число подростков в возрасте 15–17 лет с психическими и поведенческими расстройствами, составило 279 000 человек. За последнее десятилетие среди подростков общая заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами увеличилась на 11,3% (Макушкин Е.В., 2004; Левина И.Л., Захаренков В.В., 2013; Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. и др., 2014; Кулакова Е.В., Богомолова Е.С., Бадеева Т.В., Кузмичев Ю.Г., 2015; Девляшова О.Ф., Пелих Е.В., Дьяченко Т.С. и др., 2016).

У 80 % детей, страдающих большой депрессией, матери страдают униполярной депрессией или биполярным расстройством (Gordon D., Burge D., Hammen C. et al., 1989; Downey G., Coyne J.C., 1990).

В России остро стоит проблема с уровнем подросткового суицида - самым высоким в Европе. Самоубийства являются основной причиной подростковой смертности, которые, по данным 2012 г., определяют около 1/4 причин (24,3%). Эпидемиологические данные отмечают рост данного явления. В 2009 г. в стране было зарегистрировано 260 подростковых суицидов, а в 2012 г. — уже 487 случаев вследствие преднамеренных самоповреждений (Баранов А.А., Ильин А.Г., 2011; Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., 2014; Положий Б.С., 2018).

Психические расстройства с суицидальными мыслями часто встречаются у женщин в послеродовом периоде. Примерно 10-15% родивших женщин испытывают депрессивный эпизод. До сегодняшнего дня суицид остается одним из наиболее распространенных ведущих причин материнской смертности в течение 1 года после родов (Cumming E.M., Davies P.T., 1994; Kim J.J., La Porte L.M., Saleh M.P. et al., 2015). В работе Siris S.G (Siris S.G., Addington D., Azorin J.M. et al., 2001) 3,8% беременных женщин сообщили о суицидальных намерениях. Данная ситуация требует сотрудничества между гинекологами, педиатрами и специалистами в области психического здоровья и тщательной оценки психического здоровья беременных и кормящих матерей, что позволит снизить частоту поздних случаев материнской смертности (Orsolini L., Valchera A., Vecchiotti R. et al., 2016).

Достаточно значительная часть пациентов (24-64%) с соматическими заболеваниями имеет сопутствующие психические расстройства. Среди них наиболее распространены непсихотические тревожно-депрессивные, легкие когнитивные расстройства и патологическая зависимость (В.Н. Краснов, Т.В. Довженко, А.Е. Бобров, Е.Г. Старостина, 2013; Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U., 2000).

Так, у большинства больных сахарным диабетом выявляются психические расстройства, причем при СД2 – значительно чаще (87,9%), при СД1 – 57,4%. (Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Володина М.Н., Малахова Т.С., 2014).

Доля депрессивных расстройств при СД 1 и СД 2 составляет 27% и 42,5%, тревожных – 35% и 60% соответственно. Структура психической патологии при разных типах сахарного диабета (СД) оказалась существенно различной: при СД 1 типа статистически значимо чаще, чем при СД 2 типа, отмечается приступообразная тревога (фобии). А при СД2 типа отмечается постоянная тревога (генерализованная тревога, органическое тревожное расстройство и субсиндромальная тревога) и монополярные длительные депрессии (Петрова М.М., Прокопенко С.В., Пронина Е.А., 2008; Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Володина М.Н., Малахова Т.С., 2014)

Частым сопутствующим заболеванием при СД2 является умеренное снижение когнитивных функций, которое встречается у 70-80% пациентов, т.е. в 3 раза чаще, чем в общей популяции пожилых (Зуева И.Б., 2013; Петрова М.М., Прокопенко С.В., Пронина Е.А., 2008; Шишкова В., Осыченко М., 2011; Сосина В.Б., 2010; Товажнянская Е.Л., 2012).

По данным зарубежных авторов, наличие диагноза СД2 в 2 раза повышает риск развития болезни Альцгеймера с более ранним началом по сравнению со сверстниками, не страдающими СД2 (Bla'zquez E., 2014).

У людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, наиболее часто распространены угнетенное настроение и повышенная тревожность. В то же время, люди с серьезными психическими заболеваниями имеют высокий риск заражения ВИЧ-инфекцией, чем их сверстники без психических расстройств (Wright N., Akhtar A., Tosh G.E., Clifton A.V., 2016).

Данные исследований в области психиатрии сообщают о тесной связи между респираторными заболеваниями, в частности бронхиальной астмы, и суицидальными мыслями. Было показано, что связь между бронхиальной астмой и склонностью к суицидам связана с курением и никотиновой зависимостью

(Миронова Н.В., Нарышкина С.В., 2015; Clarke D.E., Goodwin R.D., Messias E.L., Eaton W.W., 2008).

Среди онкологических пациентов депрессивные и тревожные расстройства являются наиболее распространенными психическими расстройствами (Куприянова И.Е., Тузиков С.А., Гураль Е.С., 2014; Costa G., Salamero M., Gil F., 2007; Jadoon N.A., Munir W., Shahzad M.A., Choudhry Z.S., 2010; Cheng L., 2017).

Приблизительно у каждого четвертого онкологического больного выявляется психическое расстройство. Тревожными расстройствами страдает 7,6% пациентов с поздними стадиями рака. При обследовании 94% пациентов больных раком наблюдалось чувство усталости (78%), тревоги (77%), депрессии (59%) и нарушение сна (55%). Чувство страха испытывают от 22% до 99% выживших (Chochinov H.M., Wilson K.G., Enns M. et al., 1995; Ashbury F.D., Findlay H., Reynolds B., McKerracher K.A., 1998).

Пациенты с онкологическими заболеваниями имеют наиболее высокий суицидальный риск (Seale C., Addington H.J., 1994; Brown S.A., Inaba R.K., Gillin J.C. et al., 1995; Lu D., Fall K., Sparén P. et al., 2013).

Общие психические расстройства распространены у больных глаукомой. Среди больных глаукомой у 23,2% пациентов наблюдались психические расстройства (Bedasso K., Bedaso A., Feyera F. et al., 2016).

У кардиологических больных часто встречается депрессия. Так, результаты национальной мультицентровой программы «Пульс», проведенной в 46 регионах России, показывают, что среди пациентов с ССЗ чаще встречаются депрессии легкой (40%) или средней степени (60%) тяжести. Пациенты – в основном, работающие женщины с высшим образованием в возрасте старше 50 лет, состоящие в браке (Оганов Р.В., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др., 2004; Медведев В.Э., Фролова В.И., Кардашян Р.А., 2015; Медведев В.Э., 2016)

Причиной распространения психических расстройств могут быть и радиационные аварии (Румянцева Г.М., 2001; Румянцева Г.М., Муравьев А.И., Левина Т.М., Сидорюк О.В., 2013).

Проведенный обзор литературы позволяет сделать заключение о том, что психические заболевания распространены по всему миру, количество их растет, наиболее важное социальное значение имеют тревожно-депрессивные расстройства, нередко приводящие к суициду или инвалидизации, что требует наличия высокоэффективных и безопасных психотропных средств с антидепрессивным действием.

## **1.2 Психотропные средства с антидепрессивным действием**

Психофармакотерапевтические средства играют важную роль при оказании психиатрической помощи. Потребность в психотропных препаратах диктуется прежде всего ростом психических заболеваний (Прибытков А.А., Еричев А.Н., Коцюбинский А.П., Юркова И.О., 2014).

Среди психических заболеваний лидирующее положение занимают депрессии, в связи с чем поиск и создание новых антидепрессантов является актуальным вопросом (Depression and Other Common Mental Disorders, 2017).

История антидепрессантов началась в 50-х годах XX века с открытия у ипрониазида, препарата для лечения туберкулеза, способности повышать настроение и улучшать эмоциональный фон. По химической структуре он представляет собой гидразид изоникотиновой кислоты. Это был первый неселективный ингибитор моноаминооксидазы (МАО). Затем были созданы антидепрессанты, влияющие на обмен моноаминов, и рецепторного действия. Антидепрессанты классифицируют по нескольким признакам. Однако на сегодняшний день наиболее распространенным является классификация по механизму действия (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

### **1. Трициклические антидепрессанты**

К этой группе антидепрессантов относятся amitriptyline, imipramine, clomipramine, desipramine, pipothefine, trimipramine. Основной молекул этих соединений является трициклическая структура, что обуславливает сходство их фармакологических и клинических проявлений. Механизм действия связан с угнетением обратного захвата норадреналина и серотонина путем

взаимодействия с имипраминовыми рецепторами на пресинаптической мембране серотонинергических нейронов. Имипраминовый рецептор представляет собой трансмембранный белок-переносчик серотонина. Предполагается, что естественными лигандами этих рецепторов являются серотонин и соединения из группы пиримидинов (тимидин, уридин), способные вытеснять имипрамин из специфических связывающих участков (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

Кроме антидепрессивного действия, имипрамин оказывает психоэнергизирующее, а amitриптилин – психоседативное действие. Типичный трициклический антидепрессант пипофезин лишен холинолитической активности (Михайлов Б. В., 2014).

Антидепрессанты назначают не только для лечения депрессий, а также других психических заболеваний - шизофрении и тревожных расстройств (Мосолов С.Н., Алфимов П.В., 2015; Dussias P., Kalali A.H., Citronme L., 2001; Mulholland C., Lynch G., King D.J. et al., 2003; Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G., 2003; Mikalleg J., Fakra E., Blin O., 2006; Zisook S., Kasckov J.W., Lanouette N.M. et al., 2010; Singh S.P., Singh V., Kar N., Chan K., 2010; Rush A.J., Trivedi M.H., Stewart J.W. et al., 2011; Terevnikov V., Stenberg J.H., Tiuhonen J. et al., 2011).

Трициклические антидепрессанты нашли применение при терапии хронических болевых синдромов. В клинических рекомендациях антидепрессанты отнесены к препаратам выбора при терапии фибромиалгии (Прибытков А.А., Еричев А.Н., Коцюбинский А.П., Юркова И.О., 2014; Воробьева О.В., 2013; Воробьева О.В., 2013; Воробьева О.В., 2014; Данилов Д.С., 2015; Häuser W., Bernardy K., Uceyler N., Sommer C., 2009; Häuser W., Thieme K., Turk D.C., 2010; Choy E., Marshall D., Gabriel Z.L. et al., 2011; Moore R.A., Derry S., Aldington D. et al., 2012; Häuser W., Wolfe F., Tölle T. et al., 2012).

Наиболее выраженный обезболивающий эффект отмечен у трициклических антидепрессантов, наименее – ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина,

ингибиторов MAO (Turkington D., Grant J.B., Ferrier I.N. et al., 2002; Tort S., Urrutia G., Nishishinya M.B., Walitt B., 2012; W. Häuser, G. Urrutia, S. Tort, 2013).

Трициклические антидепрессанты являются наиболее изученными препаратами, облегчающими нейропатическую боль. В ходе нескольких исследований было установлено, что прием трициклических антидепрессантов уменьшает нейропатическую боль до 50% (Sada H., Egashira N., Ushio S. et al., 2012).

В клинических испытаниях было показано, что анальгетическая активность трициклических антидепрессантов выше, чем СИОЗС. Так, при диабетической полинейропатии ТЦА способствовали регрессу боли более эффективно, чем пароксетин, а флуоксетин вовсе не оказывал анальгезирующего действия (Саковец Т.Г., 2015; Marks D.M., Shah M.J., Patkar A.A. et al., 2009).

Трициклическую структуру имеет антидепрессант тианептин, механизм действия которого кардинально отличается от классических трициклических антидепрессантов. Антидепрессивный эффект связан с повышением обратного нейронального захвата серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа. Он повышает спонтанную активность пирамидальных клеток и увеличивает скорость их восстановления после функционального подавления. Занимает промежуточное положение между седативными и стимулирующими антидепрессантами (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

Тианептин оказался наиболее эффективным антидепрессантом при терапии «постабстинентного синдрома» или «синдрома ангедонии» у больных опийной наркоманией. Препарат позитивно влияет на внимание, память и мышление. Кроме того, тианептин не оказывает стимулирующего действия на ЦНС и не нарушает сон. Помимо тианептина, положительный результат показали дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам и тразодон (Ли А.В., 2016).

Главным недостатком «классических антидепрессантов» является их широкий нейрхимический профиль: кроме блокады обратного захвата моноаминов, они способны блокировать центральные и периферические М-холинорецепторы, адрено- и гистаминовые рецепторы. Это свойство и лежит в

основе их нежелательных эффектов: седативный эффект, ортостатическая гипотензия, аритмогенное действие, кардиотоксичность, сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации и задержка мочеиспускания (Михайлов Б.В., 2014).

2. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) были открыты в 50-х годах прошлого века и положили начало истории антидепрессантов.

В клинике используются селективные (моклобемид, инказан, бефол, пиразидол) и неселективные (ниаламид) ингибиторы МАО. Большинство антидепрессантов данной группы объединяет наличие в их химической структуре гидразидной или гидразинной группировки, с наличием которых связана их способность блокировать фермент МАО. Наиболее перспективными из этой группы антидепрессантов являются моклобемид и бефол, у которых проявляется минимум нежелательных реакций (Михайлов Б.В., 2014).

К селективным ингибиторам МАО типа А также относится четырехциклический антидепрессант – пиразидол. При этом он также блокирует обратный захват нораденалина и других моноаминов.

Наиболее выраженным побочным эффектом этой группы антидепрессантов является «сырный криз», беспокойство, головная боль и гипотония (Михайлова Е.С., 2005).

3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Представители – флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, кломипрамин, тразодон. По химической структуре они являются моно- и бициклическими соединениями. Из этой группы наиболее широко изучен и применяется флуоксетин. Механизм их антидепрессивного действия заключается в способности взаимодействовать с пресинаптическими рецепторами серотонина и ингибировать его обратный нейрональный захват. Препараты группы СИОЗС кроме антидепрессивного, проявляют анксиолитический эффект, что дает возможность назначать их при тревожно-депрессивных расстройствах, панических атаках и фобических синдромах (Михайлов Б. В., 2014).



В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании была показана хорошая переносимость ингибиторов обратного захвата серотонина при панических расстройствах (Bighelli I., Trespidi C., Castellazzi M. et al., 2016).

В метаанализах показан значительный эффект трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов захвата серотонина при синдроме раздраженной кишки (Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al., 2009; Sainsbury A., Ford A.C., 2011; Trinkley K.E., Nahata M.C., 2011).

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была установлена эффективность селективного ингибитора захвата серотонина эсциталопрама в лечении алкоголизма в сочетании с депрессией. В основной группе желание употреблять алкоголь достоверно снижалось на 5-13-й неделе исследования, а в контрольной группе – статистически незначимо. Также было отмечено снижение тревоги (Сиволап Ю.П., 2012).

Для флувоксамина была показана высокая эффективность при лечении психогенного кожного зуда. При курсовом лечении отмечалась положительная динамика течения заболевания: выравнивался фон настроения, снижалась интенсивность или отмечалось полное исчезновение кожного зуда (Атаян Н.К., Марилов В.В., Артемьева М.С., 2014).

При применении данной группы антидепрессантов возможно развитие серотонинового синдрома, ажитации, тревоги и нарушений сна (Михайлов Б.В., 2014).

#### 4. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран).

По химической структуре являются моноциклическими соединениями. Механизм действия связан с селективным блокированием обратного захвата норадреналина и серотонина. Особенностью данной группы антидепрессантов является десенситизация бета-адренорецепторов, что способствует ускорению появления лечебного эффекта (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

СИОЗС и СИОЗСН являются препаратами первого выбора для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР), независимо от наличия или отсутствия коморбидной депрессии. Данные, полученные на основании нескольких рандомизированных клинических исследований (ГТР), показывают доказанную эффективность сертралина, эсциталопрама, венлафаксина, дулоксетина и пароксетина. Анксиолитический эффект данных препаратов развивается в течение 2-8 недель. При неэффективности СИОЗС, применяют СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин). Однако, и те, и другие могут вызвать временное обострение тревоги. Эффективность СИОЗС развивается постепенно и может прогрессивно увеличиваться через 8-12 недель терапии (Cassano G.V., Baldini Rossi N., Pini S., 2002). Кроме этого, СИОЗС не теряют своей эффективности и при длительном применении (Воробьева О.В., 2013).

Из селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин и дулоксетин продемонстрировали высокую эффективность в терапии нейропатической боли при диабетической полинейропатии. Полученные результаты показывают, что СИОЗСН являются достойной заменой ТЦА (Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J., 2014).

Из побочных эффектов отмечают тревога, тахикардия и гиперседация (Быков Ю.Н., Борисов А.С., 2015; Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Юматова П.Е., 2015).

#### 5. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетин, мапротилин, доксефин).

По химической структуре ребоксетин является производным морфолина, мапротилин – четырехциклическим и доксефин – трициклическим соединением.

Мапротилин и доксефин наряду с антидепрессивным оказывают также анксиолитическое и седативное действие (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

Характерной особенностью ребоксетина является выраженное стимулирующее действие при отсутствии или слабой выраженности седативного действия (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в группе пациентов, получавших ребоксетин в виде монотерапии или в комбинации с десмопрессином, было отмечено достоверное снижение ночного недержания мочи. Полученные результаты позволяют считать, что ребоксетин является достойной альтернативой имипрамину (Lundmark E., Stenberg A., Hagglof B., Neveus T., 2016).

Из побочных эффектов у ребоксетина отмечаются бессонница, головокружение, сухость во рту, затруднение мочеиспускания, запор, повышенное потоотделение и тахикардия (Михайлов Б.В., 2014).

6. Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия («атипичные») – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты.

Миансерин и мirtазапин представляют собой четырехциклические соединения. Они блокируют  $\alpha_2$ –адренорецепторы на пресинаптической мембране адрено- и серотонинергических нейронов, что ведет к усилению нейротрансмиссии. Кроме того, миансерин и мirtазапин угнетают постсинаптические  $5\text{-HT}_2$ –, а мirtазапин – также  $5\text{-HT}_3$ –серотониновые рецепторы. Они взаимодействуют непосредственно с рецепторами норадреналина и серотонина, не влияя на концентрацию этих медиаторов.

Кроме антидепрессивного, препаратам этой группы характерны анксиолитический и снотворный эффекты. Поэтому они наиболее эффективны при тревожной депрессии (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

Побочные эффекты проявляются в виде ортостатической гипотензии, сильного седативного действия, повышения аппетита и массы тела (Михайлов Б.В., 2014).

7. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина. Единственным представителем этой группы антидепрессантов является амфебутамон (бупропион). По химической структуре является моноциклическим соединением. Его особенностью является малая вероятность инверсии фазы в

манию или гипомани. Является первым неникотиновым средством для лечения табачной зависимости (Papakostas G.I., 2006).

Нежелательные лекарственные реакции проявляются в виде ортостатической гипертензии, усиления галлюцинаторно-бредовой симптоматики и тахикардии (Михайлов Б.В., 2014).

Работы отечественных и зарубежных фармакологов показывают, что соединения с антидепрессивной активностью, выявляются среди производных самых разных классов химических соединений.

Так, выраженное антидепрессивное действие было обнаружено у нового производного аденина - 9-[2-(4-изопропилфенокс) этил]аденина. Путем нейрофармакологического и *in silico* анализа было установлено, что механизм антидепрессивного действия связан со стимуляцией дофамин- и серотонинергической нейротрансмиссии посредством антагонистического взаимодействия с глутаматными NMDA-рецепторами (Ковалев Д.Г., Васильев П.М., Озеров А.А., 2015; Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С. и др., 2015).

Среди новых производных аминоурацила выделены соединения, проявляющие выраженную антидепрессивную активность. Нейрофармакологический анализ нового производного 5-аминоурацила показал, что механизм действия его связан с позитивным влиянием на серотонин- и дофаминергическую нейротрансмиссию (Ковалев Д.Г., 2011).

Также высокую антидепрессивную активность продемонстрировали производные 4-оксопиримидина и амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты (Манвелян Э.А., Сыса В.Ю., Манвелян М.М., 2015).

Антидепрессивная активность была обнаружена у 3Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-3-онов, которые по своей активности превосходили эффект amitриптилина (Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Посева В.И. и др., 2013).

Среди новых ацетанилидных производных хиназолина обнаружены соединения, проявляющие антидепрессивные и анксиолитические свойства и, поэтому, являющиеся перспективными соединениями для дальнейшего изучения (Тюренок И.Н., А.А. Озеров, Е.А. Солодунова и др., 2013).

Путем компьютерного моделирования в ряду фосфорилированных производных карбороновых кислот обнаружены соединения, проявляющие антидепрессивные свойства, которые затем подтверждены экспериментально (Шиловская Е.В., Семина И.И., Тарасова Р.И. и др., 2013).

Среди 3-замещенных аминотетрагидрохинолин-4-она было выделено соединение, сочетающее в себе антидепрессивное и антиамнестическое действие. Нейрохимические методы анализа показали, что данное соединение снижает содержание серотонина в головном мозге (Штрыголь С.Ю., Зубков В.А., Подольский И.Н., Грищенко И.С., 2012).

Учитывая роль естественных биологически активных веществ в патогенезе психических расстройств, поиск и создание психотропных веществ на основе нейромедиаторов центральной нервной системы более целесообразен и рационален.

Так, среди производных глутаминовой кислоты, выявлено соединение с антидепрессивной активностью. При этом оно проявляло анксиолитическое, ноотропное, активирующее и антиагрессивное действие. Нейрофармакологический и нейрохимический анализы показали, что механизм действия связан со стимуляцией дофаминергической, серотонинергической и адренергической нейротрансмиссии без прямого взаимодействия с D<sub>2</sub>- и 5HT<sub>2</sub>-рецепторами, глутаматными NMDA-рецепторами, ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами. Однако при хроническом системном введении данного соединения было отмечено увеличение плотности ГАМК<sub>A</sub> – рецепторов в префронтальной коре головного мозга (Тюренков И.Н., Багметова В.В., Чернышева Ю.В. и др., 2012; Багметова В.В., Чернышева Ю.В., 2013; Багметова В.В., Чернышева Ю.В., Меркушенкова О.В. и др., 2013; Тюренков И.Н., Багметова В.В., Робертус А.И., 2015).

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является членом семейства нейротрофинов, группы структурно гомологичных полипептидных ростовых факторов. К настоящему времени накоплен достаточный объем результатов, свидетельствующих о роли дефицита BDNF в патогенезе депрессии. Было

показано, что содержание BDNF в крови у больных депрессией было снижено и возвращалось в норму после лечения антидепрессантами. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова был создан первый низкомолекулярный миметик BDNF, у которого был выявлен антидепрессивный эффект. При этом миметик BDNF увеличивал экспрессию генов серотониновых 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов и повышал функциональную активность последних (Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А. и др., 2013; Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Поварнина П.Ю. и др., 2017).

В ряду производных 2'-гидрокси-4'-изопренилоксихалкона были обнаружены соединения, проявляющие антидепрессивное действие. Дальнейшие исследования показали, что фармакологический эффект обусловлен активацией серотонинергической и норадренергической систем (Guan L.P., Zhao D.H., Chang Y. et al., 2013; Xie C., Peng Z., Zhao S.L. et al., 2014).

Производные пиперазина в тесте принудительного плавания и подвешивания за хвост показали высокую антидепрессивную активность и оказались довольно перспективной группой соединений. Как выяснилось, механизм антидепрессивного действия предопределяет природа заместителей в различных положениях в структуре пиперазина. В ряду новых производных N-(2-метоксифенил) пиперазина был выделен гидрохлорид 1 - [(2-хлор-6-метилфенокси) этоксиэтил]-4-(2-метоксифенил) пиперазин с антидепрессивной активностью. По результатам нейрохимического анализа было установлено, что антидепрессивный эффект реализуется путем сродства к 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>7</sub> серотониновым рецепторам (Waszkielewicz A.M., Pytka K., Rapacz A. et al., 2015). У арилпиперазинов, содержащих новые фрагменты 8-алкоксипурина-2,6-диона и 2,6,8-триона антидепрессивная активность была связана с высокой селективностью к 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновым рецепторам и  $\alpha$ 1-адренорецепторам (Zygmunt M., Sara J., Chłóń-Rzepa G. et al., 2014).

Среди производных пиперазина, связанных с ксантоновым кольцом, были выделены два активных соединения - 6-метокси-2-[4-(2-метоксифенил) пиперазин-1-ил]-9H-ксантен-9-он (НВК-11) и 3-хлоро-5-{[4-(2-

гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метил}-9H-ксантен-9-он (НВК-6), антидепрессивный эффект которых опосредуется через активацию серотонинергической системы, а именно 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A/C</sub> -серотониновых рецепторов (Pytka K., Partyka A., Jastrzębska-Więsek M. et al., 2015; Pytka K., Rapacz A., Zygmunt M. et al., 2015; Pytka K., Kazek G., Siwek A., 2016).

У производных фенилпиперазина, содержащих фрагмент пирролидин-2-он, было обнаружено антидепрессивное действие, превышающее эффект классических антидепрессантов, как имипрамин и миансерин. Дальнейшие испытания показали, что фармакологический эффект обусловлен связыванием с 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2</sub> -серотониновыми рецепторами (Sara J., Filipek B., Kulig K., Malawska B., 2011).

Среди производных 9-алкокси-7H-фуоро [3,2-g] -хромен-7-онов были выделены соединения с антидепрессивной активностью. Результаты нейрхимических испытаний показали, что механизм действия связан с влиянием на серотонинергическую трансмиссию (Deng X.Q., Wei C.X., Song M.X., Quan Z.S., 2010).

В качестве потенциальных антидепрессантов металл-органические соединения также представляют интерес. Эбселен-[2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3 (2H) -он] - селено-органическое соединение, которое оказало на грызунов антидепрессивное действие. Исследования показали, что эффект связан со взаимодействием с норадренергической, серотонинергической и дофаминергической системами (Posser T., Kaster M.P., Baraúna S.C. et al., 2009; Jesse C.R., Wilhelm E.A., Bortolatto C.F., Nogueira C.W., 2010).

В ряду аминозамещенных производных 3-фенилкумарина были синтезированы и обнаружены соединения - потенциальные антидепрессанты, механизм действия которых еще изучается (Sashidhara K.V., Rao K.B., Singh S. et al., 2014).

Среди антагонистов нейрокининовых NK<sub>1</sub> рецепторов была выявлена антидепрессивная активность. Их действие было связано с блокадой 5-HT<sub>1A</sub> серотониновых рецепторов в дорсальных ядрах шва и α<sub>2</sub>-ауторецепторов в

голубом пятне, что способствовало активации моноаминергической трансмиссии (B.P. Guiard B.P., L. Lanfumey L., A.M. Gardier A.M., 2006).

Как показывают результаты приведенных исследований, поиск и создание соединений с антидепрессивной активностью стремительно развивается и открывает серьезные перспективы для будущего психофармакологии.

### **1.3 Психотропная активность производных ксантина**

Природными соединениями, в основе которого лежит ядро ксантина, являются алкалоиды кофеин, теобромин и теофиллин. Кофеин (1,3,7-триметилксантин) был впервые открыт и назван «кофеином» в 1819 году немецким химиком Фердинандом Рунге (Nieber K., 2017).

В медицинской практике кофеин применяется как психостимулирующее, противомигренозное, аналептическое и кардиотоническое средство. Кофеин повышает физическую и умственную работоспособность. В нейрхимическом аспекте возбуждающего действия, играет роль его способность блокировать аденозиновые рецепторы, при возбуждении которых аденозином, возникает чувство усталости и сонливости. При длительном применении кофеина наблюдается увеличение плотности аденозиновых рецепторов, вследствие чего снижается стимулирующий эффект кофеина. При внезапном прекращении введения кофеина, аденозин занимает все аденозиновые рецепторы, что приводит к торможению с явлениями утомления, сонливости и депрессии (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009]. В работе (Pohanka M., 2015) приводятся также данные о способности кофеина улучшать когнитивные функции при некоторых нейродегенеративных расстройствах.

Поэтому исследователей привлекает целенаправленный синтез соединений на основе ядра ксантина и изучение их биологической активности. На сегодняшний день синтезировано огромное количество производных ксантина, проявляющих широкий диапазон фармакологической активности.

Весьма привлекательной представляется информация о широком спектре психотропной активности новых производных ксантина. В работе (Zagórska A., S.



Jurczyk, Pawłowski M. et al., 2009) пурины, связанные с пиперазиновым циклом, проявляли антидепрессивную, сравнимую с имипрамином, и анксиолитическую активность. Было доказано, что данные соединения являются мощными агонистами 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов.

Среди 8-(замещенных стирол-формамидо)фенилксантинов, 8-бензилзамещенных тетрагидропиперазино[2,1-f]пуриндионов и 8-замещенных бензамидофенилксантинов были обнаружены соединения, избирательно блокирующие фермент MAO-B и устраняющие симптомы болезни Паркинсона (Hu S., Nian S., Qin K. et al., 2012; Song B., Xiao T., Qi X. et al., 2012; Brunschweiler A., Koch P., Schlenk M. et al., 2014).

Также производные ксантина проявляют противосудорожную активность. В ряде работ было показано, что противосудорожная активность обусловлена блокадой A1 и A2 аденозиновых рецепторов (Drabczyńska A., Karcz T., Szymańska E. et al., 2013).

В опытах на мышах новые производные 7-арилпиперазинилалкил-1,3-диметилпурин-2,6-диона продемонстрировали антипсихотическую активность. При проведении нейрофармакологического анализа было установлено, что антипсихотический эффект обусловлен с частичным агонизмом к D<sub>2</sub>-дофаминовым и 5HT<sub>1A</sub>- и антагонизмом к 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновым рецепторам (Chłoń-Rzepa G., Bucki A., Kołaczkowski M. et al., 2016).

В доклинических исследованиях показана способность производных ксантина улучшать когнитивные функции. Так, производное ксантина – пропентофиллин проявил мощную ингибирующую активность в отношении фермента ацетилхолинэстеразы и улучшал холинергическую передачу. При углубленном изучении механизма действия было установлено, пропентофиллин способен связываться с каталитическим и ионным центром фермента (Mohamed T., Osman W., Tin G., Rao P.P., 2013).

Кроме этого достаточно большое количество работ доказывает наличие у производных ксантина противовоспалительной и анальгетической активности. В экспериментах *in vivo* на модели «уксусных корчей» выявлено соединение 1-β-

(N,N-диэтиламиноэтил)-2-п-метоксифенил-8-метилимидазо[1,2-f]ксантин с выраженной антиноцицептивной активностью, сравнимой с контрольным препаратом диклофенаком натрия (Корниенко В.И., Самура Б.А., Шикова В.В. и др., 2012). В данном исследовании была установлена связь между структурой и фармакологической активностью. Замена в 1-м положении молекулы 2-п-метоксифенил-8-метилимидазо-[1,2-f]ксантина  $\beta$ -(N,N-диэтиламиноэтильного) на этильный, н-пропильный и н-бутильный заместители приводило к уменьшению анальгетической активности. Замена метильного радикала в 7-м положении молекулы 8-метилимидазо[1,2-f]теофиллина на атом водорода и в 1-м положении  $\gamma$ -гидроксипропильного на  $\beta$ -гидроксиэтильный и н-гексильный также приводило к ослаблению антиноцицептивной активности. При изучении биологической активности 8-аминозамещенных 7-(2-арил-2-оксоэтил)ксантинов, 7-[2-[4-(2-хлорбензол)пиперазинил]этил]-1,3-диметилксантина, гидразонов 3,7-диметилпурин-2,6-дион-1-ил, 8-метокси-1,3-диметил-2,6-диоксопурин-7-ил, также была выявлена обезболивающая и противовоспалительная активность (Бакуменко М.Г., 2013; Романенко Н.И., Назаренко М.В., Корниенко В.И. и др., 2014; Moustafa F., Feldman S.R., 2014; Zygmunt M., Zmudzki P., Chlon-Rzepa G. et al., 2014; Dai Z.K., Liu Y.W., Hsu J.H. et al., 2015; Zygmunt M., Chłoń-Rzepa G., Sapa J., Pawłowski M., 2015).

В экспериментах на крысах установлено, что 6H-тиазоло[3,2-f]ксантины проявляют актопротекторную активность на модели плавания с грузом, прикрепленном к корню хвоста. Следует отметить, что тиазолксантины способны более эффективно повышать физическую выносливость при анаэробном режиме (Кандыбей К.И., Прийменко Б.А., Просяник А.В., 2010).

В литературе также имеются сведения о влиянии производных ксантина на эффекты серотонина. В работе (Kuo H.F., Lai Y.J., Wu J.C. et al., 2013) показано, что (7-этил-[4-(2-хлорбензол)пиперазинил]этил]-1,3-диметилксантин (KMUP-1) тормозил серотонин-индуцированную гипертрофию миокарда. В работе других авторов (Dai Z.K., Liu Y.W., Hsu J.H. et al., 2015) KMUP-1 ослаблял серотонин-индуцированную вазоконстрикцию легочных артерий путем предотвращения

блокады  $K^+$ -каналов, вызванной серотонином. КМUP-1 требует дальнейшего углубленного изучения и может найти применение для профилактики развития легочной артериальной гипертензии.

Среди новых производных ксантина обнаружены соединения, проявляющие антагонизм к  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ -аденозиновым рецепторам (Persson C.G., Karlsson J.A., Erjefält I., 1982; Snyder S.H., 1986; Pandya D.H., Sharma J.A., Jalani H.B. et al., 2015). Но особое внимание ученых уделено синтезу более селективных антагонистов. В работах (Hayallah A.M., Sandoval-Ramírez J., Reith U. et al., 2002; Baraldi P.G., Tabrizi M.A., Preti D. et al., 2004; Yadav R., Bansal R., Kachler S., Klotz K.N., 2014) установлено, что 1,8-дизамещенные производные ксантина проявляют более мощный антагонизм к  $A_{2B}$ -аденозиновым рецепторам, чем 1,3,8-тризамещенные ксантины. Введение нитрозаместителя в 2-м положении 8-замещенного фенильного кольца в молекуле 1,3-диметилксантина приводит к усилению сродства к  $A_{2A}$ -аденозиновым рецепторам (Yadav R., Bansal R., Rohilla S. et al., 2016).

У новых длинноцепочечных арилпиперазиновых производных 8-алкоксипурин-2,6-диона, дигидро-[1,3]-оксазоло-[2,3-f]-пуриндиона и имидазо [2,1-f] пурин-2,4-диона выявлена высокая селективность в отношении 5-НТ<sub>1A</sub>-, 5-НТ<sub>7</sub>- серотониновых и D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов с умеренным сродством к сайтам 5-НТ<sub>2A</sub>. Данная группа соединений сочетала в себе антидепрессивные и анксиолитические свойства, что является очень важной характеристикой антидепрессантов ввиду сложности современных психических расстройств. Исследования показали, что заместитель в 7 положении 1,3-диметил-(1H,8H)-имидазо-[2,1-f] пурин-2,4-дион может играть существенную роль для определения аффинности и селективности рецепторов, особенно для 5-НТ<sub>1A</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> (Chłoń-Rzepa G., Zmudzki P., Satała G. et al., 2013; Chłoń-Rzepa G., Zagórska A., Bucki A. et al., 2015; Zagórska A., Kołaczkowski M., Bucki A. et al., 2015).

Производные ксантина, содержащие в 7-м положении тиетановый цикл с неокисленной и окисленной серой (тиетанилксантины), являются новой группой производных ксантина. Тиетанилксантины синтезированы на кафедре

фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ под руководством профессора, д.фарм.н. Халиуллина Ф.А.

В ряде работ было изучено влияние новых производных 8-аминозамещенных и 1,3-алкилзамещенных тиетанилксантинов на систему крови и обнаружены соединения, проявляющие антиагрегационную активность (Саитгалина А.З., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. и др., 2008; Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А., 2008; Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А. и др., 2009)

Однако влияние данных соединений на центральную нервную систему не изучалось. Учитывая опыт отечественных и зарубежных ученых в изучении производных ксантина, новый ряд производных тиетанилксантина может быть перспективным для поиска соединений с психотропной активностью.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

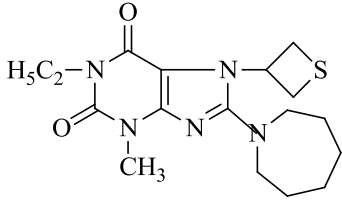
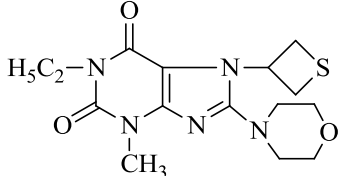
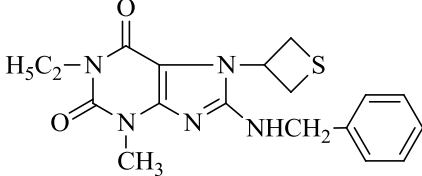
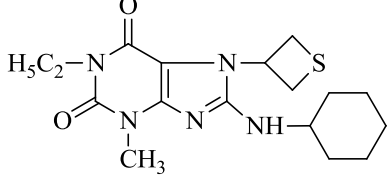
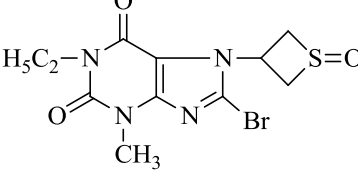
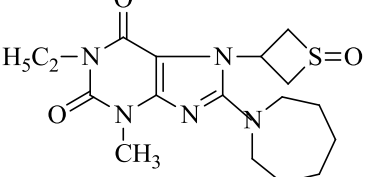
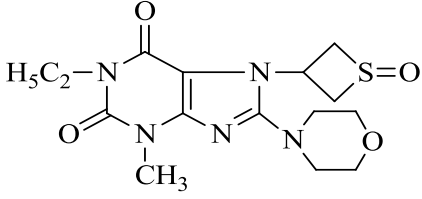
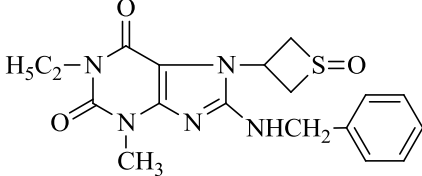
### 2.1 Характеристика объектов исследования

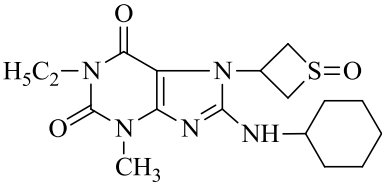
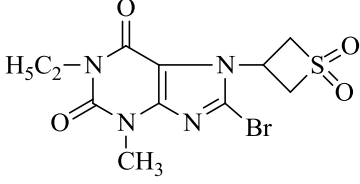
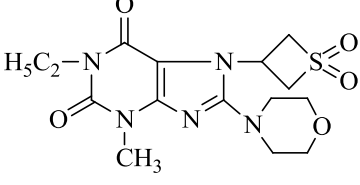
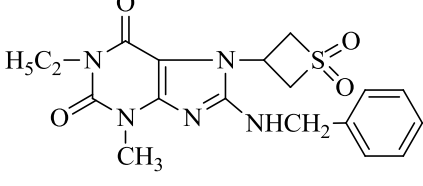
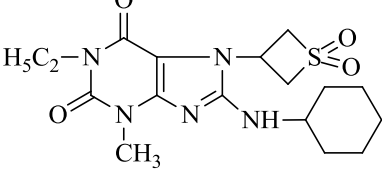
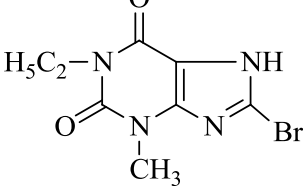
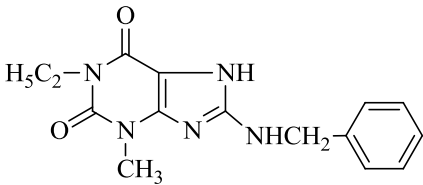
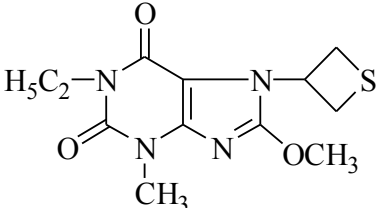
В данном исследовании выполнен поиск веществ, обладающих психотропной активностью, среди новых производных ксантина, содержащих тиетановый цикл, с лабораторными шифрами Ф-30, Ф-33, Ф-34, Ф-45, Ф-61, Ф-63, Ф-86, Ф-101, Ф-102, Ф-106, Ф-115, Ф-143, Ф-144, Ф-147, Ф-149, Ф-159, Ф-164, Ф-183, Ф-184, Ф-185, Ф-186, Ф-187, Ф-194, М-20 и 4.112.

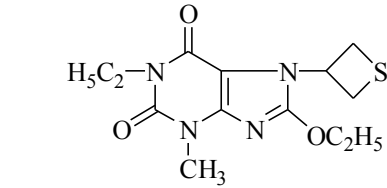
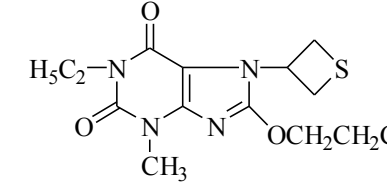
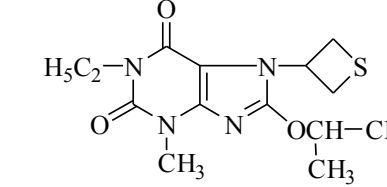
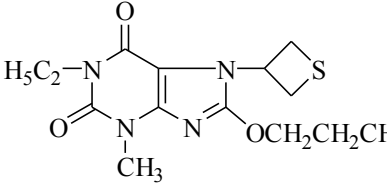
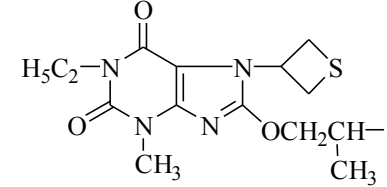
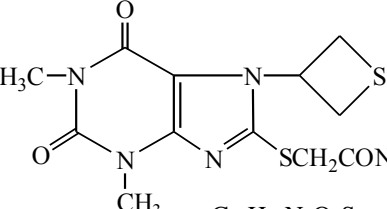
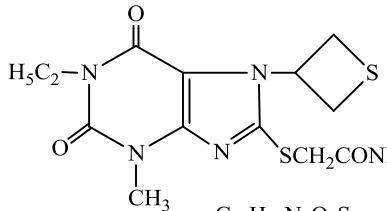
Данные соединения синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ (зав. каф. фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии проф., д.фарм.н. Халиуллин Ф.А.). Лабораторные шифры, молекулярная структура и масса исследуемых соединений представлены в таблице 1:

Таблица 1. Лабораторные шифры, молекулярная структура и масса исследуемых соединений.

№ п/п	Шифр	Формула	М.м.
1	2	3	4
1	Ф-30		$C_{11}H_{13}BrN_4O_2S$ 349,444
2	Ф-33		$C_{16}H_{23}N_5O_2S$ 349,444

1	2	3	4
3	Φ-115		$C_{17}H_{25}N_5O_2S$ 363,4842
4	Φ-34		$C_{15}H_{21}N_5O_3S$ 351,424
5	Φ-61		$C_{18}H_{21}N_5O_2S$ 371,4634
6	Φ-45		$C_{17}H_{25}N_5O_2S$ 363,4842
7	Φ-106		$C_{11}H_{13}BrN_4O_3S$ 361,2195
8	Φ-143		$C_{17}H_{25}N_5O_3S$ 379,4836
9	Φ-144		$C_{15}H_{21}N_5O_4S$ 367,4292
10	Φ-147		$C_{18}H_{21}N_5O_3S$ 387,4628

1	2	3	4
11	Ф-149		$C_{17}H_{25}N_5O_3S$ 379,4836
12	Ф-63		$C_{11}H_{13}BrN_4O_4S$ 377,2189
13	Ф-86		$C_{15}H_{21}N_5O_5S$ 383,4286
14	Ф-101		$C_{18}H_{21}N_5O_4S$ 403,4622
15	Ф-102		$C_{17}H_{25}N_5O_4S$ 395,483
16	Ф-159		$C_8H_9BrN_4O_2$ 273,0893
17	Ф-164		$C_{15}H_{17}N_5O_2$ 299,3326
18	Ф-183		$C_{12}H_{16}N_4O_3S$ 296,35

1	2	3	4
19	Ф-184		$C_{13}H_{18}N_4O_3S$ 310,38
20	Ф-186		$C_{14}H_{20}N_4O_3S$ 324,40
21	Ф-185		$C_{14}H_{20}N_4O_3S$ 324,40
22	Ф-187		$C_{15}H_{22}N_4O_3S$ 338,43
23	Ф-194		$C_{15}H_{22}N_4O_3S$ 338,43
24	4.112	 <p style="text-align: center;"><math>C_{12}H_{16}N_6O_3S_2</math> Mol. Wt.: 356,43</p>	$C_{12}H_{16}N_6O_3S_2$ 356,43
25	M-20	 <p style="text-align: center;"><math>C_{13}H_{18}N_6O_3S_2</math> Mol. Wt.: 370,45</p>	$C_{13}H_{18}N_6O_3S_2$ 370,45



Поиск веществ с психотропной активностью среди приведенных соединений проведен в соответствии с традиционной схемой: скрининг среди новых производных ксантина соединений, обладающих психотропной активностью с дальнейшим углубленным изучением выявленного психофармакологического действия. При выполнении данной работы использованы стандартные психофармакологические тесты и методические рекомендации, изложенные в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Хабриева Р.У. и др., 2005; Миронов А.Н. и др., 2012).

## **2.2 Лабораторные животные**

Исследование было выполнено на 2000 беспородных мышках-самцах массой 20-23 г и 96 крысах (72 самца и 24 самки) массой 180-250г. Все животные были получены из филиала ФГУП НПО "Микроген" МЗ РФ «Питомник лабораторных животных "Иммунопрепарат" (Россия, г.Уфа) и ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская область).

Эксперименты были выполнены при строгом соблюдении всех требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.) (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, 1986) и приказа МЗ РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики" (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики" ).

Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном свето-темновом режиме, температуре воздуха 20-22°, влажности 40-60%, свободном доступе к воде и полнорационному корму в соответствии с ГОСТом Р50258–92.

Для размещения мышей и крыс были использованы клетки из полипропилена с металлическими решетчатыми крышками. В качестве

подстилочного материалы служили двересные опилки. За 2 недели до проведения экспериментов, животные прошли адаптацию к экспериментальным манипуляциям путем предварительного ежедневного хэндлинга и акклиматизацию. Для экспериментов тщательно были отобраны только здоровые животные путем оценки их шерстяного покрова и индивидуального поведения. Опытные группы были сформированы в специальные клетки по восемь – десять особей не менее чем за 24 часа до проведения экспериментов.

На этапе скрининга исследуемые соединения вводились однократно внутрибрюшинно в виде суспензий в дозах, равных 1/10 и 1/100 от молекулярной массы (мг/кг): Ф-30 – 34,9 и 3,49 мг/кг, Ф-33 - 34,9 и 3,49 мг/кг, Ф-34 – 35,1 и 3,51 мг/кг, Ф-45 – 36,3 и 3,63 мг/кг, Ф-61 – 37,1 и 3,71 мг/кг, Ф-63 – 37,7 и 3,77 мг/кг, Ф-86 – 38,3 и 3,83 мг/кг, Ф-101 – 40,3 и 4,03 мг/кг, Ф-102 – 39,5 и 3,95 мг/кг, Ф-106 – 36,1 и 3,61 мг/кг, Ф-115 – 36,3 и 3,63 мг/кг, Ф-143 – 37,9 и 3,79 мг/кг, Ф-143 – 37,9 и 3,79 мг/кг, Ф-144 – 36,7 и 3,67 мг/кг, Ф-147 – 38,7 и 3,87 мг/кг, Ф-149 - 37,9 и 3,79 мг/кг, Ф-159 – 27,3 и 2,73 мг/кг, Ф-164 – 29,9 и 2,99 мг/кг, Ф-183 – 29,6 и 2,96 мг/кг, Ф-184 – 31 и 3,1 мг/кг, Ф-185 – 32,4 и 3,24 мг/кг, Ф-186 - 32,4 и 3,24 мг/кг, Ф-187 – 33,8 и 3,38 мг/кг, Ф-194 – 33,8 и 3,38 мг/кг, М-20 – 37 и 3,7 мг/кг и 4.112 – 35,6 и 3,56 мг/кг. Суспензии изучаемых веществ готовили *ex tempore*, растворяя соединения в изотоническом растворе натрия хлорида с добавлением 1-2 капель стабилизатора Твин-80.

На этапе скрининга было проведено 6 серий. Во всех сериях опытов была сформирована контрольная группа, которая получала эквивалентное количество изотонического раствора натрия хлорида с 1-2 каплями Твин-80. Все исследуемые вещества и изотонический раствор натрия хлорида вводили за 30 минут до начала эксперимента. В качестве препаратов позитивного контроля использовали: флуоксетин – 10 мг/кг (Флуоксетин Ланнахер, капсулы по 20 мг, Ланнахер Хайльмиттель, Германия). На этапе нейрофармакологического анализа использовали следующие вещества: клофелин (раствор для внутривенного введения, 0,1 мг/мл, АО «Органика», Россия), галоперидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл, ООО «Велфарм», Россия),

L-ДОФА (Sigma-Aldrich, Германия), 5-гидрокситриптофан (Sigma-Aldrich, Германия), пикротоксин (Sigma-Aldrich, Германия) и ареколин (Sigma-Aldrich, Германия). При выполнении скрининга нейропсихотропной активности, изучении острой токсичности и диапазона эффективных доз все соединения вводили однократно, при длительном введении – 14 дней и изучении нейропротекторного действия – 7 дней.

Результаты исследования обрабатывали с использованием следующих пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, (Microsoft, США) и Statistica 6.1. (StatSoft, Inc., США). Для описания вариационных рядов использовали медиану и межквартильный размах  $Me [25\%;75\%]$ . Для статистического анализа использовали параметрические и непараметрические критерии: хи-квадрат, метод однофакторного анализа Н-критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения U-критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых выборок критерий Фридмана и Уилкоксона. Проверку первичных данных на нормальность распределения проводили по критерию Шапиро-Уилка. Для всех видов анализа отличия считали достоверными при  $p < 0,05$  (Гланц С., 1998; Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Галеева Г.Н., 2006).

## **2.3 Экспериментальные методы, использованные для проведения скрининга соединений с нейропсихотропной активностью**

### **2.3.1 Методы изучения анксиолитической активности соединений**

*2.3.1.1 Тест «Открытое поле» (ОП)* (Хабриева Р.У. и др., 2005; Миронов А.Н. и др., 2012). позволяет оценить влияние исследуемых соединений на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, а также на уровень эмоционального реагирования. Тест ОП выполняли в установке размером 40\*40\*25 см из материала белого цвета, арена которого разделена разметкой на 16 одинаковых квадратов с отверстием в центре каждого квадрата. Животных сажали на арену открытого поля хвостом к экспериментатору и в течение 3 минут регистрировали параметры индивидуального поведения: количество пересеченных квадратов - перемещение «П» (двигательная активность),

обследованных отверстий «Н», вертикальных стоек «Вс», стоек с упором «Су» (ориентировочно-исследовательскую активность), число пересечений животным центральной зоны - вход в центр «Ц» (анксиолитическая активность), частоту актов «АГ» и длительность груминга «ДГ», число актов дефекаций «Д» (уровень эмоционального реагирования). Также рассчитывали интегральный критерий - ориентировочно-исследовательскую активность (ОИА), который представляет собой сумму стоек и заглядываний в норки. По увеличению или уменьшению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности судили об активирующем и седативном действии соединений. По количеству заходов в центр, а также длительности груминга и количеству дефекаций оценивали уровень эмоционального реагирования.

*2.3.1.2 Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ)* используется для выявления специфической анксиолитической активности соединений (Хабриева Р.У. и др., 2005; Миронов А.Н. и др., 2012). Кроме того, в этом тесте можно оценить двигательную активность и скорость принятия решений. Тест основан на предпочтении животными темных мест, естественного чувства страха перед открытым пространством и падения с высоты. Установка для выполнения теста «приподнятый крестообразный лабиринт» представляет собой крестообразно расходящиеся от центральной зоны 4 рукава: два противоположных открытых, без стенок и два закрытых, темных. Рукава и центральная площадка серого цвета. Размеры рукавов 5\*5\*20, центральная площадка - 5\*5\*5см, лабиринт приподнят на 30 см. Непосредственно перед экспериментом животных 3-5 мин выдерживают в темных клетках. Животных помещают на центральную площадку хвостом к экспериментатору и наблюдают за поведением в течение 3 минут. Регистрируют время, проведенное на центральной площадке, в светлых и темных рукавах, количество заходов в светлые и темные рукава, количество стоек, уринаций и дефекаций. Анксиолитический эффект оценивают по увеличению количества заходов в светлые рукава и времени, проведенному в них. По количеству заходов в светлые и темные рукава, стоек оценивают двигательную активность. Длительность

пребывания животных в центральной зоне указывает на скорость принятий решений, а также на анксиолитическую или анксиогенную активность, так как она тоже является открытым участком лабиринта. Эмоциональность оценивали по количеству уринаций и дефекаций.

### **2.3.2 Методы изучения антидепрессивной активности соединений**

*2.3.2.1 Тест подвешивания мышей за хвост (ПМХ)* основан на регистрации длительности иммобилизации, т.е. полной неподвижности (Steru L., Chermat R., Thierry B. et al., 1985). Проводится в камере размером 50\*50\*30, разделенной на два отсека в условиях звукоизоляции и при искусственном освещении (60Вт). Мышей подвешивают на лейкопластыре на расстоянии 1,5 см от кончика хвоста, при этом расстояние от носа до пола должно составлять 10 см. Поведение животных записывали на видеокамеру в течение 6 мин, которую затем обрабатывали с помощью программы Real Timer. Уменьшение длительности иммобилизации животных указывает на возможный антидепрессивный эффект.

*2.3.2.2 Тест принудительного плавания (FST)* является всемирно признанным тестом для выявления антидепрессивной активности. В настоящей работе тест выполнен в модификации Е. В. Щетинина (Щетинин Е.В., Батурин В. А., Арушанян Э. Б. и др., 1989). Мышь помещали в сосуд с водой (температура воды 27-29°) диаметром 25 см и глубиной 15 см. Поведение животных записывали на видеокамеру в течение 6 минут. Последние 4 минуты видеозаписи подвергали обработке с помощью программы «BrainTest», разработанной на кафедре фармакологии №1 с помощью курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ (Габидуллин Р.А., Никитина И.Л., Иванова О.А., Алёхин Е.К).

В поведении животных регистрировали длительность иммобилизация и рассчитывали биоритмологический индекс депрессивности (ИД), который является надежным критерием атидепрессивного эффекта. Он представляет собой соотношение коротких периодов иммобилизации (менее 6 с) к количеству периодов активного плавания \*.

По уменьшению индекса депрессивности и длительности иммобилизации судили о наличии антидепрессивной активности.

### **2.3.3 Метод изучения ноотропной активности соединений**

*2.3.3.1 Тест «Условная реакция пассивного избегания»* основан на защитно-оборонительной реакции пассивного типа, направленный на прекращение контакта с вредящим фактором (Хабриева Р.У. и др., 2005).

Установка для проведения теста представляет собой камеру, разделенную на два смежных отсека: темного с крышечкой размером 20\*20 и светлого открытого – 30\*20. Для сообщения отсеков имеется четырехугольное отверстие размером 7\*7, пол темного отсека электрифицирован. Во время опыта светлый отсек дополнительно освещается (60Вт). Эксперимент выполняется в два этапа: обучения и воспроизведения. На этапе обучения животное помещают в середину светлого отсека хвостом к отверстию в темный отсек. За животным наблюдают 3 минуты, в течение которого регистрируют латентный период первого захода в темный отсек (время от момента посадки животного в светлый отсек до его первого захода в темный отсек). После захода животного в темный отсек (вследствие норкового рефлекса), отверстие закрывают и наносят электроболевое раздражение через электродный пол течение 10 секунд (40А). В этом случае мышь обучается не заходить в темный отсек, где она получила электроболевое раздражение, и пассивноизбегать аверсивную ситуацию, пребывая в светлом отсеке. Мышей, не зашедших в темный отсек во время обучения, из эксперимента исключают.

В данной работе все соединения вводили за 30 минут до эксперимента. Этап воспроизведения выполняется так же, но без электроболевого раздражения. На данном этапе регистрируется латентный период первого захода в темный отсек, количество заходов и проведенное в темном отсеке время, количество животных,

*\* Выражаем глубокую благодарность и признательность д.м.н., профессору кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Никитиной И.Л. за предоставленную программу «BrainTest»*

посетивших темный отсек. Проверка сохранности навыков УРПИ проводится через 24 часа, 3, 7, 14 и 30 суток после обучения. Удлинение латентного периода первого захода в темный отсек, уменьшение количества заходов и времени пребывания в нем под действием исследуемых веществ, расценивается как позитивное влияние на обучаемость и память, т.е. ноотропный эффект.

### **2.3.4 Методы изучения миорелаксирующей активности соединений**

#### *2.3.4.1 Тест «Вертикальная экран-сетка»*

Экран представляет собой металлическую сетку 1\*1мм, которая натянута на раму размером 40\*60 см. Посередине рамы находится деревянная перегородка высотой 10 см и толщиной 1 см, которая разделяет сетку на 2 части, что позволяет тестировать одновременно двух животных. По краям (кроме нижнего) сетка имеет деревянные стенки аналогичного размера. Экран-сетка устанавливается так, чтобы расстояние до пола составляла 20 см. При помещении мышей на вертикальную сетку, животные остаются висеть, зацепившись лапами за сетку. Тестирование продолжается 3 минуты, в течение которого регистрируется время удерживания животных на сетке. А также рассчитывается доля неудержавшихся мышей на сетке. В случае, если за время наблюдения, животное падает с сетки, его сажают обратно, но не более 3 раз (Хабриева Р.У. и др., 2005).

*2.3.4.2 Тест «Вращающийся стержень»* используют для оценки моторного дефицита и степени нарушения координации у животных.

Установка представляет собой стержень диаметром 3 см, на котором имеются 5 круглых барабанов, что позволяет тестировать одновременно 6 особей. Расстояние от стержня до пола 30 см. Животных сажают на стержень, который вращают со скоростью 6 оборотов минуту. Общее время тестирования – 3 минуты. При падении мышей, их сажают обратно, но не более 3 раз за весь период наблюдения. Регистрируются время удерживания и доля неудержавшихся мышей на стержне (Хабриева Р.У. и др., 2005).

## **2.4 Метод изучения острой токсичности соединений**

Острую токсичность наиболее активных молекул определяли при однократном внутрибрюшинном введении соединений в диапазоне доз от 100 мг/кг до 1500 мг/кг. Контрольные и опытные группы наблюдались в течение первых суток непрерывно, далее на протяжении 14 суток - один раз в день. Для регистрации картины интоксикации учитывали общее состояние, поведенческие реакции, время возникновения и характер судорог и сроки гибели животных. Далее устанавливали зависимость доли погибших животных (%) от дозы испытуемого вещества. Для расчета  $LD_{50}$  использовали метод Литчфилда и Уилкоксона (Хабриева Р.У. и др., 2005).

## **2.5 Методы изучения спектра нейрофармакологической активности**

Возможные нейрхимические механизмы действия исследуемого соединения М-20 оценивали по его влиянию на эффекты агонистов и антагонистов основных нейромедиаторных систем. Так, для изучения возможного взаимодействия соединения М-20 с модуляторами моноаминергической системы оценивали его влияние на гипотермический эффект клофелина и L-3,4-диоксифенилаланина (L-ДОФА), а также гиперкинез, вызванный введением 5-гидрокситриптофана и каталептогенный эффект галоперидола. Для изучения влияния исследуемого соединения на холинергическую медиаторную систему использовали модель ареколинового тремора. Влияние соединения М-20 на ГАМК-ергическую систему оценивали по изменению судорожного эффекта пикротоксина (Хабриева Р.У. и др., 2005; Миронов А.Н. и др., 2012). При выполнении нейрофармакологических тестов соединение М-20 вводили в двух дозах, проявивших наибольший антидепрессивный эффект – 0,97 мг/кг и 12 мг/кг. Опыты были поставлены на мышах-самцах массой 23-25 г. Некоторые реактивы (5-ГТФ, L-ДОФА, пикротоксин, ареколин) растворяли в изотоническом растворе с использованием стабилизатора Твин-80.



### *2.5.1 Влияние на гиперкинез, вызванный введением 5-гидрокситриптофана*

5-гидрокситриптофан (5-ГТФ) является метаболическим предшественником серотонина и в дозе 300 мг/кг у мышей вызывает характерный кинез в виде резких встряхиваний головой, что связано со стимуляцией 5-НТ2-серотониновых рецепторов в головном мозге.

Эксперименты были проведены на 18 беспородных мышцах-самцах массой 23-25 г, разделенных на 3 группы: 1 – «контрольная» (n=6); животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10г веса + 5-ГТФ (300 мг/кг); 2 – «М-20 (0,97 мг/кг) + 5-ГТФ (300 мг/кг)» (n=6); 3 – «М-20 (12 мг/кг) + 5-ГТФ (300 мг/кг)» (n=6). Вначале животным внутрибрюшинно вводили изотонический раствор натрия хлорида или соединение М-20. Через 30 минут каждой группе животных внутрибрюшинно однократно вводили 5-гидрокситриптофан в дозе 300 мг/кг. Далее через каждые 10 мин у животных регистрировали количество специфических гиперкинетических движений (встряхивания головой за 1 мин) в течение 1 часа. Влияние изучаемого соединения на регистрируемый показатель оценивали в сравнении с контрольной группой животных, получавших изотонический раствор натрия хлорида.

### *2.5.2 Влияние на каталептогенный эффект галоперидола*

Галоперидол является типичным нейролептиком. Его механизм действия заключается в блокаде дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов в области стриатной системы, он также обладает центральным альфа-адреноблокирующим действием и нарушает процесс обратного нейронального захвата и депонирования адреналина.

Блокада дофаминовых рецепторов приводит к снижению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности и возникновению каталепсии (способность сохранять непривычную позу). В данном тесте изучалась способность новых соединений оказывать влияние на продолжительность каталептогенного эффекта галоперидола.

Опыт был проведен на 18 мышах-самцах массой 23-25 г, которые были разделены на 3 группы: 1 – «контрольная» (n=6); животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10г веса + галоперидол (1 мг/кг); 2 – «М-20 (0,97 мг/кг) + галоперидол (1 мг/кг)» (n=6); 3 – «М-20 (12 мг/кг) + галоперидол (1 мг/кг)» (n=6). Изотонический раствор натрия хлорида контрольным животным и соединение М-20 опытным, вводили одновременно с галоперидолом (1 мг/кг) внутривентриально. Стандартный раствор галоперидола разбавляли физиологическим раствором из расчета 0,1 мл/10 г массы тела. Регистрировали длительность катаптогенного эффекта и оценивали интенсивность каталепсии в баллах (по шкале Di Chiara-Morelli) через 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 и 120 минут после введения галоперидола.

Если животное сохраняло «позу лектора» в течение 15-29 сек, то ему соответствует 1 балл, 30-59 секунд - 2 балла, 60 секунд и более - 3 балла. Попытки усадить животное в необходимую позу продолжают в течение 1 мин. Влияние изучаемого соединения М-20 на каталептогенный эффект галоперидола сравнивали с контрольной группой.

### *2.5.3 Влияние на эффекты клофелина*

Клофелин, являясь агонистом пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов, вызывает угнетение двигательной активности, артериальную гипотензию и гипотермию. Данный метод позволяет изучить адренергические нейрхимические механизмы действия исследуемых соединений. Исследование выполнялось на 24 мышах-самцах массой 23-25 г. Животные были разделены на 4 группы: 1 – «контрольная» (n=6); животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10г веса; 2 - «контрольная», (n=6) животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10 г веса за 30 мин до введения клофелина; 3 - «М-20 (0,97 мг/кг) + клофелин», (n=6); исследуемое соединение вводили за 30 мин до введения клофелина; 4 – «М-20 (12 мг/кг) + клофелин», (n=6); соединение М-20 также вводили за 30 мин до введения клофелина. Животным второй, третьей и четвертой групп клофелин вводился

однократно внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг. Стандартный раствор клофелина разбавляли физиологическим раствором из расчета 0,1 мл/10 г массы тела. Затем через каждые 15 минут в течение 2 часов у животных измеряли ректальную температуру с помощью электротермометра («ТПЭМ-1», Россия).

#### *2.5.4 Влияние на эффекты L-ДОФА*

L-ДОФА является предшественником дофамина и в высоких дозах (500 мг/кг), в отличие от малых (100 мг/кг), вызывает различные поведенческие реакции (стереотипию).

Данная методика позволяет выявлять MAO-ингибирующую активность у исследуемого соединения. При наличии у вещества MAO-ингибирующего действия, введение L-ДОФА в малых дозах (100 мг/кг) вызывает такие же эффекты, как L-ДОФА в больших дозах (500 мг/кг).

Эксперимент был проведен на 24 беспородных мышах - самцах массой 25-27 г., разделенных на 4 группы: 1 – «контрольная» (n=6), животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10 г веса + L-ДОФА в дозе 500 мг/кг; 2 - «контрольная», (n=6), животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10 г веса + L-ДОФА (100 мг/кг); 3 - «M-20 (0,97 мг/кг) + L-ДОФА (100 мг/кг)» (n=6); 4 – «M-20 (12 мг/кг) + L-ДОФА (100 мг/кг)» (n=6). Первоначально контрольные животные внутрибрюшинно получали изотонический раствор, опытные - соединение M-20. Через 30 минут животным каждой группы внутрибрюшинно вводили L-ДОФА. В ходе эксперимента оценивали наличие и выраженность стереотипии и измеряли ректальную температуру с помощью электротермометра («ТПЭМ-1», Россия). Измерения проводили с интервалом 30 минут в течение 1,5 часа после введения L-ДОФА. Наблюдение за каждым животным вели в течение 1 минуты. Оценка стереотипии проводилась по бальной шкале: 0 баллов – отсутствие стереотипии; 1 балл – отдельные стереотипные движения, в том числе непостоянное приноживание; 2 балла – непродолжительно длящаяся интенсивная стереотипия, в том числе лизание и грызение; 3 балла – постоянная и интенсивная стереотипия. MAO-

ингибирующее действие в опытных группах оценивали путем сравнения с данными контрольной группы.

#### *2.5.5 Влияние на пикротоксиновые судороги*

Пикротоксин является блокатором ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и в дозе 2,5 мг/кг способен вызывать тонико-клонические судороги. Данный тест позволяет выявить у исследуемых соединений влияние на ГАМК-ергическую систему.

Исследование было проведено на 18 мышах-самцах массой 23-25г, разделенных на 3 группы: 1 – «контрольная» (n=6), животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10г веса + пикротоксин (2,5 мг/кг); 2 – «М-20 (0,97 мг/кг) + пикротоксин (2,5 мг/кг)» (n=6); 3 – «М-20 (12 мг/кг) + пикротоксин (2,5 мг/кг)» (n=6). Животные вначале внутрибрюшинно получали изотонический раствор натрия хлорида или соединение М-20. Через 30 минут животным всех групп подкожно вводили пикротоксин в дозе 2,5 мг/кг. Далее за животными наблюдали в течение 60 минут. Оценивали способность соединений влиять на развитие повторяющихся клонических судорог передних и/или задних конечностей длительностью 3 сек без потери рефлекса переворачивания. Регистрировали латентный период возникновения тремора, латентный период возникновения судорог, количество судорожных припадков и летальность в каждой группе.

#### *2.5.6 Влияние на ареколиновый тремор*

Холиномиметики центрального действия, такие как ареколин, оксотреморин способны вызывать тремор, гипотермию и гиперкинез. Данный тест на способность исследуемого вещества изменять проявление эффекта центральных холиномиметиков позволяет выявить его влияние на холинергическую нейротрансмиссию в головном мозге.

Эксперименты были проведены на 18 беспородных мышах-самцах массой 23-25 г, разделенных на 3 группы: 1 – «контрольная» (n=6); животные получали изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл/10г веса + ареколин (25

мг/кг); 2 – «М-20 (0,97 мг/кг) + ареколин (25 мг/кг)» (n=6); 3 – «М-20 (12 мг/кг) + ареколин (25 мг/кг)» (n=6). Вначале животные внутрибрюшинно получали изотонический раствор натрия хлорида или соединение М-20. Через 30 минут животным всех групп подкожно вводили ареколин в дозе 25 мг/кг. После введения ареколина за животными наблюдали 60 минут. Регистрировали латентный период начала тремора, его длительность и интенсивность в баллах: 0 баллов – отсутствие тремора, 1 балл - локальный мелкоамплитудный, 2 балла - локальный среднеамплитудный, 3 балла – генерализованный мелко-/среднеамплитудный тремор. Выраженность эффекта оценивали при сравнении соответствующих показателей с контрольной группой.

## **2.6 Методы изучения влияния производных тизанилксантина на внутривидовое поведение**

При депрессивных расстройствах происходит нарушение коммуникабельности, снижение интереса к другим индивидам, что является главной составляющей общественного поведения (Коваленко И. Л., Кудрявцева Н. Н., 2008). В исследованиях показано, что большинство подобных состояний обусловлены стрессовым стимулом, имеющим социальный характер. Для воспроизведения реальной ситуации в качестве стрессовой модели был выбран тест «Зоосоциального взаимодействия», который позволяет оценить влияние фармакологических веществ на агрессию, защитное поведение, внутривидовую общительность и индивидуальное поведение (Коваленко И. Л., Кудрявцева Н. Н., 2008; Ясенявская А. Л., Мурталиева В. Х., 2017; Koolhaas J. M., Coppens C.M., Boer S.F. et al., 2013).

*2.6.1 Тест «Зоосоциальное взаимодействие»\** воспроизводили по методу (Гайсина Г. Г., Лукманова А. Р., Умуткузина Д. А. и др., 2018; Koolhaas J. M., Coppens C.M., Boer S.F. et al., 2013), смысл которого состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое животное (чужака, или интродера). Агрессия принадлежит к естественному

поведению практически всех видов животных. С биологической точки зрения агрессивное поведение можно рассматривать как высокофункциональную форму социального общения, направленную на социальное господство, активный контроль над социальной средой и защиту ресурсов. Тест «Зоосоциальное взаимодействие» позволяет воспроизвести эту естественную форму поведения в лабораторных условиях и изучить влияние психотропных средств на поведение животных (интродера) в условиях стресса, вызванного присутствием доминирующей и агрессивной особи (резидента).

В лаборатории данный тест выполняется в 2 этапа. На 1 этапе проводили подготовку резидентов, для чего к каждому самцу массой 220-250г подсаживали самку на 1 неделю.

Далее воспроизводили модель «зоосоциального взаимодействия» продолжительностью 6 дней (начиная с дня 0 по день +5). Во время проведения данного теста соблюдался свето-темновой режим (по 12 часов).

В день 0 к каждому резиденту (12 резидентов) в 20.00 подсаживали интродера (12 интродеров). Изучаемое соединение и физиологический раствор вводили внутрибрюшинно за 60 мин до физического контакта интродера с резидентом в течение 6 дней (день 0 по день +5). Взаимодействие резидента с интродером длилось 10 минут, которое записывалось на видеокамеру в сумеречных условиях. После взаимодействия между резидентом и интродером устанавливалась прозрачная перфорированная перегородка для обеспечения визуального, обонятельного и слухового контакта в течение оставшейся части 24-часового периода.

Начиная с дня 0 и каждый последующий день эксперимента интродера подсаживали к следующему резиденту и указанные действия повторялись. Каждый день путем взвешивания определяли массу тела интродеров и количество

*\* Выражаем глубокую благодарность и признательность д.м.н., профессору кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Никитиной И.Л. за предоставленную методику и помощь в проведении теста «Зоосоциальное взаимодействие»*

потребляемой пищи за сутки.

В процессе 10-минутного совместного пребывания регистрировали этограмму поведения интродера: латентный период до первого взаимодействия интродера с резидентом после подсаживания в клетку, длительность социального исследования, несоциального исследования, груминга и поз, образующих типы поведения «Социальное взаимодействие», «Индивидуальное поведение» и «Защита». Обнюхивание интродером резидента расценивалось как социальное, обнюхивание и изучение клеткинезависимо от резидента – как несоциальное исследование.

«Социальное взаимодействие» включает в себя следующие дискретные акты – борьба (интродер и резидент сцеплены в схватке и вместе перемещаются: ни тот, ни другой не принимают позу подчинения) и нападение (интродер нападает на резидента, преследует его, заставляет принять позу подчинения) и характеризуют агрессивность интродера. «Индивидуальное поведение» представляет собой сумму вертикальных стоек (Вс), стоек с упором (Су) и перемещение (П) и указывает на индивидуальное поведение интродера. «Защита» - это сумма паттернов активной («движение прочь», «бегство», «защитная вертикальная поза») и пассивной формы защиты («поза подчинения», «замирание») и описывает способность интродера к обороне.

Способность повышать агрессию и защитное поведение свидетельствует о психоактивирующих свойствах лекарственных препаратов (Лебедев А.А., Гананольский В.П., Павленко В.П., 2006; Лебедев А.А., Саблина Г.В., Стеценко В.П. и др., 2006).

«Социальное исследование» характеризует проявление интереса интродера по отношению к резиденту, на основании чего можно делать выводы о влиянии лекарственных препаратов на общительность и коммуникабельность. «Несоциальное исследование» характеризует индивидуальное поведение и исследовательскую активность интродера (Петров В.И., Григорьева И.А., Горбунов С.Г., 1996).

2.6.2 Тест «Открытое поле» (ОП) (Хабриева Р.У. и др., 2005) выполняли по методике, описанной ранее, в установке для крыс размером 100\*100\*80 см из пластмассы, арена которого разделена разметкой на 16 одинаковых квадратов с отверстием в центре каждого квадрата. Поведение животных записывали на видеокамеру в течение 5 минут с дальнейшей регистрацией паттернов индивидуального поведения.

2.6.3 Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) выполняли по методике, описанной ранее. Установка для выполнения теста «приподнятый крестообразный лабиринт» представляет собой крестообразно расходящиеся от центральной зоны 4 рукава: два противоположных открытых, без стенок и два закрытых, темных. Рукава и центральная площадка серого цвета. Размеры рукавов 15\*15\*40, центральная площадка - 15\*15\*15 см, лабиринт приподнят на 60 см.

#### 2.6.4 Тест «Принудительного плавания по Порсолту»

В день -1 проводился подготовительный этап принудительного плавания - интродеров помещали в цилиндры с водой (температура воды 27-29 °С) на 15 минут. В день +5 всех интродеров повторно помещали в цилиндр с водой на 5 минут. Поведение крыс записывали с помощью цифровой видеокамеры. Во время плавания регистрировали следующие параметры: активное плавание – энергичные плавательные движения всеми лапами с перемещением в пространстве, иммобилизация – полная неподвижность со слабыми движениями хвоста или одной лапы, число иммобилизаций и выскакиваний. Уменьшение длительности и количества периодов иммобилизации, увеличение времени активного плавания и числа выскакиваний свидетельствуют о способности соединений усиливать мотивацию избавления от воздействия авersive фактора и противостоять стрессу (Русаков Д.Ю., Вальдман А.В., 1983; Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M., 1978).



## ГЛАВА 3 СКРИНИНГОВОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ТИЕТАНИЛКСАнтиНОВ

### 3.1 Изучение анксиолитической активности соединений в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт»

В тесте «открытое поле» производные тиетанилксантина оказывали разнонаправленное действие на индивидуальное поведение белых беспородных мышей (Таблица 2).

У животных, получавших соединение Ф-34 (в дозе 3,51 мг/кг) двигательная и ориентированно-исследовательская активность снижались на 58% и 83% соответственно по сравнению с контрольными животными. Под влиянием соединения Ф-34 (3,51 мг/кг) также уменьшалось количество обследованных отверстий на 83% и стоек с упором (статистически незначимо) по отношению к контролю, что свидетельствует о проявлении седативных свойств Ф-34. Соединение Ф-34 в дозе 35,1 мг/кг статистически значимо не влияло на параметры индивидуального поведения мышей, однако отмечалась тенденция к увеличению длительности груминга по сравнению с контролем.

Соединение Ф-101 (4,0 мг/кг) подавляло ориентировочно-исследовательскую активность мышей и паттерн «норка» на 37% и 90% соответственно по сравнению с контролем. Соединение Ф-186 (32,4 мг/кг) снижало исследовательскую активность и паттерн «стойка с упором» на 33% и 68% соответственно по сравнению с контролем. Соединения Ф-101 в дозе 40,0 мг/кг и Ф-186 в дозе 3,2 мг/кг не влияли на поведение животных.

Соединения Ф-61 в дозе 3,71 мг/кг и Ф-86 в дозе 38,3 мг/кг оказывали на поведение белых беспородных мышей незначительное подавляющее действие, что было заметно по тенденции к снижению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, паттерна «норка», а под влиянием Ф-86 - также паттерна «вертикальная стойка» по сравнению с контролем.

В группах животных, получавших соединения Ф-33 (34,9 мг/кг) и Ф-102 (39,5 мг/кг), наблюдалась тенденция к снижению двигательной активности, а под

влиянием Ф-102 также паттерна «норка» по сравнению с контролем. Соединения Ф-33 и Ф-102 в меньшей дозе (3,49 мг/кг и 3,95 мг/кг соответственно) не влияли на локомоторную и ориентировочно-исследовательскую активность животных.

В группе животных, получавших Ф-147 (3,87 мг/кг) и Ф-159 (2,73 мг/кг), отмечалась тенденция к снижению ориентировочно-исследовательской активности и паттерна «стойка с упором» по сравнению с контролем, а - Ф-159 в дозе 27,3 мг/кг также паттернов «вертикальная стойка» и «центр».

Таким образом, соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), Ф-101(4,0 мг/кг) и Ф-186 (32,4 мг/кг) при однократном введении оказывали седативное действие на белых беспородных мышей. Наиболее выраженное седативное действие выявлено у соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), которое подавляло как локомоторную, так и ориентировочно-исследовательскую активности.

Под влиянием некоторых производных тиетанилксантина суммарный показатель ориентировочно-исследовательской активности не отличался от контрольных значений, однако отдельные паттерны статистически значимо были отличны от контроля. В группе животных, получавших Ф-86 (3,83 мг/кг) на 57% уменьшалось количество обследованных отверстий по сравнению с контролем.

У опытных мышей, получавших Ф-30 в дозе 3,45 мг/кг, наблюдалась тенденция к увеличению ориентировочно-исследовательской активности и паттернов «стойка с упором» и «центр» по сравнению с контрольной группой. Данное соединение в большей дозе (34,5 мг/кг) не изменяло индивидуального поведения животных.

В некоторых группах животных отмечалась тенденция к снижению отдельных паттернов: «норка» (Ф-45 (3,63 мг/кг) и Ф-106 (3,63 мг/кг и 36,3 мг/кг)), «вертикальная стойка» (Ф-185 (32,4 мг/кг), Ф-185 (3,2 мг/кг), Ф-186 (32,4 мг/кг), Ф-187 (33,8 мг/кг) и Ф-194 (33,8 мг/кг), «стойка с упором» (Ф-187 (3,38 мг/кг) и Ф-194 (3,38 мг/кг)).

Количество заходов в центральную зону, как показатель возможного транквилизирующего действия, достоверно увеличивалось под влиянием

соединений Ф-30 (3,45 мг/кг) и Ф-45 (3,63 мг/кг) в 3,2 и 2,8 раза соответственно по сравнению с контролем.

Под влиянием соединений Ф-106 (3,63 мг/кг) и Ф-164 (2,99 мг/кг) наблюдалась тенденция к увеличению числа заходов в центр по сравнению с контролем.

У лабораторных мышей после введения соединений Ф-33 (34,9 мг/кг), Ф-86 (38,3 мг/кг) и Ф-186 (32,4 мг/кг) отмечалась тенденция к уменьшению количества заходов в центр по сравнению с контролем.

Под влиянием соединений Ф-33 (34,9 мг/кг), Ф-34 (3,51 мг/кг), Ф-63 (37,7 мг/кг), Ф-115 (3,63 мг/кг), Ф-143 (37,9 мг/кг и 3,79 мг/кг) и Ф-144 (3,67 и 36,7 мг/кг) отмечалась тенденция к увеличению продолжительности груминга. При этом количество актов груминга оставалось на уровне контрольного значения.

В группах животных, получавших Ф-159 (2,73 мг/кг), Ф-164 (29,9 мг/кг и 2,99 мг/кг) наблюдалась тенденция к уменьшению длительности груминга, что может указывать на небольшой уровень эмоционального напряжения животных.

Исследуемые соединения не влияли на вегетативные проявления эмоционального напряжения у животных.

Таким образом, в тесте «Открытое поле» среди новых производных титетанилксантина были выявлены соединения с седативным и противотревожным эффектами.

Соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), Ф-101(4,0 мг/кг) и Ф-186 (32,4 мг/кг) оказывают седативное действие на белых беспородных мышей.

Соединения Ф-30 (3,45 мг/кг) и Ф-45 (3,63 мг/кг) оказывает противотревожное действие.

Таблица 2. Влияние новых производных тиастанилксантина на параметры индивидуального поведения мышей в тесте «открытое поле» после однократного внутрибрюшинного введения, (Ме [25%;75%]).

Серия	Группа (n=6-10)	П	Н	Вс	Су	Ц	АГ	ДГ	ОИА
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	контроль	103 [80;119]	18 [16;26]	1 [0;4]	11 [6;15]	7,5 [6;11,5]	1 [0;2]	2 [0;5]	32 [21;44]
	Ф-30 34,5 мг/кг	104 [102;107]	14 [13;18]	0 [0;0]	7,5 [3;10]	5 [2;6]	1 [0;1]	4 [0;5]	21 [18;35]
	Ф-30 3,45 мг/кг	105 [97;153]	22 [18;35]	2 [1;7]	23 [16;30]	24** [15;40]	0 [0;3]	0 [0;4]	59 [39;60]
	Ф-33 34,9 мг/кг	63 [62;65]	13 [13;27]	2 [1;3]	9,5 [9;11]	4 [2;4]	0,5 [0;1]	2,5 [0;5]	25 [23;40]
	Ф-33 3,49 мг/кг	77 [62;83]	18 [12;21]	1 [0;1]	17 [12;17]	11 [7;23]	1 [0;1]	3 [1;6]	34 [30;35]
	Ф-34 35,1 мг/кг	120 [92;122]	25 [22;26]	0 [0;0]	6 [1;20]	5,5 [3;8]	1,5 [1;3]	5,5 [3;7]	33 [30;44]
	Ф-34 3,51 мг/кг	41** [37;44]	3** [0;4]	0 [0;0]	1 [0;1]	3 [1;7]	1 [0;4]	8 [1;12]	4** [0;5]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ф-45 36,3 мг/кг	86 [84;88]	21,5 [16;26]	0,5 [0;1]	12 [9;14]	5,5 [3;9]	1 [0;2]	7,5 [0;10]	33,5 [25;40]
	Ф-45 3,63 мг/кг	122 [108;140]	12 [12;15]	1 [0;7]	11 [9;13]	21** [13;27]	0 [0;1]	0 [0;3]	33 [26;41]
	Ф-61 37,1 мг/кг	77,5 [63;83]	18 [7;19]	0 [0;0]	8,5 [6;12]	6 [3;8]	1 [0;3]	5 [0;5]	22 [15;33]
	Ф-61 3,71 мг/кг	51 [16;67]	7 [7;10]	0 [0;3]	4 [0;9]	6 [1;15]	0 [0;1]	0 [0;2]	17 [16;18]
2	контроль	102 [78;108]	21 [16;26]	2 [1;5]	10 [8;15]	8 [6;11]	1 [0,5;1]	2 [0;5]	36 [24;46]
	Ф-63 37,7 мг/кг	88 [81;109]	25 [19;27]	3 [0;3]	14 [14;19]	8 [5;11]	1 [1;1]	8 [1;11]	37 [27;40]
	Ф-63 3,77 мг/кг	78 [47;95]	9 [7;22]	0 [0;0]	12 [7;12]	8 [5;13]	3 [2;10]	15 [13;31]	21 [14;34]
	Ф-86 38,3 мг/кг	62 [62;74]	11 [8;14]	0* [0;0]	11 [8;14]	2 [2;4]	0 [0;1]	0 [0;2]	22 [21;25]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ф-86	113	9**	0	7	17	0	0	28
	3,83 мг/кг	[101;117]	[2;9]	[0;5]	[1;18]	[1;20]	[0;1]	[0;2]	[16;32]
	Ф-101	107	17	3	13	8,5	1,5	7	38
	40,3 мг/кг	[106;110]	[6;25]	[1;4]	[12;19]	[5;12]	[0;2]	[0;11]	[33;49]
	Ф-101	100	2**	1	9	23	0	0	12**
	4 мг/кг	[24;196]	[1;3]	[0;2]	[9;10]	[11;38]	[0;1]	[0;4]	[11;14]
	Ф-102	56	10**	0	13	11	1	6	30
	39,5 мг/кг	[39;75]	[3;20]	[0;3,5]	[2;21]	[4;17]	[0;2]	[0;11]	[13;44]
	Ф-102	109	16	0,5	9	10	0	0	29
	3,95 мг/кг	[90;118]	[14;28]	[0;3,5]	[3;16]	[4;17]	[0;1]	[0;7]	[22;40]
	Ф-106	87	13	3	20	5,5	1	4	37
	36,3 мг/кг	[69;107]	[10;15]	[3;5]	[19;23]	[4;7]	[0;1]	[0;8]	[24;39]
	Ф-106	118	24	5	18	21	1	6	41
	3,63 мг/кг	[115;128]	[24;26]	[0;16]	[15;19]	[15;29]	[0;8]	[2;10]	[18;50]
3	КОНТРОЛЬ	103	18	1	13	8,5	1	1	37
		[77;108]	[16;25]	[0;5]	[6;15]	[7;12]	[0;2]	[0;2]	[24;48]
	Ф-115	74	14	0,5	7	5,5	1	1	23
	36,3 мг/кг	[46;91]	[8;20]	[0;1,5]	[3;11]	[2,5;8,5]	[0,5;1,5]	[1;5]	[14;30]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ф-115 3,63 мг/кг	70 [11;68]	12 [8;16]	4 [1;5]	21 [13;22]	14 [9;21]	2 [0;5]	7 [1;9]	30 [30;40]
	Ф-143 37,9 мг/кг	99 [95;105]	15 [15;21]	2,5 [0,5;5,5]	19 [12;26]	6,5 [4;10]	1,5 [0,5;3]	6 [1,5;11]	33 [32;38]
	Ф-143 3,79 мг/кг	86 [74;91]	12 [9;16]	3 [2;4]	15 [13;20]	8 [7;12]	2 [0;2]	8 [1;9]	33 [27;34]
	Ф-144 36,7 мг/кг	114 [97;126]	25 [24;27]	3,5 [0;8]	8 [4;22]	6,5 [6;12]	1 [1;3]	5 [5;7]	46 [36;54]
	Ф-144 3,67 мг/кг	102 [123;147]	16 [19;26]	0 [0;0]	9 [1;16]	17 [1;25]	1 [0;1]	4 [0;6]	25 [28;42]
	Ф-147 38,7 мг/кг	88 [78;90]	15 [9;19]	0 [0;1]	5 [5;12]	6 [5;7]	1 [0;1]	1 [0;5]	28 [24;28]
	Ф-147 3,87 мг/кг	90 [91;102]	16 [10;20]	2 [1;2]	3 [1;4]	5 [3;17]	0 [0;1]	1 [1;3]	13 [22;40]
	Ф-149 37,9 мг/кг	83 [76;104]	18 [18;22]	1 [0;5]	8 [8;16]	8 [8;10]	1 [0;1]	2 [0;2]	27 [27;39]
	Ф-149 3,79 мг/кг	96 [98;103]	12 [12;20]	2 [1;7]	5 [4;8]	9 [7;13]	1 [0;2]	3 [0;13]	26 [18;27]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4	контроль	71 [55;90]	15 [11;22]	2,5 [0;8]	14 10;16]	7 [5;11]	2 [ 1;2]	8 [4;13]	36 [27;42]
	Ф-159 27,3 мг/кг	68 [61;72]	11 [7;26]	0 [0;0]	13 [3;14]	2 [1;6]	1 [0;1]	6 [0;8]	20 [12;43]
	Ф-159 2,73 мг/кг	70 [40;80]	13 [9;15]	5 [5;6]	6 [5;8]	5 [4;6]	1 [0;1]	2 [2;4]	24 [20;29]
	Ф-164 29,9 мг/кг	64 [11;84]	21 [15;28]	1 [0;9]	9 [5;17]	8 [6;10]	1 [0;1]	4 [2;6]	32 [18;46]
	Ф-164 2,99 мг/кг	87 [87;136]	17 [15;18]	4 [4;5]	8 [7;10]	15 [11;17]	1 [1;2]	5 [2;8]	28 [28;31]
5	контроль	94 [85;96]	13 [11;17]	5 [2;8]	22 [14;25]	9 [8;11]	1 [0;1]	1 [0;6]	42 [31;49]
	Ф-183 29,6 мг/кг	78 [71;83]	27 [11;31]	2 [0;3]	15 [9;17]	9 [2;9]	2 [2;3]	9 [7;14]	38 [27;50]
	Ф-183 2,96 мг/кг	106 [80;122]	10 [9;18]	0 [0;5]	10 [7;16]	13 [11;15]	0 [0;0]	0 [0;0]	24 [20;26]
	Ф-184 31,0 мг/кг	105 [93;119]	19 [14;32]	5 [1;8]	18 [11;19]	10 [9;13]	1 [0;1]	3 [2;6]	46 [31;52]



Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ф-184 3,1 мг/кг	84 [62;94]	15 [12;16]	4 [2;12]	17 [14;19]	11 [10;20]	1 [0;2]	2 [0;5]	37 [36;38]
	Ф-185 32,4 мг/кг	112 [93,5;150]	21 [18;24]	1 [0;2]	18 [17;19]	11 [10;12]	0 [0;0]	0 [0;0]	40 [35;44]
	Ф-185 3,24 мг/кг	104 [87;136]	12 [8;19]	0 [0;3]	11 [6;15]	14 [11;17]	0 [0;1]	0 [0;0]	24 [16;39]
	Ф-186 32,4 мг/кг	86 [74;89]	14 [9;15]	0 [0;1]	7** [2;7]	3 [3;5]	0 [0;0]	0 [0;0]	23* [16;24]
	Ф-186 3,24 мг/кг	87,5 [83;102]	17 [15;18]	1 [0;6]	12 [5;16]	18* [13;20]	0 [0;0]	0 [0;0]	28 [21;37]
	Ф-187 33,8 мг/кг	84 [72;103]	19 [13;24]	1 [0;2]	11 [7;19]	8 [7;8]	2 [1;3]	7 [2;10]	34 [23;41]
	Ф-187 3,38 мг/кг	105 [96;117]	15 [13;16]	3 [2;3]	8 [6;15]	8 [5;14]	1 [1;2]	5 [4;6]	25 [23;34]
	Ф-194 33,8 мг/кг	70 [65;72]	17 [9;17]	0* [0;1]	15 [14;16]	4 [2;5]	1 [0;1]	2 [0;12]	31 [26;33]
	Ф-194 3,38 мг/кг	87 [66;90]	12 [11;15]	4 [2;5]	10 [8;12]	13 [4;15]	1 [0;2]	4 [0;10]	29 [26;31]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6	контроль	91 [75;110]	16 [10;22]	3 [1;6]	19 [16;23]	15 [9;21]	1 [0;2]	4 [2;9]	37 [32;45]
	М-20 37,0 мг/кг	74 [50;98]	16 [11;20]	1 [0;1]	14 [9;19]	11 [5;15]	1 [0;2]	7 [2;11]	27 [18;35]
	М-20 3,7 мг/кг	89 [43;89]	14 [6;22]	1 [0;1]	13 [9;16]	14 [5;21]	1 [0;2]	6 [0;10]	36 [13;35]
	4.112 35,6 мг/кг	78 [65;85]	14 [10;23]	3 [1;4]	17 [14;21]	11 [5;13]	1 [0;2]	5 [2;9]	32 [22;40]
	4.112 3,56 мг/кг	81 [63;94]	17 [8;25]	2 [0;4]	15 [10;19]	10 [3;15]	1 [0;2]	5 [2;10]	32 [21;42]

*Примечание: 1) Данные в таблице представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [25%;75%]; 2) П (ДА) – двигательная активность, количество пересеченных квадратов, Н – количество обследованных отверстий, Вс – количество вертикальных стоек, Су – количество стоек с упором, Ц – количество заходов в центр, АГ – количество актов груминга, ДГ – длительность груминга, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность (сумма сток и заглядываний в отверстия); 3) \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,01$  - различия статистически значимы по отношению к группе контроля (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).*

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (Таблица 3), соединение Ф-147 (38,7 мг/кг) статистически значимо снижало время пребывания животных в светлом отсеке до 0, что указывает на проявление анксиогенных свойств.

Под влиянием соединений Ф-45 (3,63 мг/кг) и Ф-101 (4 мг/кг) наблюдалась тенденция к увеличению пребывания животных в светлом отсеке по сравнению с контрольной группой.

В группе животных, получавших соединение Ф-102 в дозе 3,95 мг/кг, отмечалась тенденция к увеличению количества заходов в светлый отсек, а в дозе 39,5 мг/кг - к снижению времени пребывания мышей в светлом отсеке и центре, количества заходов в темный отсек и стоек соответственно по сравнению с контролем.

Увеличение количества заходов и времени пребывания животных в светлом отсеке указывает на способность соединений подавлять чувство страха высоты и открытого пространства и оказывать анксиолитическое действие. Наиболее выраженное анксиолитическое свойство отмечено у соединения Ф-45 (3,63 мг/кг), что согласуется с результатами теста «открытое поле».

В группах животных, получавших Ф-30 (34,5 мг/кг) и Ф-86 (3,8 мг/кг) количество заходов в светлый отсек и время пребывания в нем снижались до 0 (статистически незначимо) по сравнению с контрольными значениями, что указывает на наличие анксиогенных свойств. Но, наблюдаемая разница в поведении животных под влиянием Ф-86 связана, главным образом, с проявлением седативного действия данного соединения, что дополнительно подтверждает результаты теста «открытое поле». Соединение Ф-30 в дозе 3,45 мг/кг не изменяло поведение животных. Под действием соединения Ф-86 в дозе 38,3 мг/кг отмечалось небольшое снижение времени пребывания животных в центре, количества заходов в темный отсек и стоек по сравнению с контролем (статистически незначимо).

Под действием соединения Ф-34 в дозе 35,1 мг/кг отмечалась тенденция к снижению времени пребывания в центре, количество заходов в светлые и темные рукава, что указывает на проявление умеренных седативных свойств. Соединения

Ф-34 в дозе 3,51 мг/кг не оказывало влияния на поведение животных в данном тесте.

В группе животных, получавших соединение Ф-63 в дозе 37,7 мг/кг, наблюдалась тенденция к уменьшению количества заходов в центр и стоек и к увеличению длительности груминга по сравнению с контролем, а в группе, получавшей Ф-63 в дозе 3,8 мг/кг - к увеличению времени пребывания в центре и к снижению времени пребывания в темном отсеке.

Под влиянием соединения Ф-61 в дозе 37,1 мг/кг отмечалась тенденция к увеличению длительности пребывания в светлом отсеке и груминга, что указывает о проявлении состояния комфорта.

Таким образом, по результатам теста «Приподнятый крестообразный лабиринт», можно сделать вывод, что соединение Ф-147 (38,7 мг/кг) оказывает слабовыраженное анксиогенное действие.

Таблица 3. Влияние новых производных тиетанилксантина на параметры индивидуального поведения мышей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после однократного внутривентрального введения, (Ме [25%;75%]).

Се рия	Группа (n=6-10)	Всо	Вц	Вто	Кзсо	Кзто	Ст	Д	У	АГ	ДГ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	контроль	16 [11;31]	33 [16;49]	144 [94;172]	2 [1;5]	7 [4;8]	10 [6;16]	0 [0;2]	0 [0;0]	2 [1;3]	9 [5;17]
	Ф-30 34,5 мг/кг	0 [0;6]	11 [2;15]	169 [142;178]	0 [0;1]	5 [2;7]	4 [4;4]	0 [0;0]	0 [0;0]	2 [2;3]	11 [8;37]
	Ф-30 3,45 мг/кг	28 [6;34]	32 [23;59]	123 [93;142]	2 [2;4]	7 [4;11]	11 [8;15]	1 [0;2]	0 [0;0]	1 [1;1]	7 [4;8]
	Ф-33 34,9 мг/кг	7,5 [3;23]	24 [20;40]	140 [120;146]	2 [1;5]	7 [6;8]	10 [8;12]	2 [0;3]	0 [0;0]	3 [2;4]	13 [6;25]
	Ф-33 3,49 мг/кг	23 [9;44]	40 [19;75]	77 [64;161]	4 [0;6]	8 [4;9]	11 [8;11]	2 [0;2]	0 [0;0]	0 [0;3]	0 [0;5]
	Ф-34 35,1 мг/кг	4 [3;10]	11 [10;19]	169 [145;170]	1 [1;1]	4 [4;5]	12 [6,5;17]	2 [0;2]	0 [0;0]	3 [1;3]	12 [7;13]
	Ф-34 3,51 мг/кг	16 [7;33]	38 [13;51]	142 [86;167]	0 [0;4]	8 [4;15]	5 [5;6]	1 [0;2]	0 [0;1]	2 [1;2]	7 [4;17]

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Ф-45 36,3 мг/кг	4 [0;15]	21 [14;26]	154 [148;160]	2 [0;3]	5,5 [5;7]	11 [8;12]	1 [0;2]	0 [0;0]	3 [2;3]	10 [9;10]
	Ф-45 3,63 мг/кг	64 [29;91]	41 [37;62]	75 [27;114]	3 [3;10]	7 [6;10]	6 [6;12]	0 [0;0]	0 [0;0]	2 [0;5]	8 [4;14]
	Ф-61 37,1 мг/кг	32 [23;38]	17 [16;30]	125 [119;145]	4 [2;5]	7 [6;8]	7 [5;14]	1 [0;1]	0 [0;0]	3 [2;3]	17 [16;20]
	Ф-61 3,71 мг/кг	22 [4;25]	26 [21;33]	103 [103;157]	1 [1;2]	3 [1;5]	2 [0;9]	0 [0;2]	0 [0;0]	2 [1;2]	13 [7;14]
2	КОНТРОЛЬ	13 [4;20]	20 [19;37]	133 [89;166]	2 [0;3]	5 [4;7]	11 [7;15]	1 [0;2]	0 [0;0]	2 [1;2]	7 [2;14]
	Ф-63 37,7 мг/кг	1 [1;4]	11 [6;16]	167 [164;172]	0,5 [0;3]	3 [2,5;5]	4 [1;6]	1 [0;3]	0 [0;1]	2 [1,5;3,5]	17 [11;22]
	Ф-63 3,8 мг/кг	15 [5;29]	55 [30;67]	102 [73;150]	2 [0;5]	9 [5;9]	11 [9;14]	0 [0;0]	0 [0;0]	2 [1;3]	4 [4;17]
	Ф-86 38,3 мг/кг	2 [0;5]	7 [6;8]	160 [160;163]	1 [0;1]	2 [2;2]	4 [4;6]	1 [1;1]	0 [0;0]	2 [0;3]	10 [0;13]
	Ф-86 3,83 мг/кг	0 [0;7]	49 [17;58]	124 [122;163]	0 [0;1]	8 [4;11]	8 [5;9]	0 [0;3]	0 [0;0]	1 [0;1]	5 [0;7]

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Ф-101 40,3 мг/кг	2 [1;2]	33 [32;37]	143 [141;144]	3 [2;3]	8 [7;11]	16 [8;20]	0 [0;0]	0 [0;0]	1 [0;2]	4 [0;6]
	Ф-101 4 мг/кг	38 [24;45]	33 [8;47]	95 [32;172]	3 [0;9]	7 [2;8]	4 [2;7]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;3]	0 [0;16]
	Ф-102 39,5 мг/кг	0 [0;2]	6 [1;8]	163 [160;179]	0 [0;1]	2 [1;5]	4 [3;5]	2 [0;2]	0 [0;1]	1 [0;3]	10 [0;30]
	Ф-102 3,95 мг/кг	50 [25;70]	58 [35;61]	112 [49;159]	5 [4;6]	6 [5;9]	8 [8;13]	1 [0;2]	0 [0;1]	1 [0;1]	6 [0;18]
	Ф-106 36,3 мг/кг	15 [8;15]	20 [18;20]	143 [142;145]	2 [2;3]	4 [4;5]	7 [5;13]	1 [0;2]	0 [0;1]	3 [3;3]	12 [12;15]
	Ф-106 3,63 мг/кг	18 [6;31]	45 [21;47]	134 [127;141]	3 [1;5]	5 [2;8]	9 [5;12]	0 [0;2]	0 [0;0]	1 [1;4]	9 [3;23]
3	контроль	22 [8;34]	23 [14;41]	137 [102;163]	2 [0;6]	6 [4;8]	11 [8;15]	0 [0;1]	0 [0;0]	2 [1;2]	9 [7;17]
	Ф-115 36,3 мг/кг	22 [10;28]	15 [7;25]	138 [128;162]	2 [1;3]	3 [2,9]	2 [0;11]	0 [0;0]	0 [0;0]	2 [0;2]	6 [0;10]
	Ф-115 3,63 мг/кг	24 [20;42]	33 [20;56]	105 [100;138]	2 [2;4]	6 [5;11]	16 [6;17]	0 [0;1]	0 [0;0]	2 [1;3]	6 [2;7]

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Ф-143 37,9 мг/кг	16 [14;23]	20 [19;40]	143 [117;145]	5 [4;10]	8 [6;10]	7 [0;8]	0 [0;4]	0 [0;0]	1 [:3]	10 [3;13]
	Ф-143 3,79 мг/кг	18 [11;19]	25 [14;25]	137 [129;145]	4 [2;4]	7 [4;9]	10 [8;15]	0 [0;1]	0 [0;0]	1 [1;3]	7 [5;7]
	Ф-144 36,7 мг/кг	9 [3;14]	17 [8;25]	12 [147;169]	2 [1;3]	6 [3;7]	5 [4;8]	2 [1;3]	0 [0;0]	3 [2;10]	5 [2;13]
	Ф-144 3,67 мг/кг	7 [5;12]	11 [1;22]	158 [115;169]	0 [0;1]	2 [0;5]	4 [0;13]	0 [0;0]	0 [0;0]	1 [0;1]	2 [0;13]
	Ф-147 38,7 мг/кг	0* [0;0]	16 [8;4]	165 [147;173]	0 [0;0]	4 [3;5]	7 [4;9]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;1]	0 [0;3]
	Ф-147 3,87 мг/кг	10 [2;16]	39 [4;52]	125 [111;176]	2 [0;2]	6 [1;10]	4 [1;9]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;1]	0 [0;7]
	Ф-149 37,9 мг/кг	8 [6;12]	17,5 [13;3]	153 [146;13]	2 [1,5;2]	4 [3;5]	4 [3;6]	1 [1;2]	0 [0;0]	0,5 [0;1]	3 [0;7]
	Ф-149 3,79 мг/кг	0 [0;9]	14 [1;47]	124 [124;179]	0 [0;1]	3 [1;8]	6 [6;12]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;1]	0 [0;7]



Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4	контроль	21 [11;44]	20 [6;21]	138 [114;174]	5 [0;6]	7 [4;9]	11 [9;12]	0 [0;0]	0 [0;0]	1 [0;3]	9 [0;37]
	Ф-159 27,3 мг/кг	4 [3;6]	14 [8 ;15]	163 [162;166]	1 [1;1]	5 [3;6]	5 [4;5]	0 [0;2]	0 [0;0]	2 [2;4]	9 [7;]
	Ф-159 2,73 мг/кг	46 [13;54]	28 [11;37]	98 [97;156]	2 [2;4]	3 [2;3]	8 [2;12]	0 [0;2]	0 [0;1]	1 [0;2]	3 [0;7]
	Ф-164 29,9 мг/кг	20 [16;34]	20 [15;25]	137 [120;153]	5 [3;6]	6 [4;8]	7 [2;15]	0 [0;0]	0 [0;1]	3 [2;3]	11 [10;14]
	Ф-164 2,99 мг/кг	16 [12;49]	66 [17;72]	97 [41;163]	2 [0;4]	4 [1;4]	5 [4;14]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;1]	0 [0;5]
5	Контроль	13 [10;31]	18 [9;29]	138 [129;162]	1 [0;2]	6 [4;9]	12 [10;18]	0 [0;1]	1 [0;1]	2 [1;2]	8 [2;21]
	Ф-183 29,6 мг/кг	6 [3;13]	15 [7;28]	162 [140;170]	1 [1;3]	4 [2;8]	11 [6;12]	1 [0;2]	1 [0;1]	3 [2;4]	15 [8;28]
	Ф-183 2,96 мг/кг	8 [10;19]	1 [0;1]	178 [151;179]	1 [0;1]	1 [1;8]	2* [2;7]	0 [0;0]	0 [0;1]	0 [0;0]	0 [0;0]

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Ф-184	5	22	149	1	5	8	2	0	3	11
	31,0 мг/кг	[3;17]	[17;27]	[139;162]	[0;3]	[4;6]	[7;9]	[1;2]	[0;0]	[3;3]	[8;14]
	Ф-184	7	2	171	1	1	8	0	1	8	15
	3,1 мг/кг	[3;28]	[2;13]	[139;175]	[1;3]	[1;7]	[6;14]	[0;0]	[1;1]	[1;36]	[5;16]
	Ф-185	19	29	134	4*	6	7	2	1	2	6
	32,4 мг/кг	[15;21]	[19;38]	[128;141]	[3;5]	[5;9]	[6;12]	[1;3]	[1;1]	[0;4]	[0;14]
	Ф-185	6	0	155	0	2	2	2	0	2	9
	3,24 мг/кг	[6;25]	[0;121]	[52;174]	[0;1]	[1;7]	[0;22]	[1;2]	[0;1]	[0;4]	[0;18]
	Ф-186	9,5	27,5	144	2	6	7,5	0	0	3,5	9
32,4 мг/кг	[6;13]	[23;33]	[139;148]	[2;3]	[5;7]	[7;9]	[0;0]	[0;1]	[3;5]	[7;10]	
Ф-186	10	16	164	1	4	8	0	0	0	0	
3,24 мг/кг	[0;57]	[3;19]	[104;167]	[0;1]	[1;5]	[7;21]	[0;0]	[0;0]	[0;1]	[0;1]	
Ф-187	7	13	156	3	3	8	0	0	2	11	
33,8 мг/кг	[6;12]	[9;19]	[151;166]	[2;4]	[1;5]	[7;10]	[0;1]	[01]	[1;3]	[7;12]	
Ф-187	0	4	169	0	1	9	0	0	0	0	
3,38 мг/кг	[0;8]	[2;11]	[168;178]	[0;1]	[1;1]	[4;13]	[0;0]	[0;1]	[0;2]	[0;9]	

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Ф-194	8	39	135	2,5	7	12,5	1,5	0,5	4	7
	33,8 мг/кг	[5;11]	[32;45]	[129;139]	[1;4]	[7;8]	[11;15]	[1;2]	[0;1]	[2;4]	[5;8]
	Ф-194	12	19	143	2	4	6	0	0	1	10
	3,38 мг/кг	[7;21]	[12;30]	[140;156]	[1;2]	[3;4]	[3;10]	[0;0]	[0;0]	[1;3]	[2;23]
6	Контроль	17	10	151	3	2	7	0	0	3	10
		[7;30]	[6;16]	[120;168]	[1;3]	[1;2]	[6;13]	[0;1]	[0;0]	[1;5]	[5;19]
	М-20	11	7	149	2	2	8	2	1	3	14
	37,0 мг/кг	[4;21]	[3;14]	[101;174]	[1;3]	[1;4]	[7;16]	[1;2]	[0;1]	[1;6]	[11;25]
	М-20	14	10	161	3	2	10	0	0	3	16
	3,7 мг/кг	[5;17]	[1;22]	[134;173]	[2;4]	[1;3]	[6;15]	[0;0]	[0;0]	[1;4]	[11;20]
	4.112	9	16	160	3	2	6	1	0	1	14
	35,6 мг/кг	[4;17]	[4;21]	[145;176]	[1;3]	[2;3]	[4;17]	[0;2]	[0;0]	[1;3]	[7;19]
	4.112	11	15	170	2	4	7	0	0	3	10
	3,56 мг/кг	[4;23]	[7;23]	[137;177]	[2;4]	[2;6]	[5;9]	[0;2]	[0;0]	[2;4]	[8;23]

Примечание: 1) Данные в таблице представлены в виде медианы и межквартильного размаха  $Me [25\%;75\%]$ ; 2)  $V_{co}$  – время в светлом отсеке,  $V_{ц}$  – время в центре,  $V_{то}$  – время в темном отсеке,  $K_{3co}$  – количество заходов в светлый отсек,  $K_{3то}$  – количество заходов в темный отсек,  $St$  – количество стоек,  $D$  – дефекация,  $У$  – уриация,  $АГ$  – количество актов груминга,  $ДГ$  – длительность груминга ; 3) \* -  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по отношению к группе контроля (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

### 3.2 Изучение антидепрессивной активности соединений в тестах TST и FST

В тесте «Подвешивание мышей за хвост» (TST) в группах животных, получавших Ф-102 (3,95 мг/кг) и Ф-143 (3,79 мг/кг), длительность иммобилизации сокращалась на 47% и 46% соответственно по сравнению с контролем, что указывает на проявление антидепрессивных свойств. Соединения Ф-102 и Ф-143 в больших дозах не изменяли длительность иммобилизации.

Соединения М-20 (37 мг/кг и 3,7 мг/кг) и 4.112 (35 мг/кг и 3,5 мг/кг) снижали длительность иммобилизации на 49%, 53%, 48% и 37% соответственно по сравнению с контролем.

Для более детального исследования антидепрессивных свойств был использован тест принудительного плавания в модификации Е.В. Щетинина (FST). В тесте FST, кроме длительности иммобилизации, определяли индекс депрессивности.

Соединение Ф-102 в дозе 3,95 мг/кг снижало ИД на 33% по сравнению с контрольной группой, а в дозе 39,5 мг/кг отмечалась тенденция к снижению этого параметра.

В группах животных, получавших соединение М-20 в дозах 37 мг/кг и 3,7 мг/кг, индекс депрессивности был ниже на 36% и 43%, длительность иммобилизации – на 29% и 37% соответственно, чем в контрольной группе.

Под влиянием соединения 4.112 в дозах 35 мг/кг и 3,5 мг/кг ИД снижался на 38% и 33% соответственно по сравнению с контролем. Длительность иммобилизации под влиянием соединения 4.112 имела тенденцию к уменьшению.

Под действием остальных производных тиаганилксантина длительность иммобилизации и индекс депрессивности оставались на уровне контрольного значения соответствующей серии.

Таким образом, результаты тестов «Подвешивание мышей за хвост» и «Принудительного плавания» показали, что соединения Ф-102 (3,95 мг/кг), М-20 (3,7 мг/кг и 37 мг/кг) и 4.112 (3,5 мг/кг и 35 мг/кг) при однократном внутрибрюшинном введении оказывают антидепрессивное действие.

Таблица 4. Влияние новых производных тиагилксантина на параметры поведения мышей в тестах TST и FST после однократного внутрибрюшинного введения, Me [25%;75%].

Серия	Группы n=6-10	Иммобилизация (TST)	Иммобилизация (FST)	Индекс депрессивности (FST)
1	2	3	4	5
1	Контроль	112 [93;156]	180 [144;208,5]	0,9 [0,8;0,9]
	Ф-30 34,5 мг/кг	120 [109;140]	162 [121;174]	1,2 [0,8;1,2]
	Ф-30 3,45 мг/кг	103 [96;112]	116 [74;126]	0,8 [0,7;0,8]
	Ф-33 34,9 мг/кг	94 [74;100]	151 [150;160]	0,9 [0,8;0,9]
	Ф-33 3,49 мг/кг	113 [99;136]	214 [200;234]	0,9 [0,7;1,0]
	Ф-34 35,1 мг/кг	104 [102;134]	194 [76;237]	0,8 [0,7;0,8]
	Ф-34 3,51 мг/кг	136 [123;147]	156 [134;230]	0,8 [0,7;1,0]
	Ф-45 36,3 мг/кг	109 [87;118]	150 [89;194]	0,8 [0,8;0,9]
	Ф-45 3,63 мг/кг	121 [119;127]	220 [110;238]	0,8 [0,7;1,3]
	Ф-61 37,1 мг/кг	150 [143;160]	190 [133;212]	0,8 [0,7;1,4]
	Ф-61 3,71 мг/кг	126 [90;130]	216 [208;229]	0,8 [0,6;0,9]

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
2	Контроль	118 [89;138]	205 [182;216]	1,2 [0,9;1,3]
	Ф-63 37,7 мг/кг	117 [96;126]	185 [142;231]	1,0 [1;1,2]
	Ф-63 3,8 мг/кг	101 [83;119]	236 [219;251]	0,9 [0,8;1]
	Ф-86 38,3 мг/кг	87 [73;104]	163 [150;190]	1,0 [1;1,3]
	Ф-86 3,83 мг/кг	93 [57;99]	183 [173;222]	0,7 [0,7;0,8]
	Ф-101 40,3 мг/кг	164* [146;196]	199 [185;202]	1,0 [0,8;1,3]
	Ф-101 4 мг/кг	147 [146;152]	218 [193;223]	1,0 [1;1,2]
	Ф-102 39,5 мг/кг	139 [92;163]	206 [180;223]	0,9 [0,75;1]
	Ф-102 3,95 мг/кг	63* [20;75]	196 [173;209]	0,7* [0,65;0,8]
	Ф-106 36,3 мг/кг	97 [71;104]	199 [136;199]	0,9 [0,7;1]
	Ф-106 3,63 мг/кг	145 [135;153]	181 [177;203]	0,9 [0,7;0,9]
3	Контроль	152 [103;165]	189 [157;204]	0,9 [0,7;1,0]
	Ф-115 36,3 мг/кг	124 [60;191]	180 [174;21]	1,0 [0,7;1,0]
	Ф-115 3,63 мг/кг	84 [80;90]	171 [171;222]	0,8 [0,7;1,0]

1	2	3	4	5
	Ф-143 37,9 мг/кг	121 [106;135]	185,5 [168;211]	1,0 [0,7;1,3]
	Ф-143 3,79 мг/кг	82* [73;86]	179 [150;214]	0,8 [0,7;1,0]
	Ф-144 36,7 мг/кг	137 [90;188]	215 [191;234]	0,7 [0,7;0,8]
	Ф-144 3,67 мг/кг	151 [134;167]	166 [146;208]	1,1 [0,5;1,1]
	Ф-147 38,7 мг/кг	88,5 [68;136]	198 [177;228]	0,9 [0,9;1,1]
	Ф-147 3,87 мг/кг	148 [130;159]	203 [154;204]	0,7 [0,7;1,05]
	Ф-149 37,9 мг/кг	127 [87;178]	199 [140;210]	0,8 [0,6;0,9]
	Ф-149 3,79 мг/кг	150 [120;173]	221 [206;226]	1,2 [0,6;1,5]
4	Контроль	124 [100;164]	201 [195;214]	1,1 [0,9;1,3]
	Ф-159 27,3 мг/кг	116 [82;143]	163 [163;233]	0,8 [0,8;0,9]
	Ф-159 2,73 мг/кг	120 [80;130]	180 [166;211]	0,9 [0,7;0,95]
	Ф-164 29,9 мг/кг	164 [95;164]	186 [222;237]	1,0 [0,8;1,3]
	Ф-164 2,99 мг/кг	144 [136;152]	170 [165;207]	0,97 [0,9;1,1]

1	2	3	4	5
5	Контроль	100,5 [85,5;128]	231 [231;233]	0,9 [0,7;1,0]
	Ф-183 29,6 мг/кг	92 [73;110]	186 [170;201]	0,9 [0,7;0,9]
	Ф-183 2,96 мг/кг	86 [85;100]	210 [179;222]	0,9 [0,7;1,0]
	Ф-184 31,0 мг/кг	114 [110;149]	197 [180;224]	0,85 [0,8;1,1]
	Ф-184 3,1 мг/кг	89 [86;94]	170 [80;232]	0,9 [0,9;1,1]
	Ф-185 32,4 мг/кг	107,5 [102,5;125]	222 [204;240]	1,0 [1,0;1,4]
	Ф-185 3,24 мг/кг	136 [123;142]	231 [229;237]	1,0 [0,6;1,0]
	Ф-186 32,4 мг/кг	106 [82;182]	170 [159;205]	1,1 [1,0;1,3]
	Ф-186 3,24 мг/кг	102 [95;126]	223 [196;228]	1,2 [1,0;1,2]
	Ф-187 33,8 мг/кг	101 [99;107]	195 [169;211]	1,1 [0,9;1,1]
	Ф-187 3,38 мг/кг	124 [99;138]	183 [164;231]	0,9 [0,8;1,2]
	Ф-194 33,8 мг/кг	124,5 [104;130]	173 [160;209]	0,9 [0,7;0,9]
	Ф-194 3,38 мг/кг	126 [95;131]	211 [199;215]	0,9 [0,6;1]



1	2	3	4	5
6	Контроль	110 [78;131]	202 [179;218]	1,04 [0,85;1,4]
	М-20 37,0 мг/кг	56* [37;56]	144* [117;159]	0,67* [0,45;0,69]
	М-20 3,7 мг/кг	47* [40;50]	127* [112;148]	0,6* [0,5;0,7]
	4.112 35,6 мг/кг	53* [48;60]	165 [114;170]	0,64* [0,5;0,7]
	4.112 3,56 мг/кг	64* [58;66]	155 [153;174]	0,7* [0,5;0,75]

Примечание: 1) Данные в таблице представлены в виде медианы и межквартильного размаха  $Me [25\%;75\%]$ ; 2) \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,001$  - различия статистически значимы по отношению к группе контроля (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

### 3.3 Изучение ноотропной активности соединений в тесте «Условная реакция пассивного избегания»

В тесте «Условная реакция пассивного избегания» в группах, получавших после обучения Ф-34 (35,1 мг/кг) и Ф-61 (37,1 мг/кг) на 3 сутки животные вовсе не посещали темный отсек установки по сравнению с контрольными животными (посещавшими его), что говорит о положительном влиянии на память и наличии ноотропных свойств (Таблица 5). На 7, 14 и 30 суток после введения Ф-34 и Ф-61 отмечалась тенденция к удлинению латентного периода первого захода в темный отсек по сравнению контрольной группой.

Под влиянием Ф-34 и Ф-61 существенно уменьшалось количество животных, зашедших в темный отсек. Если в контрольной группе доля животных, зашедших в темный отсек через 24 часа, 3,7, 14 и 30 суток, составила 60 %, 80 %, 60 %, 60 %, 67 %, то в группе, получавшей Ф-34 – 14 %, 14 %, 14 %, 57 %, 28 %, в группе, получавшей Ф-61 – 17 %, 0, 17 %, 17 %, 33 % соответственно, что так же указывает на возможное наличие ноотропной активности у данных соединений

Таблица 5. Влияние новых производных тиетанилксантина на обучаемость, способность к сохранению и воспроизведению памятного следа у мышей в тесте «Условная реакция пассивного избегания» после однократного внутрибрюшинного введения, (Ме [25%;75%]).

Серия	Группа n=6	Значения показателей															
		Этап обучения	Этап воспроизведения														
			24 часа			3 суток			7 суток			14 суток			30 суток		
			ЛП, сек	КЗ	n/N, %	ЛП, сек	КЗ	n/N, %	ЛП, сек	КЗ	n/N, %	ЛП, сек	КЗ	n/N, %	ЛП, сек	КЗ	n/N, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	Контроль	24 [15;33]	148,5 [18;180]	1 [0;2]	4/6 67%	43,5 [15;78]	3 [1;5]	4/6 67%	27 [15;80]	2,5 [0;6]	4/6 67%	19 [15;160]	2 [0;6]	4/6 67%	17,5 [15;24]	2 [1;5]	6/6 100%
	Ф-30 34,5 мг/кг	19,5 [19;22]	161,5 [69;180]	0,5 [0;1]	4/6 67%	95,5 [24;180]	2,5 [0;4]	4/6 67%	14 [9;180]	4 [0;7]	4/6 67%	19 [15;180]	3,5 [0;8]	4/6 67%	12,5 [8;180]	2,5 [0;4]	6/6 100%
	Ф-30 3,45 мг/кг	40,5 [23;52]	116 [52;124]	2,5 [2;3]	3/6 50%	57,5 [45;74]	3,5 [2;4]	4/6 67%	36,5 [20;53]	3,5 [3;4]	4/6 67%	33,5 [23;41]	3,5 [2;4]	5/6 83%	26,5 [19;45]	2,5 [2;4]	6/6 100%
	Ф-33 34,9 мг/кг	32 [20;77]	180 [117;180]	2 [0;3]	4/6 67%	130,5 [27;180]	2,5 [0;4]	4/6 67%	146,5 [29;180]	1,5 [0;2]	6/6 100%	29 [11;141]	4 [1;7]	6/6 100%	19,5 [6;180]	3 [0;5]	6/6 100%
	Ф-33 3,49 мг/кг	76,5 [59;96]	76 [46;98]	2,5 [1;3]	4/6 67%	43 [26;85]	3 [2;4]	4/6 67%	47 [36;52]	2,5 [2;3]	4/6 67%	43,5 [36;56]	3 [3;4]	5/6 83%	41 [26;52]	3,5 [2;4]	5/6 83%
	Ф-34 35,1 мг/кг	34 [14;98]	180 [180;180]	0 [0;0]	0/6 # 0%	180 * [180;180]	0 * [0;0]	0/6# 0%	180 [180;180]	1 [0;1]	0/6# 0%	138,5 [13;180]	1 [0;3]	3/6 50%	79 [66;180]	1 [0;3]	3/6 50%
	Ф-34 3,51 мг/кг	39 [38;46]	98 [78;180]	3 [2;4]	4/6 67%	116 [89;180]	4 [2;5]	4/6 67%	120 [46;180]	5 [4;6]	5/6 83%	130 [56;180]	4 [3;6]	5/6 83%	180 [96;180]	6 [3;7]	6/6 100%

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	Ф-45 36,3 мг/кг	51,5 [23;129]	180 [112;180]	0 [0;2]	2/6 33%	116,5 [48;180]	1 [0;3]	3/6 50%	43,5 [19;90]	1 [0;2]	4/6 67%	29,5 [15;101]	2,5 [2;6]	5/6 83%	37 [20;154]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-45 3,63 мг/кг	48 [36;69]	136 [120;174]	1 [1;3]	4/6 67%	141 [96;170]	1 [1;3]	4/6 67%	56 [18;149]	1 [1;4]	4/6 67%	48 [36;179]	2 [2;4]	5/6 83%	46 [29;123]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-61 37,1 мг/кг	34 [14;98]	180 [180;180]	1 [0;1]	1/6 17 %	180 * [180;180]	0 * [0;0]	0/6# 0%	180 [180;180]	0 [0;0]	1/6 17 %	113 [80;180]	1 [0;1]	1/6 17 %	108 [141;180]	0 [0;1]	2/6 33 %
	Ф-61 3,71 мг/кг	18,5 [10;23]	70,5 [35;85]	3,5 [2;4]	4/6 67%	39,5 [22;69]	3,5 [2;4]	4/6 67%	19,5 [15;25]	3 [2;4]	4/6 67%	57 [45;84]	3 [2;4]	4/6 67%	26 [23;42]	2 [1;3]	4/6 67%
2	Контроль	20,5 [15;30]	165 [69;180]	2 [0;3]	4/6 67%	77 [20;180]	2,5 [0;5]	4/6 67%	33 [7;35]	3,5 [0;7]	5/6 83%	30 [17;30]	5 [2;7]	5/6 83%	10,5 [9;13]	5 [1;7]	5/6 83%
	Ф-63 37,7 мг/кг	25 [18;26]	96,5 [62;129]	3,5 [3;4]	2/6 33%	79 [61;139]	6 [5;7]	3/6 50%	15,5 [7;20]	5 [4;7]	3/6 50%	10,5 [8;22]	6,5 [5;8]	4/6 67%	17 [8;23]	3 [2;5]	6/6 100%
	Ф-63 3,8 мг/кг	21,5 [19;36]	92,5 [85;180]	2,5 [0;4]	2/6 33%	73 [69;96]	3 [2;5]	2/6 33%	46 [42;63]	3,5 [2;5]	3/6 50%	41 [27;63]	4 [3;5]	4/6 67%	20 [10;45]	2,5 [1;5]	6/6 100%
	Ф-86 38,3 мг/кг	16 [12;20]	148,5 [60;180]	1 [0;4]	1/6 17%	66,5 [10;102]	5 [3;7]	3/6 50%	24 [10;59]	5 [2;6]	4/6 67%	9 [7;15]	3 [3;6]	6/6 100%	17 [10;24]	3 [2;3]	6/6 100%
	Ф-86 3,83 мг/кг	20 [12;36]	143 [96,5;163]	2 [0;4]	4/6 67%	86 [56;120]	3 [4;6]	5/6 83%	49 [28;99]	3 [3;4]	5/6 83%	30 [20;72]	3 [3;6]	6/6 100%	32,5 [17;59]	3 [3;4]	6/6 100%
	Ф-101 40,3 мг/кг	15,5 [9;23]	151,5 [136;180]	3 [0;4]	3/6 50%	64 [40;81]	3 [2;4]	5/6 83%	33 [29;60]	3 [3;3]	5/6 83%	33 [17;80]	2 [0;4]	5/6 83%	23 [8;79]	2 [1;2]	6/6 100%
	Ф-101 4 мг/кг	23 [19;40]	116 [85;163]	2 [2;3]	3/6 50%	120 [78;159]	2 [2;4]	4/6 67%	23 [19;39]	3 [3;4]	5/6 83%	20 [9;28]	3 [3;5]	6/6 100%	18 [17;29]	2 [2;3]	6/6 100%
	Ф-102 39,5 мг/кг	10,5 [9;12]	102 [57;116]	4 [3;5]	3/6 50%	79,5 [76;122]	5 [2;6]	4/6 67%	24,5 [19;45]	5,5 [3;7]	4/6 67%	18,5 [17;65]	3 [3;6]	5/6 83%	10,5 [7;12]	3,5 [2;5]	6/6 100%

## Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	Ф-102 3,95 мг/кг	19 [8;23]	123 [70;151]	2 [2;3]	4/6 67%	100 [49;109]	2 [2;3]	5/6 83%	30,5 [8;41]	3 [3;4]	6/6 100%	24 [11;39]	3 [4;5]	6/6 100%	28 [15;42]	3 [3;4]	6/6 100%
	Ф-106 36,3 мг/кг	13 [11;16]	175 [156;180]	0,5 [0;2]	4/6 67%	35,5 [21;74]	3,5 [3;6]	4/6 67%	19,5 [13;45]	4,5 [3;7]	5/6 83%	11,5 [8;12]	5,5 [3;6]	5/6 83%	7,5 [6;21]	4 [3;6]	5/6 83%
	Ф-106 3,63 мг/кг	23,5 [7;44]	130 [21;165]	2 [2;3]	5/6 83%	48 [16;80]	3 [2;4]	5/6 83%	19 [11;41]	2,5 [2;3]	5/6 83%	23,5 [17;33]	2,5 [2;4]	6/6 100%	21 [17;24]	2 [1;3]	6/6 100%
3	Контроль	19 [15;22]	165 [69;180]	1 [0;3]	3/6 50%	77 [20;180]	2,5 [0;5]	4/6 67%	23 [17;49]	3,5 [0;7]	4/6 67%	30,5 [17;46]	5 [2;7]	6/6 100%	10,5 [9;13]	5 [1;7]	6/6 100%
	Ф-115 36,3 мг/кг	18,5 [17;27]	110,5 [29;180]	2 [0;4]	4/6 67%	106 [56;180]	1,5 [0;3]	4/6 67%	48 [12;171]	3 [1;3]	4/6 67%	38 [12;180]	2 [0;3]	6/6 100%	12 [9;180]	3,5 [0;6]	6/6 100%
	Ф-115 3,63 мг/кг	43 [22;50]	126 [116;180]	1 [0;3]	4/6 67%	118 [69;171]	1 [1;3]	4/6 67%	34 [12;156]	1 [0;2]	4/6 67%	49 [11;148]	2 [2;6]	6/6 100%	17 [10;30]	3 [1;3]	6/6 100%
	Ф-143 37,9 мг/кг	15 [12;20]	125 [22;139]	5 [3;5]	3/6 50%	55 [12;118]	6,5 [4;8]	5/6 83%	26 [14;180]	5 [0;5]	5/6 83%	8,5 [5;12]	2,5 [2;3]	6/6 100%	17 [15;75]	1 [1;4]	6/6 100%
	Ф-143 3,79 мг/кг	22 [15;41]	102 [74;140]	2 [0;2]	3/6 50%	40 [32;75]	2 [0;4]	4/6 67%	21 [11;40]	2 [0;3]	5/6 83%	29 [20;56]	3 [1;4]	6/6 100%	25 [11;41]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-144 36,7 мг/кг	29,5 [22;31]	166 [89;180]	0,5 [0;5]	3/6 50%	20 [14;85]	4 [1;8]	4/6 67%	19,5 [7;119]	2,5 [1;5]	5/6 83%	16,5 [9;46]	4 [2;7]	6/6 100%	9 [4;36]	3 [1;4]	6/6 100%
	Ф-144 3,67 мг/кг	19 [11;29]	138 [70;180]	1 [0;2]	3/650%	46 [20;74]	1 [0;3]	5/6 83%	29 [23;74]	2 [1;2]	4/6 67%	30 [21;49]	2 [1;3]	6/6 100%	19 [4;48]	2 [1;3]	6/6 100%
	Ф-147 38,7 мг/кг	30,5 [15;44]	110 [82;180]	3 [0;4]	3/6 50%	18 [14;130]	4,5 [1;7]	5/6 83%	69,5 [11;134]	2,5 [1;7]	5/6 83%	15 [12;50]	4 [2;5]	6/6 100%	8 [6;8]	5 [4;6]	6/6 100%
	Ф-147 3,87 мг/кг	19 [11;47]	118 [70;175]	1 [0;2]	4/667%	52 [29;79]	1 [0;4]	4/6 67%	42 [23;94]	2 [1;3]	5/6 83%	38 [15;48]	2 [1;3]	6/6 100%	25 [4;43]	2 [1;3]	6/6 100%

## Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	Ф-149 37,9 мг/кг	48 [22;58]	138 [106;180]	1 [0;2]	4/6 67%	38 [29;171]	1 [1;3]	4/6 67%	39 [23;156]	1 [0;2]	5/6 83%	50 [19;142]	2 [1;5]	6/6 100%	13 [10;50]	3 [1;4]	6/6 100%
	Ф-149 3,79 мг/кг	15 [12;20]	120 [22;179]	2 [3;5]	3/6 50%	45 [12;118]	3 [2;3]	5/6 83%	22 [14;148]	2 [0;5]	5/6 83%	23 [5;46]	2 [0;2]	6/6 100%	27 [18;75]	1 [1;3]	6/6 100%
4	Контроль	29 [18;42]	142 [11;180]	1 [0;3]	4/6 67%	59 [15;72]	3 [1;3]	5/6 83%	38 [25;95]	3 [0;6]	5/6 83%	28 [25;86]	2 [0;5]	5/6 83%	20 [19;31]	2 [1;5]	6/6 100%
	Ф-159 27,3 мг/кг	39 [25;74]	154 [122;180]	0 [0;3]	2/6 33%	85 [68;180]	1 [0;3]	3/6 50%	59 [29;96]	1 [0;2]	4/6 67%	39 [18;111]	2 [1;3]	5/6 83%	45 [20;124]	2 [1;3]	6/6 100%
	Ф-159 2,73 мг/кг	31 [15;65]	143 [127;180]	0 [0;2]	3/6 50%	74 [60;156]	1 [0;3]	3/6 50%	51 [10;69]	1 [0;3]	4/6 67%	32 [12;102]	2 [1;2]	5/6 83%	55 [40;114]	2 [1;5]	6/6 100%
	Ф-164 29,9 мг/кг	20 [15;85]	119 [87;170]	0 [0;2]	3/6 50%	79 [41;140]	1 [0;2]	3/6 50%	39 [13;89]	1 [0;3]	5/6 83%	43 [28;95]	2 [1;2]	5/6 83%	41 [28;99]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-164 2,99 мг/кг	33 [20;86]	114 [42;180]	0 [0;2]	3/6 50%	52 [28;96]	1 [0;2]	3/6 50%	39 [19;87]	1 [0;2]	4/6 67%	36 [10;42]	2 [1;2]	4/6 67%	31 [20;88]	2 [1;4]	6/6 100%
5	Контроль	22 [11;29]	116 [56;172]	1 [0;2]	4/6 67%	85 [30;159]	2 [0;3]	4/6 67%	52 [15;141]	3 [0;4]	4/6 67%	48 [13;73]	2 [2;4]	6/6 100%	15 [9;53]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-183 29,6 мг/кг	36 [19;46]	108 [18;128]	2 [0;2]	3/6 50%	96 [63;147]	3 [0;3]	3/6 50%	72 [38;113]	3 [0;3]	4/6 67%	74 [19;98]	2 [1;4]	6/6 100%	26 [19;63]	2 [1;3]	6/6 100%
	Ф-183 2,96 мг/кг	41 [26;54]	98 [52;156]	1 [0;3]	3/6 50%	75 [30;148]	2 [0;2]	3/6 50%	71 [36;114]	3 [0;3]	4/6 67%	49 [46;89]	2 [2;3]	6/6 100%	52 [14;87]	2 [1;3]	6/6 100%
	Ф-184 31,0 мг/кг	29 [13;56]	85 [56;125]	1 [0;1]	3/6 50%	99 [40;119]	2 [0;2]	4/6 67%	45 [35;89]	2 [0;2]	4/6 67%	48 [39;58]	2 [1;4]	6/6 100%	20 [12;33]	3 [3;4]	6/6 100%
	Ф-184 3,1 мг/кг	22 [11;28]	82 [51;145]	1 [0;1]	3/6 50%	96 [33;144]	2 [0;4]	4/6 67%	48 [11;74]	3 [0;3]	5/6 83%	63 [19;97]	2 [1;4]	5/6 83%	38 [20;99]	2 [1;3]	6/6 100%

## Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	Ф-185 32,4 мг/кг	29 [12;51]	89 [77;106]	2 [0;2]	4/6 67%	109 [84;159]	2 [0;4]	5/6 83%	72 [26;81]	2 [1;3]	6/6 100%	56 [21;76]	1 [1;3]	6/6 100%	22 [7;36]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-185 3,24 мг/кг	14 [4;30]	87 [41;154]	1 [0;2]	3/6 50%	85 [57;104]	1 [0;3]	5/6 83%	58 [41;85]	2 [1;4]	6/6 100%	84 [14;106]	2 [1;3]	6/6 100%	18 [11;52]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-186 32,4 мг/кг	19 [9;44]	145 [53;180]	1 [0;2]	5/6 83%	113 [52;148]	1 [0;3]	5/6 83%	47 [39;80]	2 [0;3]	5/6 83%	56 [32;58]	2 [0;4]	6/6 100%	41 [11;75]	2 [2;4]	6/6 100%
	Ф-186 3,24 мг/кг	22 [14;44]	150 [68;158]	1 [0;2]	3/6 50%	138 [45;143]	1 [0;3]	5/6 83%	89 [60;142]	2 [0;3]	5/6 83%	46 [13;71]	2 [1;3]	6/6 100%	25 [10;38]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-187 33,8 мг/кг	14 [7;39]	127 [89;156]	2 [0;2]	4/6 67%	78 [46;99]	2 [0;3]	4/6 67%	59 [58;88]	1 [0;3]	5/6 83%	65 [19;77]	2 [1;3]	6/6	41 [16;84]	2 [1;3]	6/6 100%
	Ф-187 3,38 мг/кг	26 [20;47]	101 [99;155]	2 [0;3]	3/6 50%	92 [55;146]	2 [1;3]	6/6 100%	74 [55;109]	2 [1;3]	6/6 100%	59 [41;108]	2 [1;4]	6/6 100%	21 [19;45]	2 [1;4]	6/6 100%
	Ф-194 33,8 мг/кг	12 [10;29]	115 [86;149]	1 [0;1]	2/6 33%	84 [69;119]	1 [0;3]	5/6 83%	78 [49;109]	1 [1;3]	6/6 100%	87 [46;119]	1 [0;3]	6/6 100%	30 [11;48]	2 [1;3]	6/6 100%
	Ф-194 3,38 мг/кг	23 [12;41]	106 [88;153]	0 [0;1]	2/6 33%	56 [44;75]	1 [0;3]	4/6 67%	32 [20;59]	1 [0;2]	5/6 83%	28 [20;42]	1 [1;3]	6/6 100%	22 [10;46]	1 [1;3]	6/6 100%
6	Контроль	23 [7;39]	50 [18;180]	1[0;3]	3/6 50%	116 [88;136]	1 [0;1]	3/6 50%	80 [70;138]	1 [0;3]	3/6 50%	80 [80;132]	1 [0;2]	3/6 50%	80 [80;180]	2 [0;2]	5/6 83%
	М-20 37,0 мг/кг	9 [5;13]	74 [40;123]	2 [3;4]	4/6 67%	136 [80;180]	3 [0;5]	4/6 67%	89 [50;132]	3 [2;4]	4/6 67%	114 [132;180]	2 [0;2]	4/6 67%	82 [118;180]	1 [0;3]	5/6 83%
	М-20 3,7 мг/кг	14 [12;16]	94 [40;137]	3 [2;5]	3/6 50%	82 [42;180]	2 [3;4]	3/6 50%	30 [30;108]	3 [1;3]	5/6 83%	60 [91;180]	3 [2;6]	5/6 83%	45 [17;120]	4 [2;5]	5/6 83%
	4.112 35,6 мг/кг	33 [11;50]	144 [30;180]	1 [0;3]	3/6 50%	85 [56;153]	3 [0;5]	4/6 67%	34 [34;41]	4 [2;7]	5/6 83%	79 [26;123]	1 [1;4]	5/6 83%	90 [68;140]	1 [0;4]	5/6 83%

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	4.112 3,56 мг/кг	50 [44;75]	48 [27;75]	2 [2;5]	5/6 83%	96 [89;152]	3 [1;3]	5/6 83%	48 [34;60]	3 [2;4]	6/6 100%	54 [41;85]	2 [2;4]	6/6 100%	58 [22;66]	2 [2;4]	6/6 100%

*Примечание: 1) Данные в таблице представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [25%;75%]; 2) )ЛП – латентный период первого захода в темный отсек, КЗ – количество заходов в темный отсек, n/N – количество животных в группе, посетивших темный отсек; 3) \* -  $p \leq 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна), # -  $p \leq 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы (критерий Хи-квадрат).*

### 3.4 Изучение миорелаксирующей активности соединений в тестах «Вертикальный экран-сетка» и «Вращающийся стержень»

Опыты по определению влияния испытуемых соединений на мышечный тонус и координацию движений проведены с использованием специфических тестов «Вертикальный экран-сетка» и «Вращающийся стержень».

В ходе проведения теста «Вращающийся стержень» (Таблица 6) статистически значимых отличий показателей (время удерживания животных на вращающемся стержне, количество животных, не удержавшихся на стержне) между контрольными и опытными животными не выявлены.

Таблица 6. Влияние новых производных тиетанилксантина на мышечный тонус и координацию движений мышей в тестах «Вращающийся стержень» и «Вертикальная экран-сетка» после однократного внутрибрюшинного введения.

Серия	Группы n=10	Количество не удержавшихся животных в течение 3 мин.			
		«Вращающийся стержень»		«Вертикальная экран-сетка»	
		n/N	%	n/N	%
1	2	3	4	5	6
1	контроль	2/10	20%	0/10	0%
	Ф-30 34,5 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-30 3,45 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-33 34,9 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-33 3,49 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-34 35,1 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-34 3,51 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-45 36,3 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%



Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
	Ф-45 3,63 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-61 37,1 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-61 3,71 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
2	КОНТРОЛЬ	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-63 37,7 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-63 3,8 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-86 38,3 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-86 3,83 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-101 40,3 мг/кг	3/10	30%	0/10	0%
	Ф-101 4 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-102 39,5 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-102 3,95 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-106 36,3 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
Ф-106 3,63 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%	
3	КОНТРОЛЬ	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-115 36,3 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-115 3,63 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-143 37,9 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-143 3,79 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
	Ф-144 36,7 мг/кг	3/10	30%	0/10	0%
	Ф-144 3,67 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-147 38,7 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-147 3,87 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-149 37,9 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-149 3,79 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
4	Контроль	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-159 27,3 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-159 2,73 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-164 29,9 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-164 2,99 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
5	Контроль	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-183 29,6 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-183 2,96 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-184 31,0 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-184 3,1 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-185 32,4 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-185 3,24 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-186 32,4 мг/кг	2/10	20%	0/10	0%

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
	Ф-186 3,24 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
	Ф-187 33,8 мг/кг	3/10	30%	0/10	0%
	Ф-187 3,38 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	Ф-194 33,8 мг/кг	3/10	30%	0/10	0%
	Ф-194 3,38 мг/кг	0/10	0%	0/10	0%
6	Контроль	1/10	10%	0/10	0%
	М-20 37,0 мг/кг	2/10	20%	0/10	0%
	М-20 3,7 мг/кг	1/10	10%	0/10	0%
	4.112 35,6 мг/кг	2/10	20%	0/10	0%
	4.112 3,56 мг/кг	2/10	20%	0/10	0%

*Примечание: 1) n/N – количество животных (n), неудержавшихся на стержне и экран-сетке из общего количество животных в группе (N); 2) статистически значимых отличий между контрольными и опытными группами не выявлено (критерий Хи-квадрат).*

Полученные результаты свидетельствуют, что соединения не влияют на мышечный тонус и координацию движений. Для подтверждения полученных результатов был проведен тест «Вертикальный экран-сетка».

С помощью данного теста можно оценить влияние соединений на мышечный тонус и координацию движений. В тесте «Вертикальный экран-сетка» (Таблица 6) время удерживания опытных животных на вращающемся стержне и количество животных, неудержавшихся на стержне, не имели статистически значимых отличий от показателей контрольной группы. В контрольной группе все животные непрерывно находились на вертикальной сетке до конца эксперимента.

Таким образом, по результатам двух тестов можно утверждать, что новые производные не влияют на мышечный тонус и координацию движений.

### 3.5 Изучение зависимости «структура – активность» в ряду новых производных тиетанилксантина

Изучаемый класс соединений представляет собой новый ряд производных ксантина, содержащих в N<sup>1</sup>, N<sup>7</sup> и C<sup>8</sup> – положениях различные заместители (Таблица 7). В данном ряду 24 соединения в N<sup>1</sup> положении содержат этильный, 1 соединение – метильный радикалы. В N<sup>7</sup> – положении 23 соединения содержат тиетановый, оксоетиетановый и диоксоетиетановый циклы. Каждая структура, содержащая тиетановый, оксоетиетановый и диоксоетиетановый цикл, в C<sup>8</sup> – положении комбинирована с различными заместителями: атомом брома, остатками аминов (пиперидина, гексаметиленамин, морфолина, бензиламина, циклогексиламина), алкоксигруппами и остатком тиацетогидразида.

Введение в молекулу ксантина с тиетановым циклом в C<sup>8</sup> – положение атома брома (Ф-30), остатка циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропоксигруппы (Ф-185) приводило к появлению анксиолитического эффекта. Включение в молекулу ксантина с тиетановым циклом в C<sup>8</sup> – положение морфолинового (Ф-34) или бензиламинового (Ф-61) радикала способствовало проявлению ноотропной активности, а у соединения Ф-34 в большой дозе – седативного действия. Седативный эффект также отмечался при включении в молекулу ксантина пропоксигруппы (Ф-186). Эффект данных соединений зависит от дозы. Некоторые соединения проявляли активность лишь в малой дозе (Ф-30, Ф-45) другие наоборот, только в большой дозе (Ф-61, Ф-186, Ф-185), а у соединения Ф-34 с увеличением дозы изменялся характер психотропного действия (с седативного на ноотропный).

При введении в молекулу ксантина с тиетановым циклом остатка тиацетогидразида (М-20, 4.112), появлялся антидепрессивный эффект. Антидепрессивное действие соединений было выраженным, проявлялось во всех изученных дозах.

Замена в молекуле соединений Ф-30 и Ф-61 тиетанового цикла на атом водорода приводила к исчезновению противотревожного и ноотропного эффекта (Ф-159, Ф-164).

Замена тиетанового цикла на оксо- или диоксо-тиетановый в молекуле соединения Ф-34 приводила к утрате ноотропного и седативного (Ф-144), в молекуле Ф-45 – противотревожного действия (Ф-149). Аналогичная модификация молекулы соединения Ф-61 привела к исчезновению ноотропного и появлению анксиогенного эффекта (Ф-147).

Замена тиетанового цикла на диоксо-тиетановый также приводила к утрате или инверсии психотропного действия соединений. Так, введение в молекулу соединения Ф-30 вместо тиетанового диоксо-тиетанового цикла привело к исчезновению противотревожного действия, а в молекуле соединения Ф-61 – замене ноотропного на седативное действие (Ф-101), и в молекуле Ф-45 – анксиолитического на антидепрессивный эффект (Ф-102).

Таким образом, в ряду новых производных тиетанилксантина наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тиетановый цикл. Характер их психотропного действия зависит от радикала в С<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина. Наиболее выраженной психотропной активностью обладают соединения, содержащие в С<sup>8</sup> – положении остаток тиацетогидразида. Они вызывают антидепрессивный эффект. Замена тиетанового цикла на оксо- или диоксо-тиетановый циклы приводит к потере психотропной активности соединений или ее инверсии.

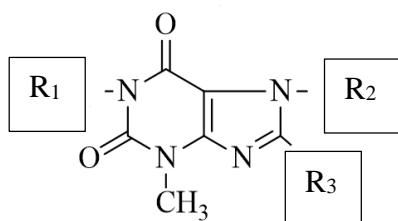






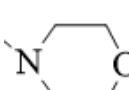

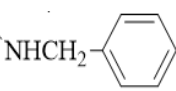

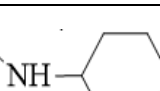







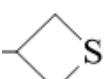
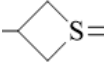
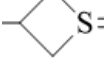

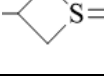



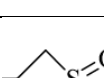

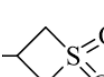
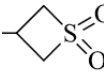

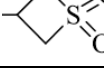

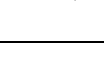




Рисунок 1. Структурная формула новых производных тиетанилксантина.

Таблица 7. Влияние различных заместителей на фармакологическую активность новых производных тиетанилксантина.

№ п/п	Шифр	Радикалы			мг/кг	Фармакологический эффект
		R <sub>1</sub> (N <sup>1</sup> )	R <sub>2</sub> (N <sup>7</sup> )	R <sub>3</sub> (C <sup>8</sup> )		
1	2	4	5	6	7	8
1	Ф-30	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-Br	34,9	Противотревожный
					3,49	
2	Ф-33	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			34,9	
					3,49	
3	Ф-115	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			36,3	
					3,63	
4	Ф-34	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			35,1	Ноотропный
					3,51	Седативный
5	Ф-61	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			37,1	Ноотропный
					3,71	
6	Ф-45	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			36,3	Противотревожный
					3,63	
7	Ф-183	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH <sub>3</sub>	29,6	
					2,96	
8	Ф-184	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	31,0	
					3,10	
9	Ф-186	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	32,4	Седативный
					3,24	
10	Ф-185	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH(CH <sub>3</sub> ) CH <sub>3</sub>	32,4	Противотревожный
					3,24	

1	2	4	5	6	7	8
11	Ф-187	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	33,8	
					3,38	
12	Ф-194	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	33,8	
					3,38	
13	4.112	-CH <sub>3</sub>		-S CH <sub>2</sub> CONHN H <sub>2</sub>	35,6	Антидепрессивный
					3,56	Антидепрессивный
14	M-20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-S CH <sub>2</sub> CONHN H <sub>2</sub>	37,0	Антидепрессивный
					3,70	Антидепрессивный
15	Ф-106	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-Br	36,1	
					3,61	
16	Ф-143	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			37,9	
					3,79	
17	Ф-144	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			36,7	
					3,67	
18	Ф-147	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NHCH <sub>2</sub> - 	38,7	Анксиогенный
					3,87	
19	Ф-149	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH- 	37,9	
					3,79	
20	Ф-63	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-Br	37,7	
					3,77	
21	Ф-86	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			38,3	
					3,83	
22	Ф-101	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NHCH <sub>2</sub> - 	40,3	
					4,03	Седативный
23	Ф-102	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH- 	39,5	
					3,95	Антидепрессивный
24	Ф-159	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NH	-Br	27,3	
					2,73	
25	Ф-164	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NH	NHCH <sub>2</sub> - 	29,9	
					2,99	

### 3.6 Заключение

Таким образом, по результатам проведенного скрининга нейрорепродуктивной активности новых производных тиагиданксантина было установлено, что соединения данного ряда проявляют тот или иной вид психотропной активности. Результаты скрининга в суммированном виде представлены в таблице 8.

Так, результаты теста «открытое поле», показывают, что соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), Ф-101 (4,0 мг/кг) и Ф-186 (32,4 мг/кг) проявляют седативное действие.

Результаты теста «приподнятый крестообразный лабиринт» показали, что среди новых производных тиагиданксантина, отсутствуют соединения с выраженной анксиолитической активностью. Однако в тесте ОП слабовыраженное анксиолитическое действие выявлено у соединений Ф-30 (3,45 мг/кг) и Ф-45 (3,63 мг/кг). Соединение Ф-147 (38,7 мг/кг) оказало анксиогенный эффект.

Тест на выявление ноотропной активности («Условная реакция пассивного избегания») показал наличие ноотропной активности у соединений Ф-34 (35,1 мг/кг) и Ф-61 (37,1 мг/кг).

Соединения Ф-102 (3,95 мг/кг), М-20 (37 мг/кг и 3,7 мг/кг) и 4.112 (35,6 мг/кг и 3,6 мг/кг) проявляют антидепрессивное действие, согласно результатам тестов TST и FST.

Результаты первого этапа исследования указывают на перспективность указанных соединений и являются основанием для дальнейшего углубленного изучения каждого выявленного типа психотропного действия. В связи со значительным ростом депрессий, что диктует необходимость разработки новых антидепрессантов, для дальнейшего изучения нами были отобраны соединения, проявившие выраженную антидепрессивную активность - 3-метил-7-(1,1-диоксотиагидантил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тиагидантил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и



гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты  
(4.112).







Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
19	Ф-184	31,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Ф-185	32,4	-	-	-	-	+(↑)	-	-	-	-	-	-	-
		3,24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	Ф-186	32,4	-	+(↓)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3,24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	Ф-187	33,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	Ф-194	33,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	М-20	37,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+(↓)	+(↓)	+(↓)
		3,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+(↓)	+(↓)	+(↓)
25	4.112	35,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+(↓)	-	+(↓)
		3,56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+(↓)	-	+(↓)

Примечание:

1) + - изменение показателя статистически значимое,  $p < 0,05$ ; 2) (↑) – увеличение показателя; 4) (↓) – уменьшение показателя.

### 3.8 Изучение острой токсичности соединений Ф-102, М-20 и 4.112

В связи с ростом депрессивных состояний, для дальнейшего углубленного изучения были выбраны три соединения - 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112), проявившие антидепрессивную активность.

Изучение острой токсичности соединений Ф-102, М-20 и 4.112 было выполнено на белых беспородных мышах-самцах массой 23-26 г. Соединения вводили однократно внутрибрюшинно в возрастающих дозах от 100 мг/кг до 1500 мг/кг. Каждую дозу испытывали на 6 животных. Контрольные и опытные животные находились под наблюдением в течение первых суток непрерывно, далее на протяжении 14 суток – 1 раз в день. Для регистрации картины интоксикации учитывали общее состояние, поведенческие реакции, время возникновения и характер судорог и сроки гибели животных. Далее устанавливали зависимость доли погибших животных (%) от дозы испытуемого вещества. Для расчета ЛД<sub>50</sub> использовали метод Литчвилда-Уилкоксона.

После внутрибрюшинного введения изучаемых соединений в токсиколетальных дозах через 5-10 минут отмечалось повышение двигательной активности, чувства настороженности и вертикальное положение хвоста. Через 20-30 после введения соединений животные принимали горизонтальное положение, учащалось сердцебиение и дыхание становилось поверхностным. Гибель части животных происходила в течение 2 часов при тонико-клонических судорогах и асфиксии. Через сутки симптомы интоксикации не наблюдались, общее состояние и поведение животных не отличались от такового у контрольных мышей.

На основании результатов, полученных в ходе двухнедельного наблюдения за лабораторными животными, была определена ЛД<sub>50</sub>, которая для соединений М-20 и 4.112 составила 700±67 мг/кг, для Ф-102 – 1123±98 мг/кг.

Таким образом, согласно ГОСТу 12.1.007-76, новые производные титанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 относятся к классу малотоксичных соединений.

## ГЛАВА 4 УГЛУБЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕТАНИЛКСАНТИНА

Для дальнейшего углубленного изучения были выбраны три соединения с лабораторными шифрами Ф-102, М-20 и 4.112 проявившие на этапе скрининга антидепрессивную активность.

### 4.1 Изучение зависимости психотропного действия соединений Ф-102, М-20 и 4.112 от дозы

#### 4.1.1 Изучение антидепрессивной активности соединений Ф-102, М-20 и 4.112 в тестах TST и FST в различных дозах при однократном введении

Для изучения диапазона эффективных доз соединений Ф-102, М-20 и 4.112 использовали два классических теста: «подвешивание за хвост» (TST) и «принудительное плавание» в модификации Е. В. Щетинина (FST). Антидепрессивный эффект оценивали по длительности иммобилизации (ИМ TST, ИМ FST) и индексу депрессивности (ИД FST) (Steru L., Chermat R., Thierry V. et al., 1985; Щетинин Е.В., Батурин В. А., Арушанян Э. Б. и др., 1989).

Исследуемые соединения вводили в дозах равных 1/20, 1/30, 1/60, 1/90, 1/180, 1/360, 1/720 от ЛД<sub>50</sub>. Соединение Ф-102 было испытано в следующих дозах: 56 мг/кг, 37,5 мг/кг, 22,5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 6,2 мг/кг, 3,1 мг/кг и 1,56 мг/кг, М-20 и 4.112 - 35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг соответственно.

Соединение Ф-102 оказывало влияние на длительность иммобилизации и ИД лишь в малых дозах. В тесте TST в опытных группах после однократного внутрибрюшинного введения соединения Ф-102 в дозах 3,1 мг/кг и 1,56 мг/кг отмечалось уменьшение длительности иммобилизации на 42% и 33% соответственно по сравнению с контрольной группой (Таблица 9).

В тесте FST после введения соединения Ф-102 в тех же дозах длительность иммобилизации снижалась на 48% и 31% соответственно по сравнению с контролем (Таблица 9). Под влиянием Ф-102 значительно снижался индекс депрессивности. Так, в группах, получавших Ф-102 в дозах 3,1



мг/кг и 1,56 мг/кг, ИД был меньше на 40% и 60% соответственно по сравнению с контролем. Следует отметить, что Ф-102 максимально снижал ИД в дозе 1,56 мг/кг.

Таблица 9. Влияние различных доз 3-метил-7-(1,1-диоксоэтанамил-3)-8-циклогекси-ламино-1-этилксантина (Ф-102) на длительность иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах TST и FST после однократного внутрибрюшинного введения, Ме [25%;75%].

Группа (n=6-10)	Иммобилизация (TST)	Иммобилизация (FST)	Индекс депрессивности (FST)
Контроль	113 [85;136]	193 [180;211]	1,0 [0,7;1,2]
Ф-102 (56 мг/кг)	85 [34;117]	198 [127;213]	0,7 [0,5;0,8]
Ф-102 (22,5 мг/кг)	75 [69;86]	204 [184;215]	0,9 [0,7;1,1]
Ф-102 (12,5 мг/кг)	81 [52;86]	115 [108;170]	0,7 [0,7;0,9]
Ф-102 (6,2 мг/кг)	73 [63;78]	133 [119;175]	0,6 [0,4;0,8]
Ф-102 (3,1 мг/кг)	65 * [46;78]	100 * [100;164]	0,6 * [0,4;0,6]
Ф-102 (1,56 мг/кг)	64 * [63;75]	133 * [106;149]	0,4 * [0,4;0,5]

Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Ме [25%;75%]; 2) \* -  $p \leq 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

Таблица 10. Влияние различных доз гидразида 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) на параметры поведения мышей в тестах TST и FST после однократного внутрибрюшинного введения, Ме [25%;75%].

Группа (n=6-10)	Иммобилизация (TST)	Иммобилизация (FST)	Индекс депрессивности (FST)
Контроль	112 [73;131]	201 [179;221]	0,97 [0,8;1,4]
М-20 (35 мг/кг)	56* [23;59]	168 [127;202]	0,68 * [0,57;0,7]
М-20 (23 мг/кг)	43* [16;48]	165 [154;198]	0,68* [0,5;0,7]
М-20 (12 мг/кг)	33* [13;58]	148* [158;153]	0,41* [0,23;0,58]
М-20 (7,8 мг/кг)	63* [59;65]	145* [122;159]	0,55* [0,47;0,67]
М-20 (3,7 мг/кг)	52* [42;60]	149* [130;160]	0,58 * [0,47;0,7]
М-20 (1,95 мг/кг)	58* [45;72]	138* [104;160]	0,65* [0,54;0,7]
М-20 (0,97 мг/кг)	50* [40;54]	126* [102;155]	0,56* [0,45;0,68]

Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Ме [25%;75%]; 2) \* -  $p \leq 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

В тесте TST в опытных группах животных после однократного введения М-20 в дозах 35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг, длительность иммобилизации статистически значимо была ниже, чем в контрольной группе (на 50%, 62%, 70%, 44%, 54%, 48% и 55% соответственно) (Таблица 10).

В тесте FST (Таблица 10) соединение М-20 так же во всех исследуемых дозах (35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг) статистически значимо снижало ИД (на 30%, 30%, 56%, 41%, 40%, 33% и 42% соответственно), а в дозах 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг - длительность иммобилизации (на 21%, 28%, 21%, 31% и 39% соответственно) по сравнению с контрольной группой.

В группе животных, получавших соединение М-20 в дозе 12 мг/кг отмечалось максимальное снижение ИД (на 56%) и длительности иммобилизации (на 70% и 21% в тестах TST и FST соответственно) по сравнению с контролем. Также нужно отметить, что М-20 в минимальной дозе 0,97 мг/кг снижал как ИД (42%), так и длительность иммобилизации (на 55% и 39% в тестах TST и FST соответственно), что свидетельствует о высокой активности данного соединения.

Соединение 4.112 в тесте TST после однократного внутрибрюшинного введения в дозах 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг и 1,95 мг/кг снижало длительность иммобилизации белых беспородных мышей на 37%, 43% и 40% соответственно по сравнению с контролем (Таблица 11).

В тесте FST соединение 4.112 в дозах 35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг снижало ИД на 47%, 44%, 51%, 37%, 42%, 39% и 53% соответственно, а в дозах 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг – и длительность иммобилизации (на 29%, 30%, 20%, 27% и 25% соответственно). 4.112 максимально (на 53%) снижало ИД в дозе 0,97 мг/кг.

Таблица 11. Влияние различных доз гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) на параметры поведения мышей в тестах TST и FST после однократного внутрибрюшинного введения, Me [25%;75%].

Группа (n=6-10)	Иммобилизация (TST)	Иммобилизация (FST)	Индекс депрессивности (FST)
Контроль	111 [85;133]	194 [171;218]	1,04 [0,8;1,3]
4.112 (35 мг/кг)	85 [61;89]	179 [112;186]	0,55* [0,4;0,7]
4.112 (23 мг/кг)	78 [54;81]	137* [112;158]	0,58 * [0,5;0,7]
4.112 (12 мг/кг)	69 [56;77]	136* [115;162]	0,51 * [0,33;0,67]
4.112 (7,8 мг/кг)	69* [52;74]	155 * [134;173]	0,66 * [0,4;0,67]
4.112 (3,7 мг/кг)	63* [42;71]	141* [103;154]	0,6 * [0,46;0,68]
4.112 (1,95 мг/кг)	67* [45;80]	146* [100;185]	0,63 * [0,4;0,71]
4.112 (0,97 мг/кг)	78 [59;88]	162 [128;174]	0,49 * [0,32;0,64]

Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Me [25%;75%]; 2) \* -  $p \leq 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

Таким образом, в тестах TST и FST установлено, что новые производные тиетанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 проявляют антидепрессивную активность в широком диапазоне доз. Соединение Ф-102 проявляет действие в

дозах – 1,56 и 3,1 мг/кг, 4.112 и М-20 – в большинстве доз. Наибольшая выраженность антидепрессивного эффекта, проявляющаяся в статистически значимом влиянии на все регистрируемые показатели тестов TST и FST отмечалась у соединения М-20 в диапазоне доз 0,97 – 12 мг/кг, а у соединения 4.112 – 1,95 – 7,8 мг/кг. Следовательно, соединение М-20 обладает наиболее выраженным антидепрессивным действием.

#### *4.1.2 Изучение влияния соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» в различных дозах при однократном введении*

В практической медицине наибольшее применение находит клиническая классификация антидепрессантов, согласно которой, антидепрессанты подразделяются с психостимулирующим, седативным и анксиолитическим действием, а также могут быть без выраженного психостимулирующего или седативного действия (Мосолов С.Н., 1995). Поэтому необходимо оценить влияние соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на индивидуальное поведение в тесте «открытое поле».

В тесте ОП (Таблицы 12, 13, 14) в опытных группах животных, получавших однократно соединения Ф-102, М-20 и 4.112 двигательная и ориентировочно-исследовательская активности не имели статистически значимых отличий от контрольных значений. После введения соединений Ф-102, М-20 и 4.112, количество заходов в центр, актов и длительности груминга, дефекаций и уринаций опытных животных не отличались от показателей контрольных групп. Следовательно, испытуемые соединения не влияют на тревожность.

Таблица 12. Влияние различных доз 3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина (Ф-102) на параметры индивидуального поведения мышей в тесте «открытое поле» после однократного внутрибрюшинного введения, Ме [25%;75%].

Группа (n=6-10)	ДА	Ц	АГ	ДГ	ОИА
Контроль	78 [70;86]	9 [7;10]	0 [0;1]	0 [0;4]	28 [22;37]
Ф-102 56 мг/кг	67 [47;74]	7 [7;11]	0 [0;0]	0 [0;0]	29 [18;31]
Ф-102 37,5 мг/кг	74 [64;76]	15 [13;19]	1 [0;1]	3 [0;9]	41 [37;47]
Ф-102 22,5 мг/кг	73 [63,5;76]	10 [7;12]	0 [0;0]	0 [0;0]	26 [15;29]
Ф-102 12,5 мг/кг	69 [59;75]	6 [4;8]	0 [0;0]	0 [0;0]	23 [18;27]
Ф-102 6,2 мг/кг	65 [62;72]	8 [5;9]	0 [0;0]	0 [0;0]	31 [19;39]
Ф-102 3,1 мг/кг	59,5 [44;87]	8 [7;9]	0 [0;0]	0 [0;0]	25 [22;31]
Ф-102 1,56 мг/кг	78,5 [68;85]	8 [5;8]	0 [0;0]	0 [0;0]	33 [25;36]

Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Ме [25%;75%]; 2) ДА – двигательная активность, Ц – вход в центр, АГ – количество актов груминга, ДГ – длительность актов груминга, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность; 3) статистически значимых отличий между контрольной и опытными группами не выявлено (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

Таблица 13. Влияние различных доз гидразида 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной (М-20) кислоты на параметры индивидуального поведения мышей в тесте «открытое поле» после однократного внутрибрюшинного введения, Ме [25%;75%].

Группа (n=6-10)	ДА	Ц	АГ	ДГ	ОИА
Контроль	78 [68;90]	13 [10;18]	1 [0;2]	3 [2;9]	32 [24;43]
М-20 (35 мг/кг)	74 [60;104]	8 [6;12]	1 [0;2]	4 [1;12]	29 [20;34]
М-20 (23 мг/кг)	84 [69;87]	10 [5;14]	1 [1;1]	5 [2;6]	28 [22;33]
М-20 (12 мг/кг)	88 [75;92]	16 [10;17]	0 [0;2]	2 [1;7]	36 [27;35]
М-20 (7,8 мг/кг)	72 [58;82]	12 [3;16]	0 [0;1]	0 [0;2]	28 [48;40]
М-20 (3,7мг/кг)	65 [41;93]	14 [5;20]	1 [0;2]	3 [1;9]	32 [22;45]
М-20 (1,95 мг/кг)	88 [59;102]	11 [7;13]	1 [0;1]	3 [1;6]	33 [17;37]
М-20 (0,97 мг/кг)	62 [43;78]	10 [4;13]	1 [0;2]	4 [1;9]	22 [15;29]

Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Ме [25%;75%];  
2) ДА – двигательная активность, Ц – вход в центр, АГ – количество актов груминга, ДГ – длительность актов груминга, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность;  
3) статистически значимых отличий между контрольной и опытными группами не выявлено (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

Таблица 14. Влияние различных доз гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты на параметры индивидуального поведения мышей в тесте «открытое поле» после однократного внутрибрюшинного введения, Ме [25%;75%].

Группа (n=6-10)	П(ДА)	Ц	АГ	ДГ	ОИА
Контроль	67 [58;78]	7 [5;7]	1 [1;2]	4 [2;9]	40 [30;50]
4.112 35 мг/кг	69 [63;80]	8 [4;13]	2 [1;2]	6 [3;10]	28 [17;36]
4.112 23 мг/кг	78 [60;98]	7 [5;7]	0 [0;1]	0 [0;5]	39 [25;49]
4.112 12 мг/кг	84 [56;94]	6 [5;8]	1 [1;1]	5 [5;7]	37 [35;43]
4.112 7,8 мг/кг	50 [46;67]	3 [0;4]	1 [0;1]	3 [0;9]	28 [11;37]
4.112 3,8 мг/кг	79 [53;94]	10 [3;10]	0 [0;2]	0 [0;9]	31 [23;41]
4.112 1,95 мг/кг	56 [30;102]	3 [1;15]	1 [0;2]	7 [0;10]	17 [12;30]
4.112 0,97 мг/кг	85 [84;92]	8 [4;8]	1 [0;1]	5 [0;7]	40 [30;43]

Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Ме [25%;75%]; 2) ДА – двигательная активность, Ц – вход в центр, АГ – количество актов груминга, ДГ – длительность актов груминга, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность; 3) статистически значимых отличий между контрольной и опытными группами не выявлено (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).



Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что соединения М-20 и 4.112 в диапазоне доз от 35 мг/кг до 0,97 мг/кг и Ф-102 от 56 мг/кг до 1,56 мг/кг не влияют на индивидуальное поведение животных в «открытом поле».

## **4.2 Изучение психотропного действия соединений Ф-102, М-20 и 4.112 при длительном введении**

### *4.2.1 Изучение антидепрессивных свойств соединений Ф-102, М-20 и 4.112 при длительном введении в тестах TST и FST*

В клинике терапевтический эффект антидепрессантов развивается как минимум через 2 недели после начала лечения. Поэтому на следующем этапе антидепрессивное действие соединений Ф-102, М-20 и 4.112 было изучено при длительном (2-хнедельном) введении.

Для изучения антидепрессивного действия при длительном введении Ф-102, М-20 и 4.112 вводили внутривенно в минимальной эффективной дозе, выявленной в данном исследовании. Соединение Ф-102 вводили в дозе 1,56, М-20 и 4.112 – по 0,97 мг/кг в течение 2 недель. В качестве препарата сравнения использовали флуоксетин в дозе 10 мг/кг (Иванова О.А., Никитина И.Л., Габидуллин Р.А. и др., 2010).

Антидепрессивное действие Ф-102, М-20 и 4.112 оценивали в тестах: «подвешивание за хвост» (TST) и «принудительное плавание» в модификации Е. В. Щетинина (FST). Антидепрессивный эффект оценивали по длительности иммобилизации (ИМ TST, ИМ FST) и индексу депрессивности (ИД FST) (Steru L., Chermat R., Thierry V. et al., 1985; Щетинин Е.В., Батурин В. А., Арушанян Э. Б. и др., 1989). Поведение животных оценивали с использованием программы «BrainTest», разработанной на кафедре фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии БГМУ (Габидуллин Р.А., Никитина И.Л., Иванова О.А., Алёхин Е.К.) и Real Timer (ООО НПК «Open Science»).

Далее изучали влияние данных соединений на индивидуальное поведение животных в «открытом поле» (Хабриева Р.У. и др., 2005).

В тесте TST в группах животных, получавших в течение 14 дней соединения Ф-102, М-20 и 4.112 отмечалось снижение длительности иммобилизации на 42%,

Таблица 15. Влияние соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на длительность иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах TST и FST при длительном введении, Ме [25%;75%].

Серия	Группы (n=10)	Иммобилизация (TST)	Иммобилизация (FST)	Индекс депрессивности (FST)
1	Контроль	112 [107;129]	169 [165;213]	1,0 [0,9;1,1]
	флуоксетин	45* [32;70]	99* [79;106]	0,6 * [0,6;0,7]
	Ф-102 1,56 мг/кг	65* [53;76]	77* [58;80]	0,6 * [0,4;0,7]
2	Контроль	141 [123;154]	180 [178;208]	1,2 [1,1;1,3]
	флуоксетин	56 * [45;70]	119* [124;125]	0,68* [0,65;0,7]
	М-20 0,97 мг/кг	53* [52;69]	136* [112;155]	0,58* [0,4;0,7]
3	Контроль	103 [78;114]	195 [155;216]	1,0 [0,95;1,2]
	флуоксетин	47* [41;56]	106* [98;124]	0,58 * [0,45;0,8]
	4.112 0,97 мг/кг	50* [56;70]	145* [134;152]	0,58 * [0,5;0,75]

Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Ме [25%;75%]; 2) \* - отличия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$  для U-критерия Манна-Уитни).

62% и 51% соответственно по сравнению с контролем соответствующей серии. Флуоксетин в дозе 10 мг/кг во всех сериях снижал длительность иммобилизации в среднем на 58% по сравнению с контролями. По антидепрессивной активности эффект соединений Ф-102, М-20 и 4.112 был сопоставим с таковым флуоксетина.

В тесте FST (Таблица 15) соединения Ф-102, М-20 и 4.112 после 2-х недельного внутрибрюшинного введения снижали ИД на 40%, 52% и 42% соответственно, а также длительность иммобилизации – на 53%, 25% и 26% соответственно по сравнению с контролем соответствующей серии. Препарат сравнения флуоксетин в дозе 10 мг/кг во всех сериях статистически значимо снижал длительность иммобилизации и ИД в среднем на 41% и 42% соответственно.

Таким образом, результаты тестов TST и FST, полученные после двухнедельного введения соединений Ф-102, М-20 и 4.112 свидетельствуют о наличии у них выраженной антидепрессивной активности при длительном введении.

#### *4.2.2 Изучение влияния соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на индивидуальное поведение мышей при длительном введении в тесте «открытое поле»*

В тесте «открытое поле» (Таблица 16) параметры индивидуального поведения опытных мышей после 2-х недельного внутрибрюшинного введения М-20, 4.112 и Ф-102 не имели статистически значимых отличий от контрольных значений.

В группе животных после длительного введения Ф-102 в дозе 1,56 мг/кг, М-20 и 4.112 в дозе 0,97 мг/кг двигательная и ориентировочно-исследовательская активности, количество заходов в центр, актов и длительности груминга оставались на уровне контрольных значений (Таблица 16).

Следовательно, соединения М-20, 4.112 и Ф-102 в минимальной эффективной дозе при длительном введении не влияют на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, а также тревожность.

Таблица 16. Влияние соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» при длительном введении, Ме [25%;75%].

Се- рия	Группа (n=10)	ДА	Ц	АГ	ДГ	ОИА
1	контроль	54 [52;61]	6 [4;6]	2 [0;2]	7 [4;9]	46 [35;51]
	4.112 0,97 мг/кг	77 [67;93]	8 [4;10]	2 [1;2]	6 [2;6]	36 [30;52]
2	Контроль	55 [45;63]	6 [1;9]	1 [0;1]	5 [4;9]	27 [22;40]
	М-20 0,97 мг/кг	50 [47;65]	3 [1;4]	1 [0;2]	4 [2;8]	33 [29;41]
3	Контроль	61 [51;116]	11 [9;13]	1 [1;2]	10 [7;20]	15 [12;21]
	Ф-102 1,6 мг/кг	63 [38;84]	11 [6;14]	1 [0;2]	7 [2;12]	24 [21;28]

*Примечание: 1) в таблице представлены медиана и межквартильный размах Ме [25%;75%]; 2) ДА – двигательная активность, Н – количество обследованных отверстий, Вс – количество вертикальных стоек, Су – количество стоек с упором, Ц – вход в центр, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность; 3) статистически значимых отличий между контрольной и опытными группами не выявлено (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни).*

### 4.3 Заключение.

В данной главе была изучена зависимость антидепрессивной активности соединений Ф-102, М-20 и 4.112 от дозы, а также их антидепрессивная активность при длительном введении.

Дозозависимый спектр антидепрессивной активности Ф-102, М-20 и 4.112 изучался в дозах, равных 1/20, 1/30, 1/60, 1/90, 1/180, 1/360, 1/720 от ЛД50. Полученные в ходе проведенного исследования результаты показали, что новые производные тиаанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 оказывают выраженное

антидепрессивное действие в широком диапазоне доз, не влияя при этом на поведение животных в «открытом поле».

Ф-102 снижает ИД (в дозах 56 мг/кг, 6,2 мг/кг, 3,1 мг/кг и 1,56 мг/кг), длительность иммобилизации в FST (в дозах 12,5 мг/кг, 6,2 мг/кг, 3,1 мг/кг и 1,56 мг/кг) и TST (в дозах 6,2 мг/кг, 3,1 мг/кг и 1,56 мг/кг). Максимальный эффект Ф-102 проявляет в минимальной изученной дозе 1,56 мг/кг, снижая ИД и длительность иммобилизации на 56%, 31% (FST) и 43% (TST) соответственно.

Соединение М-20 снижает ИД во всех исследуемых дозах (35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг), длительность иммобилизации в FST (в дозах 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг) и TST (в дозах 12 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг). В дозе 12 мг/кг проявляет максимальную антидепрессивную активность, снижая ИД и длительность иммобилизации на 57%, 25% (FST) 55% (TST) соответственно. В тесте FST М-20 в минимальной изученной дозе 0,97 мг/кг снижает ИД и длительность иммобилизации на 43% и 12%, соответственно, а в тесте TST - длительность иммобилизации на 55% по отношению к контролю.

Соединение 4.112 снижает ИД во всех исследуемых дозах (35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг), длительность иммобилизации в FST (в дозах 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг) и TST (в дозах 7,8 мг/кг и 1,95 мг/кг). 4.112 в дозе 0,97 мг/кг максимально снижает ИД (на 52%).

В тесте ОП после однократного внутрибрюшинного введения новые производные тиапанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 не изменяют двигательную и ориентировочно-исследовательскую активности, а также не влияют на тревожность. Соединения Ф-102, М-20 и 4.112 проявляют антидепрессивное действие, не влияя на индивидуальное поведение.

Для изучения антидепрессивного действия соединений Ф-102, М-20 и 4.112 при курсовом введении были выбраны минимальные изученные дозы.

Установлено, что после 2-хнедельного введения Ф-102, М-20 и 4.112 в минимальных дозах (1,56 мг/кг, 0,97 мг/кг, 0,97 мг/кг соответственно) оказывают

антидепрессивное действие, не изменяя индивидуального поведения. Ф-102, М-20 и 4.112 после двухнедельного внутрибрюшинного введения белым беспородным мышам в минимальных эффективных дозах - 1,56 мг/кг (Ф-102) и 0,97 мг/кг (М-20, 4.112) снижают индекс депрессивности на 40%, 52% и 42%, а соединения Ф-102 и М-20 длительность иммобилизации – на 42% и 24% соответственно. Преимуществом данных соединений является то, что по антидепрессивной активности они не уступают препарату сравнения флуоксетину.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения соединений Ф-102, М-20, 4.112 в качестве потенциальных средств с антидепрессивным действием.

## **ГЛАВА 5 НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЯ М-20 НА НЕКОТОРЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

В предыдущей главе было показано, что антидепрессивный эффект соединения М-20 как после однократного, так и длительного введения в минимальной дозе (0,97 мг/кг) превышал эффекты соединений Ф-102 и 4.112. В связи с этим соединение М-20 было выбрано для дальнейшего изучения.

Антидепрессивное действие, применяемых в настоящее время антидепрессантов, реализуется путем взаимодействия с серонинергической, адренергической и дофаминергической системами головного мозга (Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я., 2009).

Для выяснения возможного механизма действия соединения М-20 был использован стандартный набор нейрофармакологических тестов, согласно рекомендациям, изложенным в «Руководстве» (Миронов А.Н. и др., 2012; Хабриева Р.У. и др., 2005).

### **5. Влияние соединения М-20 на моноаминергические системы мозга**

#### *5.1.1 Влияние соединения М-20 на гиперкинез, вызванный введением 5-гидрокситриптофана*

5-ГТФ, являясь предшественником серотонина, приводит к активации серонинергической нейротрансмиссии и в дозе 300 мг/кг вызывает у мышей характерный гиперкинез в виде резких встряхиваний головой. Взаимодействие соединения М-20 с серонинергической системой головного мозга оценивали по его влиянию на число специфических гиперкинетических встряхиваний головой, вызванных введением 5-ГТФ.

У контрольных животных, с 10-й по 40-ю минуты после введения 5-гидрокситриптофана, наблюдалось постепенное увеличение количества встряхиваний головой, далее к 60 минуте оно имело тенденцию к убыванию (Рисунок 2).

У животных, которые за 30 мин до введения 5-ГТФ, получали соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг, этот показатель не отличался от значений контрольной группы.

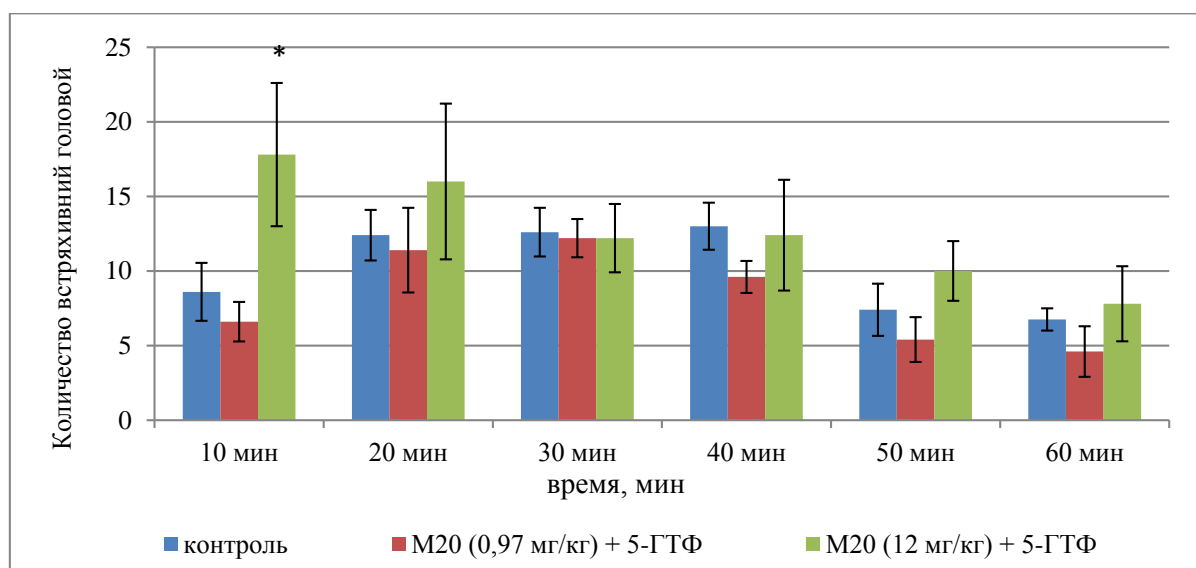


Рисунок 2. Влияние соединения М-20 на количество встряхиваний головой, вызванного введением 5-гидрокситриптофана.

Примечание: 1) Данные представлены в виде  $M \pm m$ ; 2) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони).

В группе животных, получавших соединение М-20 в дозе 12 мг/кг, количество встряхиваний головой за все время наблюдения было больше, чем в контрольной группе, а на 10 минуте эксперимента разница была статистически значимой.

Таким образом, однократное внутрибрюшинное введение соединения М-20 в дозе 12 мг/кг приводит к усилению эффекта индуктора серотонинергической системы – 5-ГТФ. Данный результат, может указывать на повышение серотонинергической нейротрансмиссии под влиянием М-20.

### 5.1.2 Влияние соединения М-20 на каталептогенный эффект, вызванный галоперидолом

Галоперидол, являясь блокатором дофаминовых  $D_2$ -рецепторов на уровне стриатной системы, в дозе 1 мг/кг приводит к развитию состояния каталепсии, которое проявляется в способности животных застывать в приданной



непривычной позе. По изменению выраженности каталептогенного эффекта судили о влиянии соединения М-20 на дофаминергическую нейротрансмиссию.

В контрольной группе животных, получавших галоперидол в дозе 1 мг/кг, наблюдался выраженный каталептогенный эффект, который достигал максимального значения к 90 минуте наблюдения (Рисунок 3).

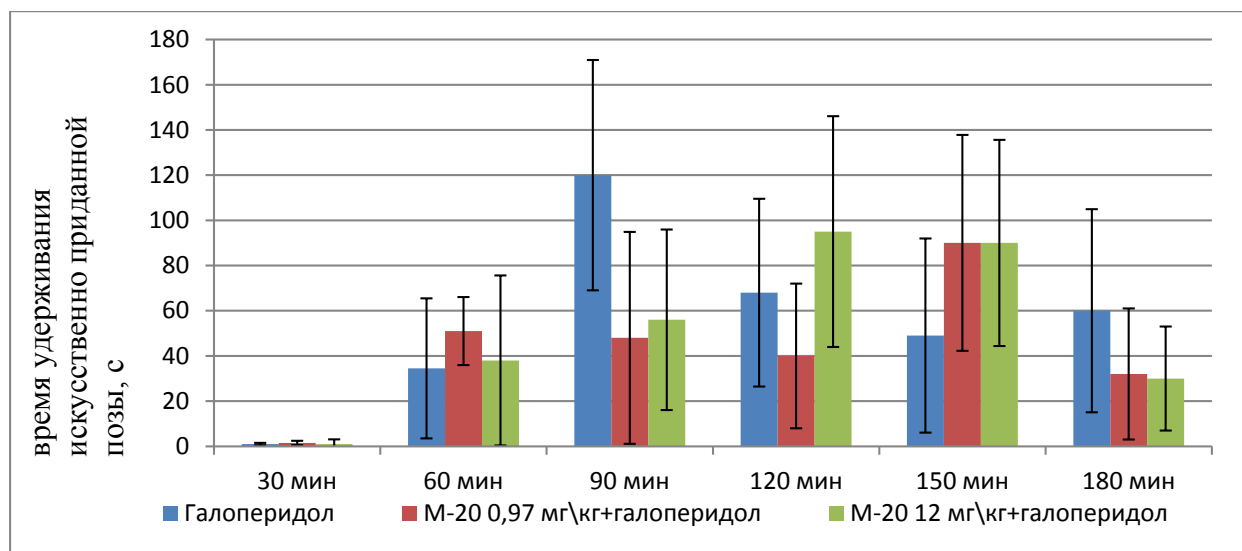


Рисунок 3. Влияние соединения М-20 на каталептогенный эффект, вызванный введением галоперидола.

*Примечание: 1) Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [25%; 75%]; 2) статистически значимых отличий между контрольной и опытными группами не выявлено (критерий Крускала-Уоллиса с посттестом Данна).*

В группах животных, получавших предварительно соединение М-20 в дозах 0,97 мг/кг и 12 мг/кг, за все время наблюдения время удерживания животных на проволоке статистически значимо не отличалось от показателя контрольной группы. К 90 и 180 минуте отмечалось снижение времени удерживания тела животных в «позе лектора», но статистически незначимо.

Таким образом, результаты данного теста свидетельствуют, что исследуемое соединение М-20 в дозах 0,97 мг/кг и 12 мг/кг, вероятно, не оказывает влияния на дофаминергическую нейротрансмиссию.

### 5.1.3 Влияние соединения М-20 на гипотермический эффект клофелина

Клофелин, активируя пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, уменьшает выброс норадреналина из нервных окончаний и подавляет передачу

симпатической импульсации из ЦНС. В итоге это приводит к гипотермии и снижению двигательной активности. Взаимодействие соединения М-20 с адренергической системой оценивали по изменению гипотермического эффекта, вызванного введением клофелина.

Проведенное нами исследование показало ослабление гипотермического эффекта клофелина под действием соединения М-20 (Рисунок 4).

В контрольной группе животных, получавших клофелин в дозе 0,1 мг/кг, с 15 по 90 минуты наблюдения отмечалось статистически значимое снижение ректальной температуры по сравнению с группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида. Наиболее выраженная гипотермия наблюдалась к 45 минуте. К этому времени ректальная температура животных снижалась на 2,5 °С ( $p < 0,05$ ).

В группе животных, получавших соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг, с 15 по 105 минуты наблюдения также отмечался статистически значимый гипотермический эффект по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор. Однако, на 45 минуте наблюдения ректальная температура мышей была статистически значимо выше, чем у животных, получавших только клофелин.

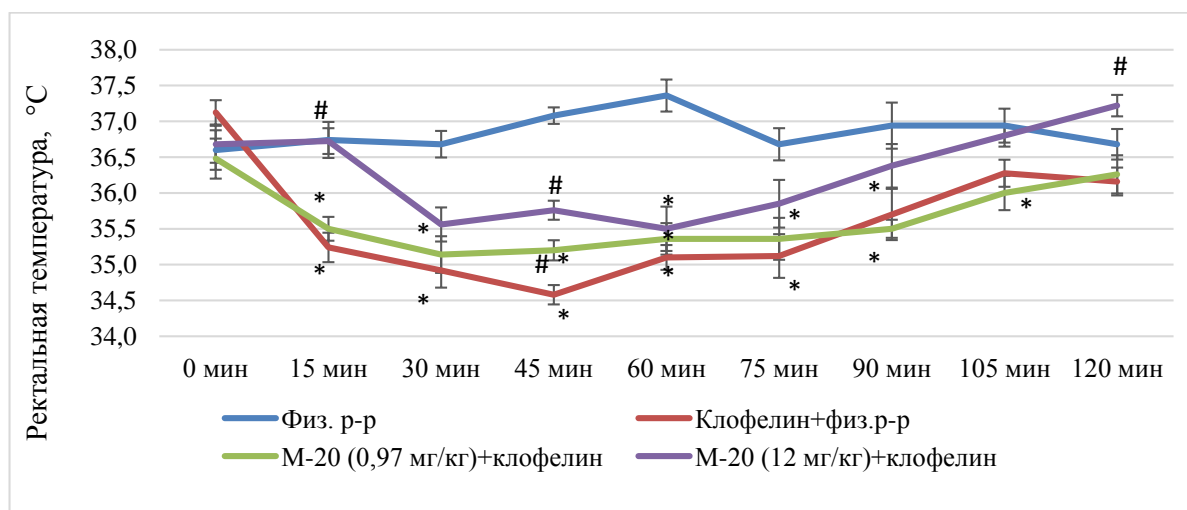


Рисунок 4. Влияние соединения М-20 на ректальную температуру мышей на фоне введения клофелина в дозе 0,1 мг/кг.

Примечание: 1) Данные представлены в виде  $M \pm t$ ; 2) \* –  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к группе, получавшей физиологический раствор; # –  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к группе, получавшей клофелин; (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони).

В опытной группе, получавшей соединение М-20 в дозе 12 мг/кг, ректальная температура мышей статистически значимо снижалась с 30 по 60 минуты по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор. В то же время соединение М-20 ослабляло гипотермический эффект клофелина статистически значимо на 15, 45 и 120 минутах исследования.

Таким образом, соединение М-20 дозозависимо подавляет гипотермический эффект клофелина, что вероятно указывает на антагонизм изучаемого соединения по отношению к  $\alpha_2$ -адренорецепторам головного мозга.

#### *5.1.4 Влияние соединения М-20 на эффекты L-ДОФА*

L-ДОФА в больших дозах (500 мг/кг и выше), в отличие от малых (100-200 мг/кг), активизирует двигательную активность с элементами стереотипии. Соединения с MAO-ингибирующим эффектом, потенцируют эффекты L-ДОФА в малых дозах и приводят к появлению стереотипного поведения, характерного для L-ДОФА в больших дозах.

L-ДОФА после однократного введения в дозе 100 мг/кг не приводил к развитию стереотипного поведения.

В группе животных, получавших L-ДОФА в дозе 500 мг/кг на протяжении всего времени наблюдения, стереотипное поведение соответствовало 3 баллам (Таблица 17).

В опытных группах животных, получавших соединение М-20 за 30 минут до введения L-ДОФА в дозе 100 мг/кг, за все время наблюдения не отмечалось появления стереотипного поведения.

Таблица 17. Влияние соединения М-20 на эффекты L-ДОФА.

Время наблюдения, мин	Выраженность каталепсии, баллы			
	Контроль 1 (Физ.р-р + L-ДОФА 100 мг/кг)	Контроль 2 (Физ.р-р + L-ДОФА 500 мг/кг)	М-20 (0,97 мг/кг) + L-ДОФА (100 мг/кг)	М-20 (12 мг/кг) + L-ДОФА (100 мг/кг)
30	0,0 ± 0,0*	3,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
60	0,0 ± 0,0*	3,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
90	0,0 ± 0,0*	3,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*

Примечание: 1) Данные представлены в виде  $M \pm m$ ; 2) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе 2 (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони).

Таким образом, возможно, у соединения М-20 отсутствует МАО-ингибирующее действие.

## 5.2 Влияние соединения М-20 на ГАМК-ергическую систему

### *Влияние соединения М-20 на судорожный эффект пикротоксина*

Пикротоксин, будучи антагонистом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, в дозе 2,5 мг/кг вызывает тремор и судороги. О характере взаимодействия соединения М-20 с ГАМК-ергической системой судили по изменению эффектов пикротоксина.

В контрольной группе животных, получавших пикротоксин в дозе 2,5 мг/кг, тремор развивался через 9 минут (560 сек), а латентный период возникновения первых судорог составил 11 минут (679 сек). За все время наблюдения за мышами (60 минут) отмечено 14 эпизодов судорог (Рисунок 5).

В опытных группах отмечалось уменьшение латентного периода возникновения тремора и судорог по сравнению с контролем. Так, в группах животных, предварительно получавших соединение М-20 в дозах 0,97 мг/кг и 12 мг/кг, тремор развивался приблизительно через 5 минут после введения пикротоксина (330 и 281 секунд соответственно), в то время как в контрольной

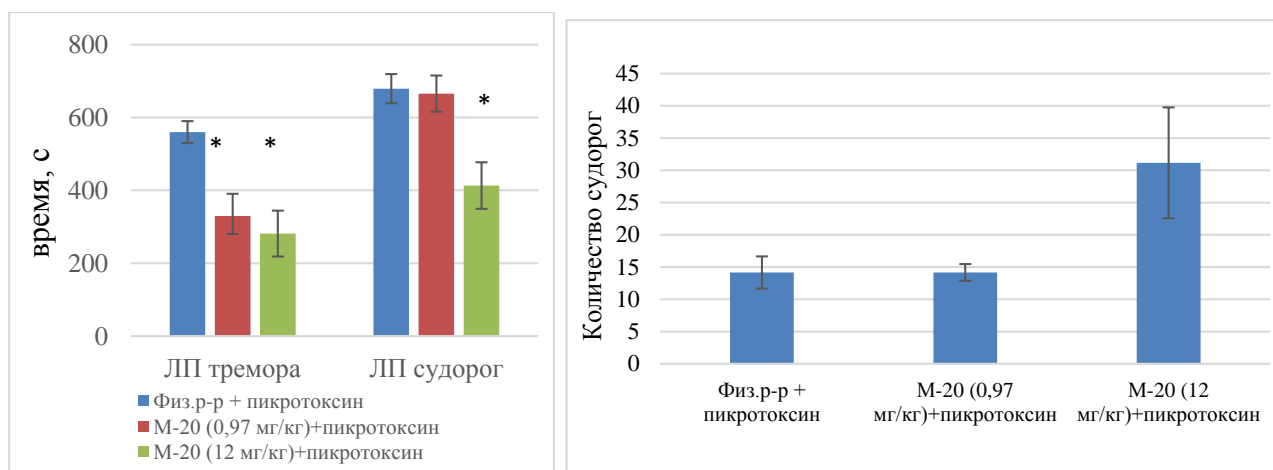


Рисунок 5. Влияние соединения М-20 на эффекты пикротоксина.

Примечание: 1) Данные представлены в виде  $M \pm m$ ; 2) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони).

группе этот показатель составил 9 минут. В группе, получавшей соединение М-20 в дозе 12 мг/кг, судороги возникали через 7 минут (413 сек) против 11 минут в контроле. Летальность во всех группах составила 17%.

Полученные результаты указывают на усиление эффектов пикротоксина под влиянием соединения М-20, что возможно является следствием антагонизма по отношению к ГАМК-ергической медиаторной системе.

### 5.3 Влияние соединения М-20 на холинергическую систему

#### *Влияние соединения М-20 на ареколиновый тремор*

Ареколин, являясь центральным М-холиномиметиком, в дозе 25 мг/кг вызывает гиперкинез, гипотермию и тремор. О влиянии исследуемого соединения М-20 на холинергическую трансмиссию судили по изменению латентного периода возникновения ареколинового тремора и его продолжительности.

В контрольной группе животных тремор возник через 15 секунд после введения ареколина и длился более 10 минут (620 секунд) (Рисунок 6). Интенсивность тремора в этой группе составила 2 балла.

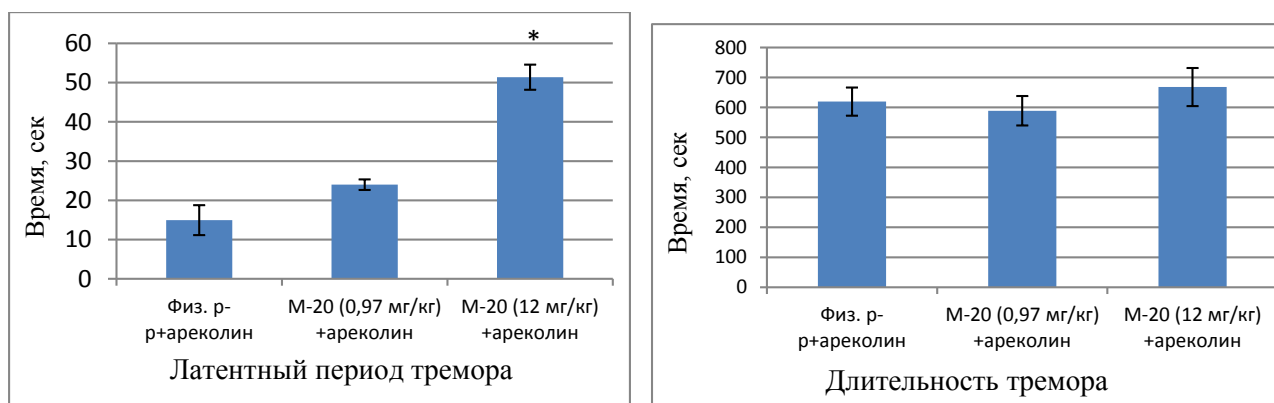


Рисунок 6. Влияние соединения М-20 на эффекты ареколина.

Примечание: 1) Данные представлены в виде  $M \pm m$ ; 2) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони).

В группе животных, получавших за 30 минут до введения ареколина соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг, латентный период тремора удлинялся до 24 секунд, но статистически незначимо, а его продолжительность была сопоставима с контрольной группой (589 секунд).

В группе животных, предварительно получавших соединение М-20 в дозе 12 мг/кг, латентный период статистически значимо увеличился до 51 секунды, но продолжительность тремора не отличалась от показателя контрольной группы. Однако в этой группе интенсивность тремора статистически значимо была выше, чем в контрольной группе и соответствовала 3 баллам.

Таким образом, полученные результаты указывают на неоднозначное влияние соединения М-20 на центральные М-холинорецепторы.

## 5.4 Заключение

Таким образом, результаты нейрофармакологического анализа показали, что соединение М-20 в зависимости от дозы влияет на ту или иную нейромедиаторную систему (Таблица 18).

Так, в дозе 0,97 мг/кг оно проявляло эффекты, указывающие на стимуляцию адренергической и угнетение ГАМК-ергической нейротрансмиссии.

Соединение М-20 препятствовало гипотермии, вызванной введением агониста центральных  $\alpha_2$  – адренорецепторов клофелина, что указывает на

антагонизм по отношению к центральным  $\alpha_2$  – адренорецепторам, выполняющим модулирующую роль в выбросе моноаминов. Так же было отмечено потенцирование эффектов антагониста ГАМК<sub>A</sub> – рецепторов пикротоксина, что выражалось в укорочении латентного периода возникновения тремора.

Таблица 18. Влияние соединения М-20 на некоторые нейромедиаторные системы мозга.

Нейромедиаторная система	Фармакологические агонисты/антагонисты	Влияние на нейромедиаторную систему	
		0,97 мг/кг	12,0 мг/кг
ГАМК-ергическая	Пикротоксин	Нарушение ГАМК-ергической нейротрансмиссии	Нарушение ГАМК-ергической нейротрансмиссии
Дофаминергическая	Галоперидол	Отсутствие	Отсутствие
	L-ДОФА	Отсутствие	Отсутствие
Адренергическая	Клофелин	Нарушение адренергической нейротрансмиссии	Нарушение адренергической нейротрансмиссии
М-холинергическая	Ареколин	Отсутствие	Стимуляция М-холинергической нейротрансмиссии
Серотонинергическая система	5-гидрокситриптофан	Отсутствие	Стимуляция серотонинергической нейротрансмиссии

В дозе 12 мг/кг соединение М-20, помимо взаимодействия с адренергической и ГАМК-ергической системами, также проявляло эффекты, которые могут указывать на его стимулирующее влияние на

серотонинергическую и холинергическую нейротрансмиссии, о чем свидетельствует увеличение количества вздрагиваний головой, вызванных предшественником серотонина 5-ГТФ и интенсивности тремора, вызванного М-холиномиметиком ареколином.

Соединение М-20 в дозах 0,97 мг/кг и 12 мг/кг не изменяло эффекты галоперидола и L-ДОФА, что предположительно говорит об отсутствии у него влияния на дофаминергическую нейротрансмиссию, а также MAO-ингибирующей активности.



## **ГЛАВА 6 ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЯ М-20 НА ВНУТРИВИДОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО АГОНИСТИЧЕСКИМ ЗООСОЦИАЛЬНЫМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ**

Известно, что при психоэмоциональных расстройствах происходит нарушение коммуникабельности, снижение интереса к другим индивидам, что является главной составляющей общественного поведения (Коваленко И. Л., Кудрявцева Н. Н., 2008). В исследованиях показано, что большинство депрессивных состояний обусловлены стрессовым стимулом, имеющим социальный характер. Следовательно, применение экспериментальных моделей, основанных на зоосоциальном взаимодействии имеет важное значение при изучении антидепрессантов (Kedzierska E., Wach I., 2016]. Нами была выбрана модель стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием, которая позволяет оценить влияние фармакологических веществ на агрессию, защитное поведение, внутривидовую общительность и индивидуальное поведение (Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А. и др., 2010; Бахшалиева А. Я., 2010; Ясенявская А. Л., Мурталиева В.Х, 2017; Гайсина Г.Г., Лукманова А. Р., Умуткузина Д.А. и др., 2018; Koolhaas J. M., Coppens С.М., Boer S.F. et al., 2013).

В нашем опыте «интродеры» были разделены на 4 группы по 6 животных в каждой: 1 группа животных получала физиологический раствор (0,4 мл/200 г веса) (I), 2 группа животных - соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг (II). I и II группы животных не контактировали с резидентами. 3 группа животных получала физиологический раствор (0,4 мл/200 г веса) (III), 4 группа животных - соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг (IV). Животные III и IV групп подвергались взаимодействию с резидентами. Схема проведения теста «Зоосоциальное взаимодействие» приведена на рисунке 7:

## Дни эксперимента

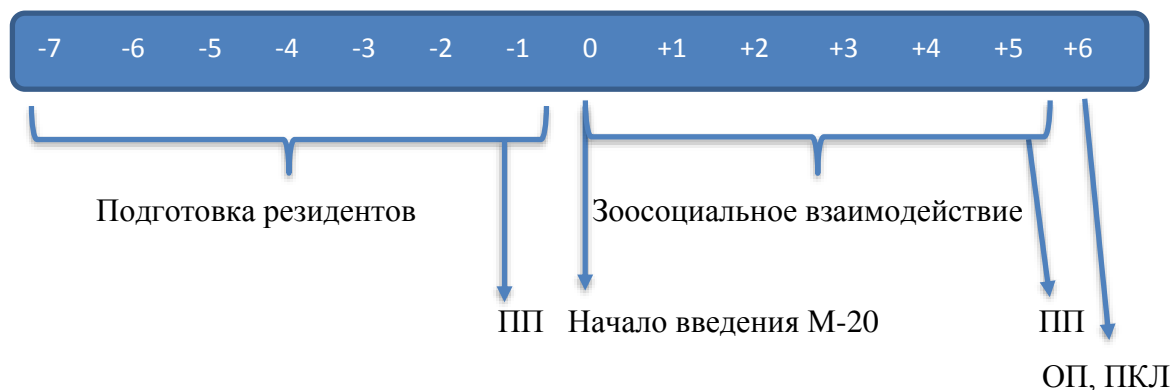


Рисунок 7. Схема воспроизведения модели «Зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: ПП – тест «Принудительного плавания по Порсольту», ОП – тест «открытое поле», ПКЛ – тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»

### 6.1 Изучение влияния соединения М-20 на поведение интродеров в тесте «Агонистическое зоосоциальное взаимодействие»

В группе стрессированных животных на фоне введения М-20 (группа IV) тип поведения "социальное взаимодействие" на день +3 на 1823% был статистически значимо выше по сравнению с контролем. На +4 и +5 дни отмечалась тенденция к повышению этого типа поведения (Рисунок 8). Наблюдаемая разница в этом типе поведения обусловлена, главным образом, ростом паттерна "нападение", динамика изменения которого аналогична таковому "социальное взаимодействие". В группе IV на +3 и +5 дни отмечался статистически значимый рост паттерна "нападение" (Рисунок 9). Подобное изменение поведения указывает на повышение агрессии и активного оборонительного поведения под влиянием соединения М-20.

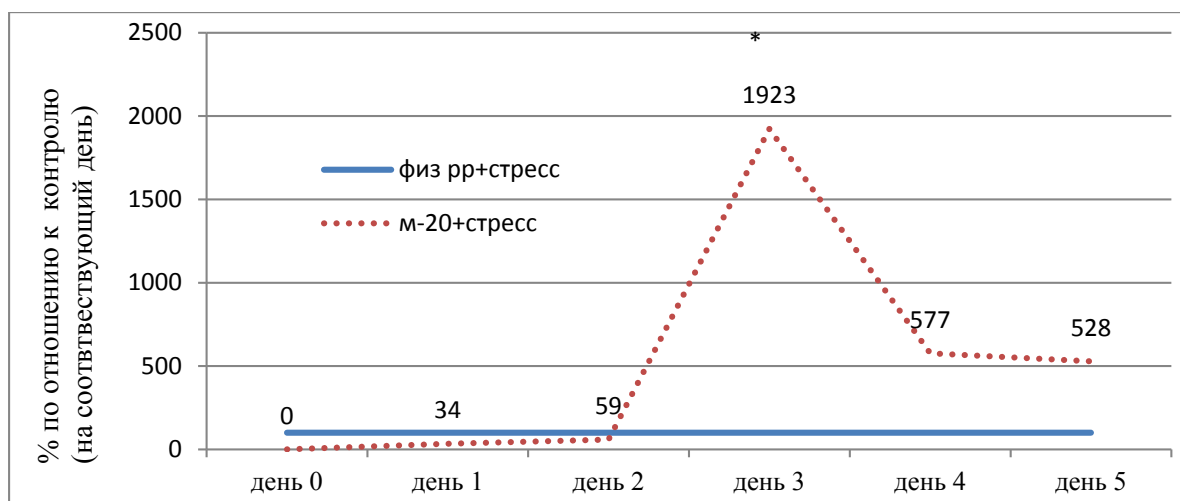


Рисунок 8. Влияние соединения М-20 на тип поведения "социальное взаимодействие" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность типа поведения "социальное взаимодействие" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

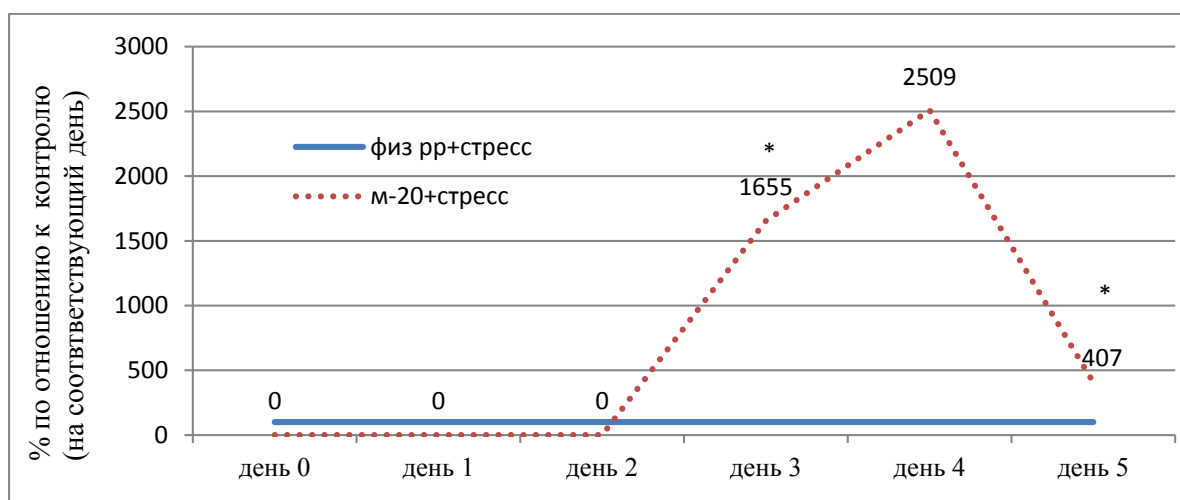


Рисунок 9. Влияние соединения М-20 на паттерн "нападение" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "нападение" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

На фоне введения соединения М-20 (группа IV) на протяжении всего эксперимента тип поведения "индивидуальное поведение" интродеров был выше значений стрессированных животных (группа III), а на 0 и +3 дни отмечался статистически значимый рост этого типа поведения на 368% и 972% соответственно, что свидетельствует о повышении исследовательской

активности интродеров (Рисунок 10). Рост типа поведения "индивидуальное поведение" связан с ростом паттернов "перемещение" и "стойка с упором".

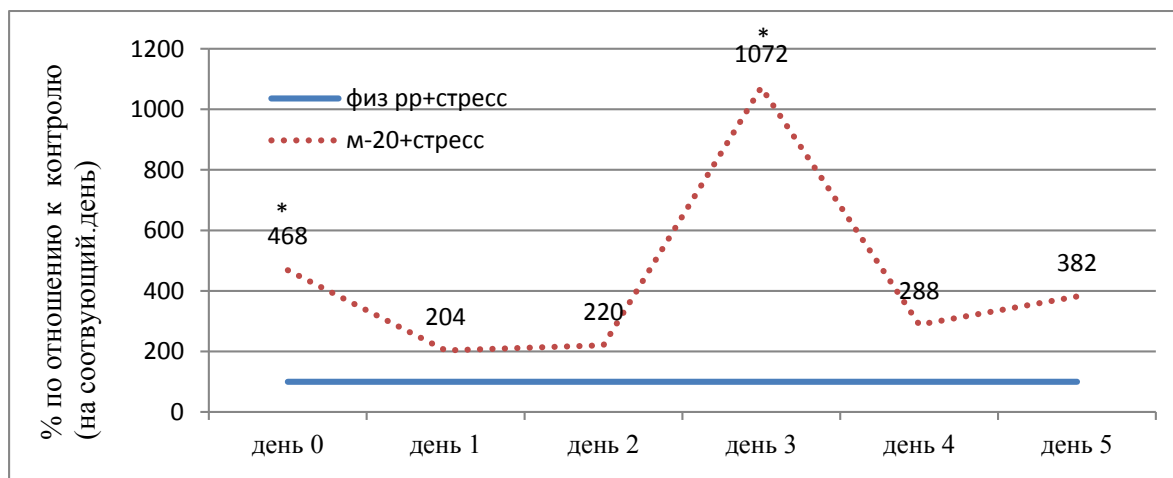


Рисунок 10. Влияние соединения М-20 на тип поведения "индивидуальное поведение" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность типа поведения "бездействие" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

В группе IV паттерн "перемещение" в 0 и +3 дни на 185% и 718% соответственно был статистически значимо больше, чем в контрольной группе (Рисунок 11).

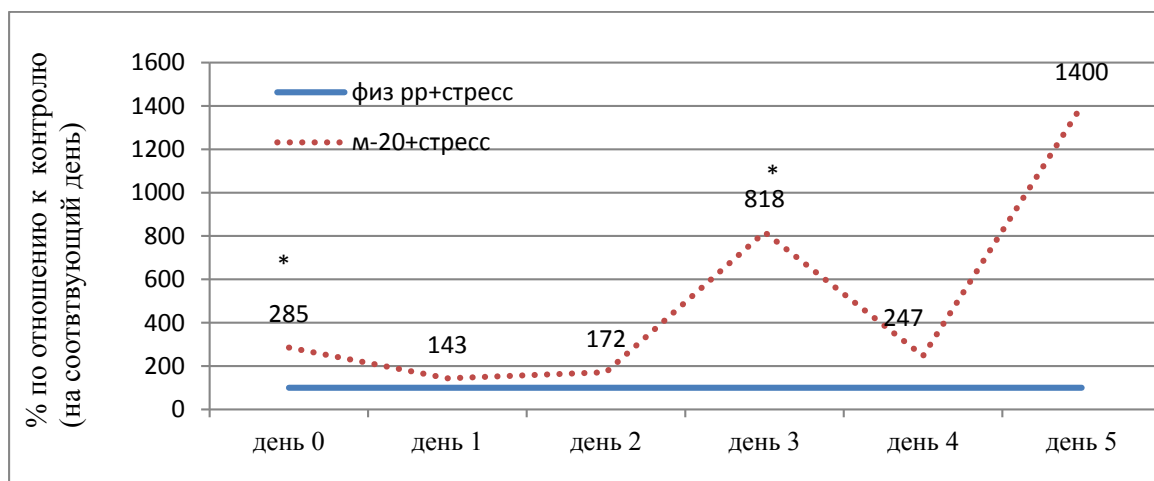


Рисунок 11. Влияние соединения М-20 на паттерн "перемещение" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "перемещение" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

В группе стрессированных животных под влиянием соединения М-20 (группа IV) паттерн "стойка с упором" в 0, +3 и +5 дни на 1173%, 1344% и 446% соответственно был статистически значимо выше, чем у стрессированных животных (группа III) (Рисунок 12).

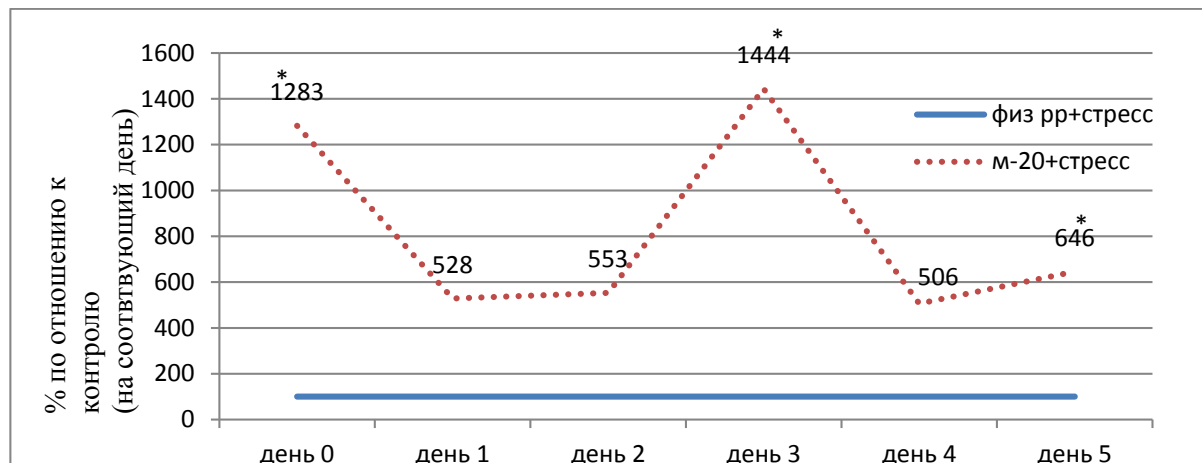


Рисунок 12. Влияние соединения М-20 на паттерн "стойка с упором" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "стойка с упором" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

Кроме того, на день +1 у животных, получавших соединение М-20 (группа IV) наблюдался статистически значимый рост паттерна "вертикальная стойка" на 288% по сравнению с контрольной группой (Рисунок 13).

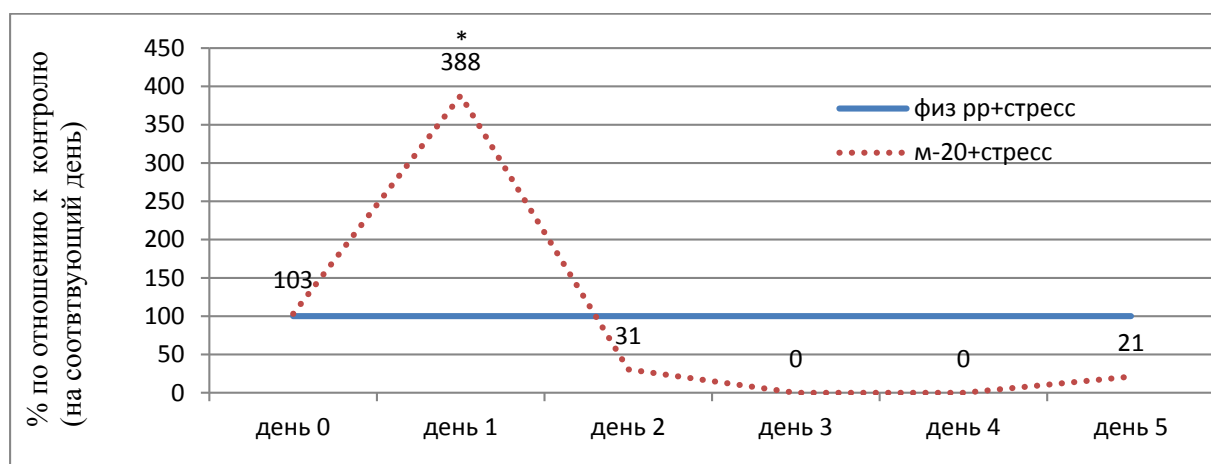


Рисунок 13. Влияние соединения М-20 на паттерн "вертикальная стойка" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "вертикальная стойка" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

На фоне введения соединения М-20 (группа IV) наблюдалась тенденция к снижению "защитного поведения" интродеров на протяжении всего эксперимента (день 0 – день +5) по сравнению с контрольными животными (группа III) (Рисунок 14).

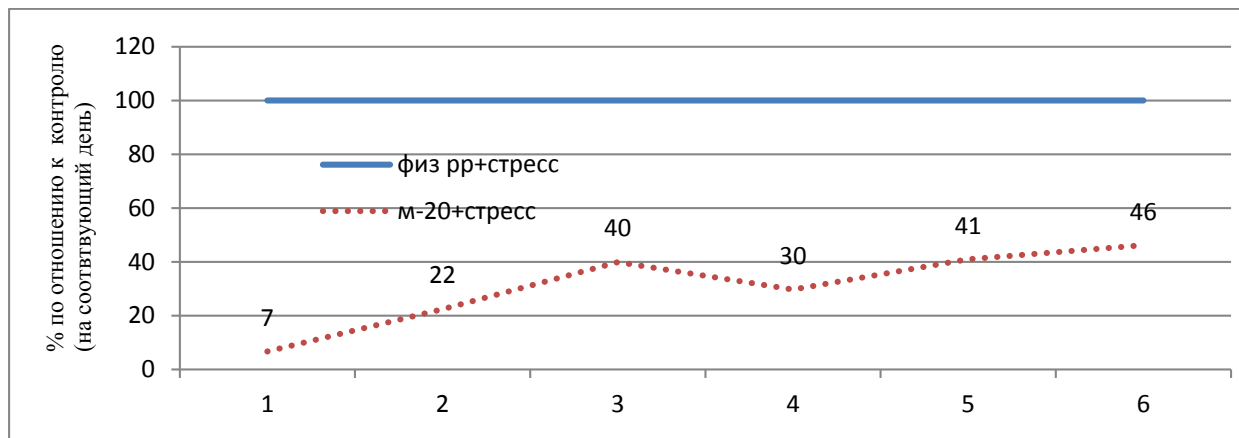


Рисунок 14. Влияние соединения М-20 на тип поведения "Защита" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность типа поведения "защита" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

Изменение типа поведения «Защита» обусловлено, главным образом, уменьшением паттернов «замирание», «движение прочь» и «поза подчинения».

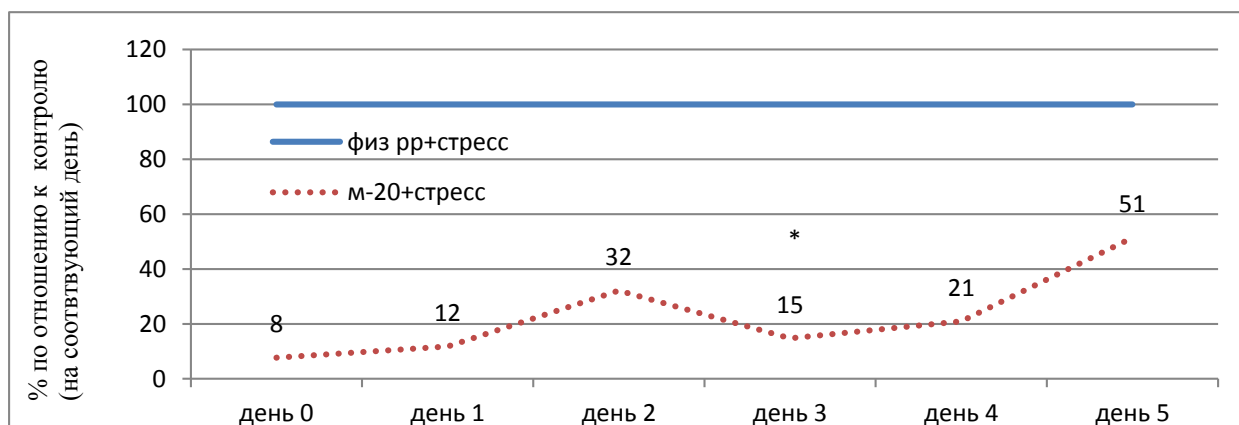


Рисунок 15. Влияние соединения М-20 на паттерн "замирание" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "замирание" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

Под действием соединения М-20 (группа IV) на +3 день паттерн "замирание" на 85% был статистически значимо ниже, чем в группе контроля (группа III) (Рисунок 15), что указывает на снижение пассивного оборонительного поведения.

В группе стрессированных животных, получавших соединение М-20, отсутствовал паттерн "бегство" (Рисунок 16).

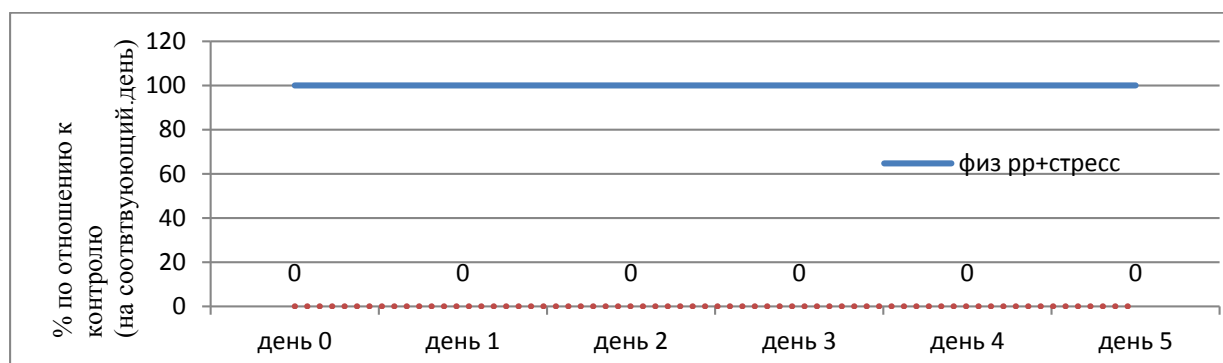


Рисунок 16. Влияние соединения М-20 на паттерн "бегство" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерн "бегство" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

В группе крыс, получавших соединение М-20 (IV группа) в день 0 отмечалось статистически значимое снижение до 0, в день +2 - повышение паттерна "движение прочь" на 544 % по сравнению с контролем (Рисунок 17).

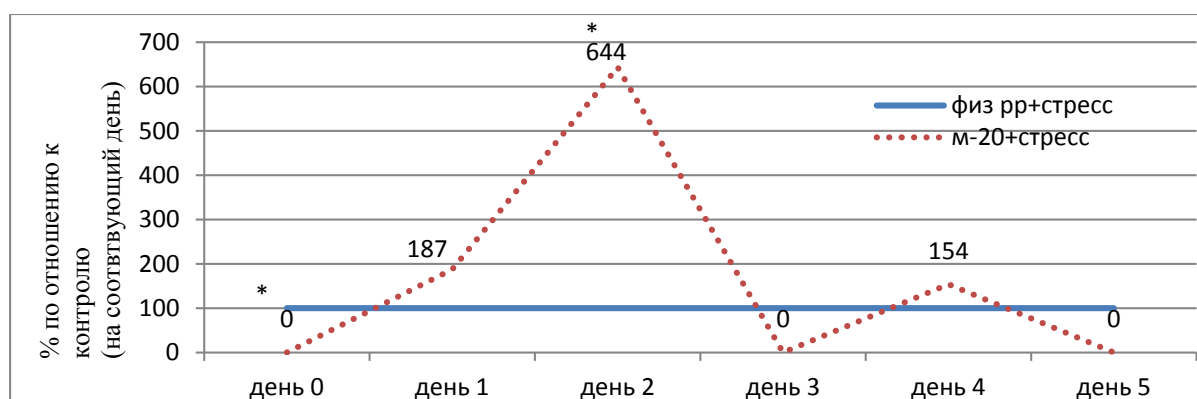


Рисунок 17. Влияние соединения М-20 на паттерн "движение прочь" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "движение прочь" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

Под влиянием соединения М-20 паттерн «поза подчинения» в 0 день на 96% статистически значимо был меньше, чем в контрольной группе (Рисунок 18).

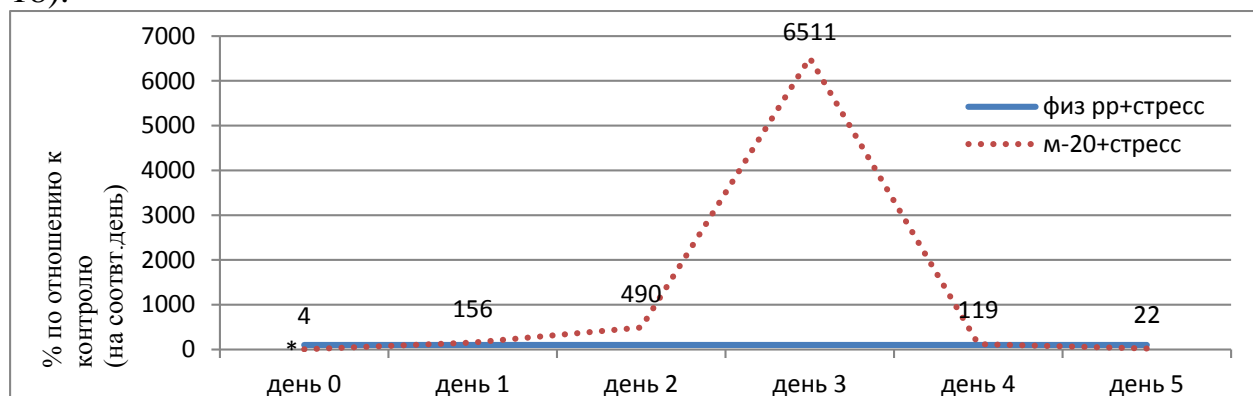


Рисунок 18. Влияние соединения М-20 на паттерн "поза подчинения" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерн "поза подчинения" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

Под влиянием соединения М-20 в условиях стресса (IV группа) активировалась исследовательская активность животных. В 0 и +4 дни паттерн "социальное исследование" статистически значимо повышался на 182% и 96% соответственно по сравнению с контролем, что указывает о повышении коммуникабельности и общительности интродуров, т.е. на улучшение эмоционального состояния (Рисунок 19).

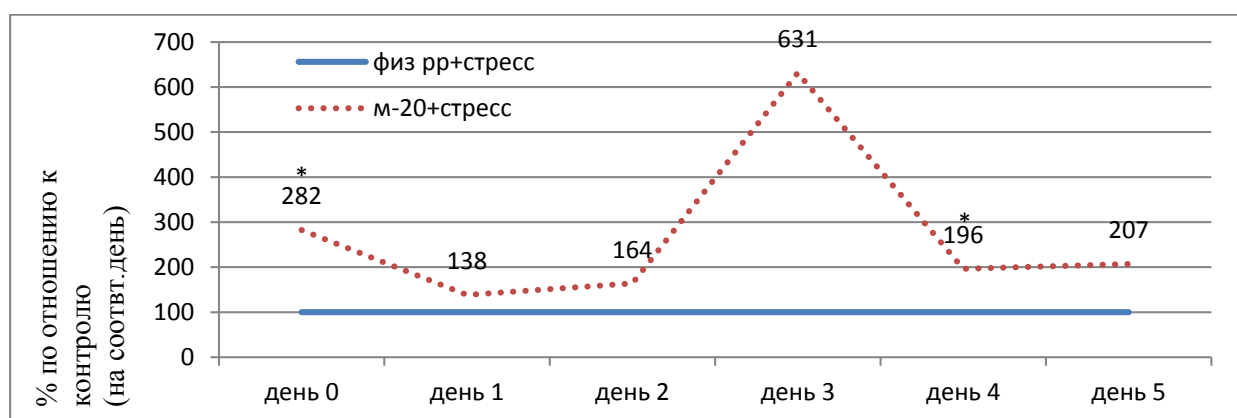


Рисунок 19. Влияние соединения М-20 на паттерн "социальное исследование" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "социальное исследование" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).



В 0 и +3 дни под влиянием соединения М-20 отмечался рост паттерна "несоциальное исследование" на 445% и 302% соответственно по сравнению с контролем, что указывает на повышение исследовательской активности интродеров (Рисунок 20).

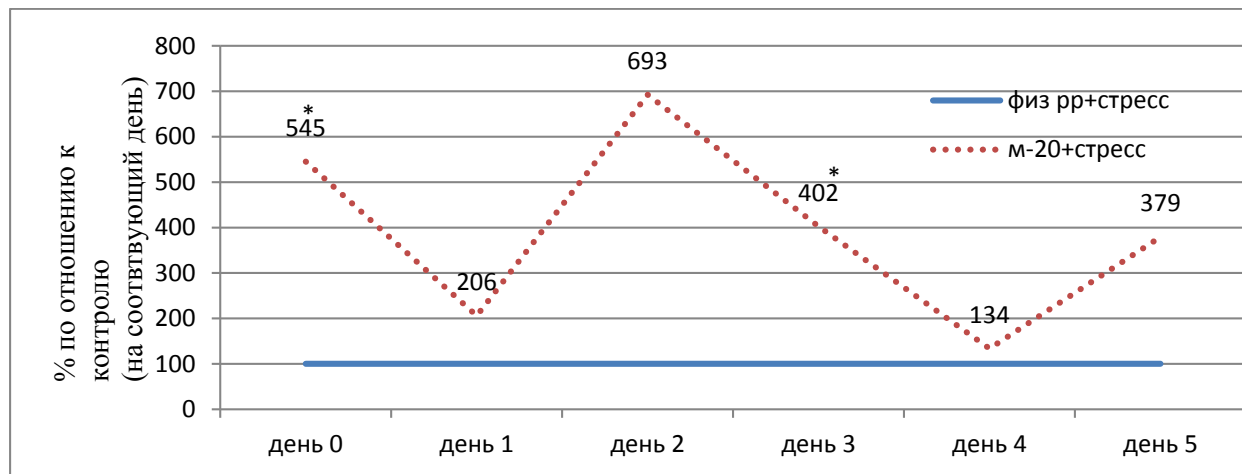


Рисунок 20. Влияние соединения М-20 на паттерн "несоциальное исследование" в тесте «зоосоциальное взаимодействие».

Примечание: 1) на графике представлена длительность паттерна "несоциальное исследование" в % по отношению к контролю соответствующего дня; 2) значения контрольной группы во всех днях приняты за 100%; 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни).

Таким образом, полученные данные показывают, что соединение М-20 (0,97 мг/кг) в условиях стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием, способствует повышению активного и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродеров, активизирует исследовательское поведение и повышает коммуникабельность, проявляя таким образом, стресспротекторный эффект.

## 6.2 Влияние соединения М-20 на индивидуальное поведение интродеров в тесте «открытое поле» на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием

На +6 день в тесте ОП в группе стрессированных крыс (группа III) наблюдался рост ориентировочно-исследовательской активности на 37% по сравнению с интактным контролем (группа I), что связано преимущественно с увеличением паттерна «норка». У стрессированных животных этот паттерн

превышал показатель контрольных интродеров более, чем в 2 раза (Рисунок 21,22). У стрессированных животных также отмечались повышение двигательной активности и паттерна «центр», но данное изменение было статистически незначимым. Подобное изменение поведения указывают об умеренном возбуждении стрессированных животных, пытающихся покинуть незнакомую территорию.

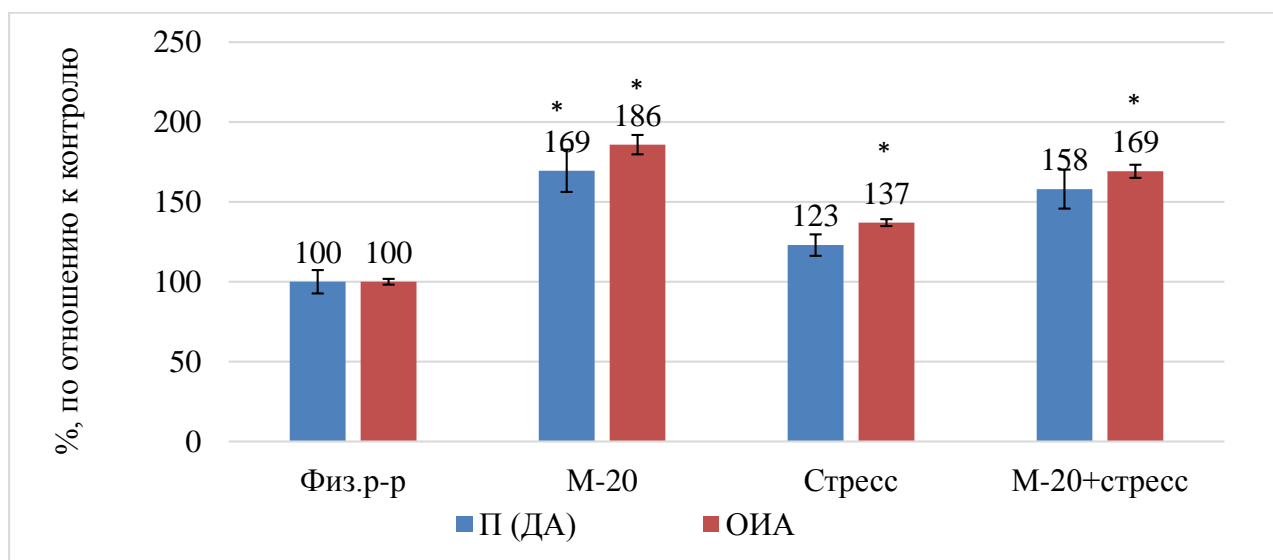


Рисунок 21. Влияние соединения М-20 на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте "открытое поле" на фоне стресса, вызванного ЗСВ, на 6 сутки после ежедневного внутрибрюшинного введения.

Примечание: 1) Данные на графике представлены в виде  $M \pm m$ ; 2) ДА – двигательная активность (перемещение), ОИА – ориентировочно-исследовательская активность (ОИА = Норка+Вертикальная стойка+Стойка с упором); 3) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (группа I) (однокфакторный критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

В группе крыс, получавших в течение 6 дней соединение М-20 (группа II), отмечалось увеличение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности на 69% и 86% соответственно по сравнению с контрольной группой (группа I), что может свидетельствовать об активирующих свойствах соединения М-20. Рост ориентировочно-исследовательской активности был обусловлен увеличением паттернов «норка» и «вертикальная стойка» в 2,8 и 4,6 раза соответственно по сравнению с контролем (Рисунок 23). В этой же группе отмечалось уменьшение количество дефекаций (вегетативных проявлений

страха и тревоги), что указывают на снижение тревожности под влиянием соединения М-20.

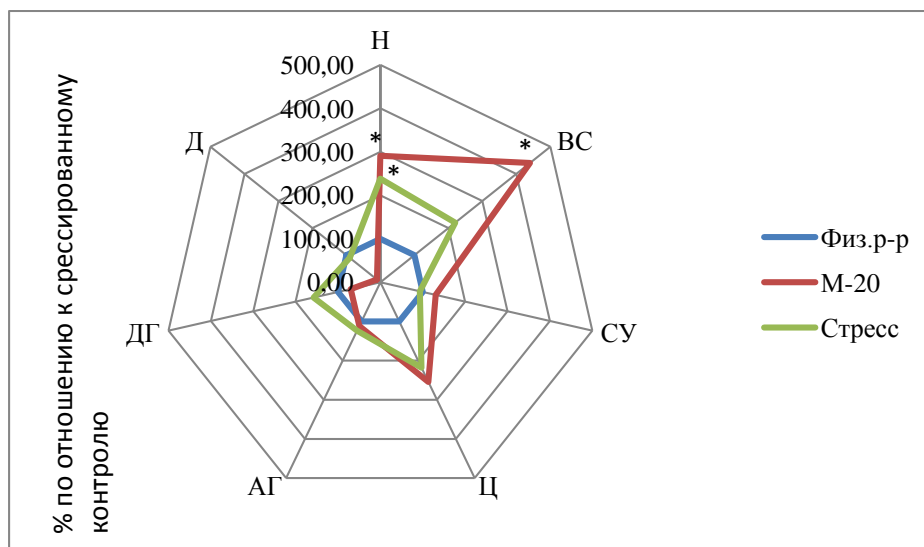


Рисунок 22. Влияние стресса и соединения М-20 на паттерны поведения крыс в тесте "открытое поле".

Примечание: 1) Н – норка, Вc – вертикальная стойка, Су – стойка с упором, Ц – количество заходов в центр, АГ – количество актов груминга, ДГ – длительность груминга, Д – дефекации; 2) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (группа I) (однокфакторный критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

В группе стрессированных животных под влиянием соединения М-20 (группа IV) отмечалось статистически значимое повышение ориентировочно-исследовательской активности интродеров на 69% по сравнению со контрольными животными (группа I). При этом рост ориентировочно-исследовательской активности был обусловлен равномерным (хоть и статистически незначимым) увеличением паттернов «норка», «вертикальная стойка» и «стойка с упором» по сравнению с интактными и стрессированными животными, что указывает на более спокойное изучение неизвестной обстановки. Соединение М-20 на фоне стресса не изменяло количество дефекаций и посещений интродерами центральной площадки и по сравнению с интактными и стрессированными животными (Рисунок 20, 21).

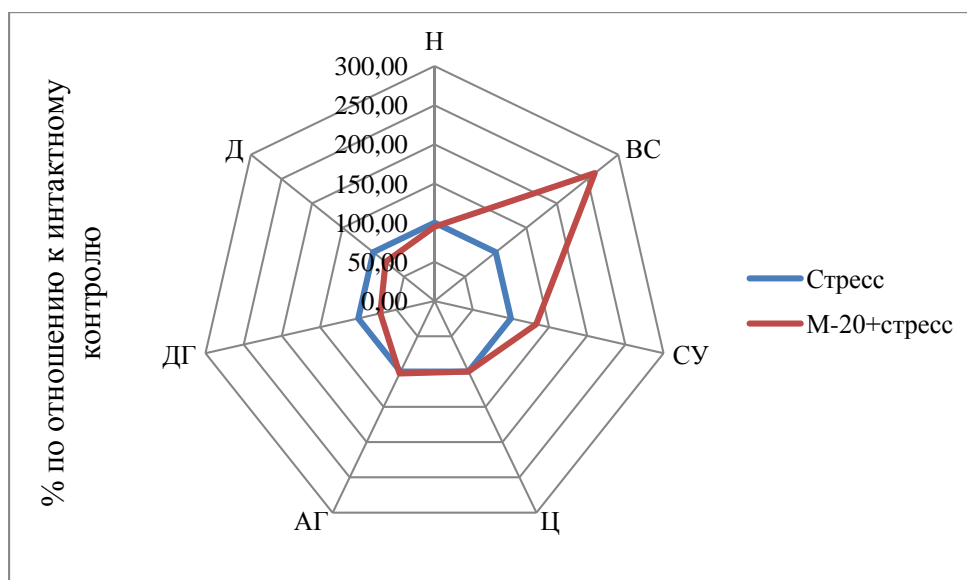


Рисунок 23. Влияние соединения М-20 на паттерны поведения крыс в тесте "открытое поле" на фоне стресса, вызванного ЗСВ, на 6 сутки после ежедневного внутривентрикулярного введения.

Примечание: 1) Н – норка, ВС – вертикальная стойка, СУ – стойка с упором, Ц – количество заходов в центр, АГ – количество актов груминга, ДГ – длительность груминга, Д – дефекации; 2) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к контрольной группе (группа I) (однокфакторный критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

Таким образом, результаты теста "открытое поле" свидетельствуют, что соединение М-20 на фоне стресса, вызванного ЗСВ, повышает ориентировочно-исследовательской активности крыс, что может быть результатом активирующего действия М-20.

### 6.3 Влияние соединения М-20 на индивидуальное поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне стресса, вызванного вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием

На день +6 в группе стрессированных животных (группа III) отмечалась тенденция к увеличению количества заходов в центр и темные рукава, а также сумма переходов между рукавами, что указывает на наличие у них локомоторного возбуждения и согласуется с полученными данными предыдущего теста. При этом стрессированные животные перемещались преимущественно между темными рукавами, что также указывает на проявление у них тревожности. Кроме того, у животных группы III отмечалось

увеличение времени пребывания в центре лабиринта по сравнению с интактным контролем, и несмотря на двигательное возбуждение, им требовалось более длительное время для принятия решения посетить тот или другой отсек лабиринта, что также является признаком тревожно-фобической реакции стрессированных интродеров перед новой обстановкой. Помимо этого, в группе III уменьшалось количество свешиваний животных с открытых рукавов лабиринта по сравнению с группой I, что также указывает на повышенную тревожность стрессированных животных (Таблица 19).

В группе животных, получавших соединение М-20 (группа II), отмечалось уменьшение заходов в центр, суммы переходов между рукавами по сравнению с контрольными животными (группа I), что указывает о спокойном посещении новой территории.

Таблица 19. Влияние соединения М-20 на индивидуальное поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне стресса, вызванного ЗСВ.

Группа	КЗсо	КЗто	КЗц	∑КЗ	Всо	Вто	Вц	Свеш	Д
I	3,5 [1;5]	3 [3;8]	5,5 [3;13]	11,5 [6;26]	32 [7;43]	284 [199;291]	17 [8;58]	9,5 [1;12]	1 [0;1]
II	1 [1;2]	2 [1;4]	2,5 [2;5]	5,5 [4;6]	25 [10;73]	230 [203;284]	7 [5;21]	6,5 [0;10]	0 [0;0]
III	3,5 [3;4]	5 [2;6]	8,5 [5;11]	17 [10;22]	54,5 [37,5;65]	214 [208;239]	26 [22;38]	6 [4;8]	1 [0;1]
IV	1,5 [1;5]	3,5 [1;8]	4,5 [3;12]	9 [6;25]	32 [3;81]	266 [183;291]	14 [6;29]	4,5 [0;6]	0 [0;0]

*Примечание: 1) группа I – интактные животные, получавшие внутрибрюшинно физиологический раствор (0,4 мл/200 г веса), группа II – интактные животные, получавшие внутрибрюшинно М-20 (1 мг/кг), группа III – стрессированные животные, получавшие внутрибрюшинно физиологический раствор (0,4 мл/200 г веса), группа IV – стрессированные животные, получавшие внутрибрюшинно соединение М-20 (0,97 мг/кг); 2) данные в таблице представлены в виде медианы и межквартильного размаха Ме [25%;75%]; 3) статистически значимых отличий между контрольными и опытными группами не выявлено (однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).*

Кроме того, в данной группе отмечалось уменьшение времени пребывания животных в центральном отсеке лабиринта и количество свешиваний интродеров с открытых рукавов, что свидетельствует об отсутствии тревоги и страха в новой обстановке (Таблица 19).

У стрессированных животных, получавших соединение М-20 (группа IV), не зарегистрировано статистически значимых отличий показателей теста «приподнятый крестообразный лабиринт» по отношению как к интактному, так и стрессированному контролю. Однако, нужно отметить, что у животных группы IV, в отличие от стрессированного контроля (группа III), не наблюдалось двигательного возбуждения, что выражалось в уменьшении суммы переходов между рукавами. Кроме того, животные группы IV меньше пребывали в центре, то есть они быстрее принимали решение. Также у животных данной группы было меньше дефекаций (вегетативная реакция проявления страха и тревоги), по сравнению с группой III, что указывает на снижение тревожности и страха у стрессированных животных под влиянием соединения М-20 (Таблица 19).

Таким образом, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» соединение М-20 уменьшало у стрессированных животных двигательное возбуждение и длительность времени, проводимого в центре установки, по сравнению с показателями стрессированного контроля, что свидетельствует о его способности уменьшать чувство тревоги и страха перед новой обстановкой.

#### **6.4 Влияние соединения М-20 на параметры поведения крыс в тесте «принудительного плавания» на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием**

В тесте «принудительного плавания» на +6 день в группе стрессированных животных (группа III) отмечалась тенденция к снижению длительности иммобилизации по сравнению с контролем (группа I), что, вероятно, связано со стрессовой реакцией, которая как показали предыдущие тесты, сопровождалась у них двигательным возбуждением (Рисунок 24).

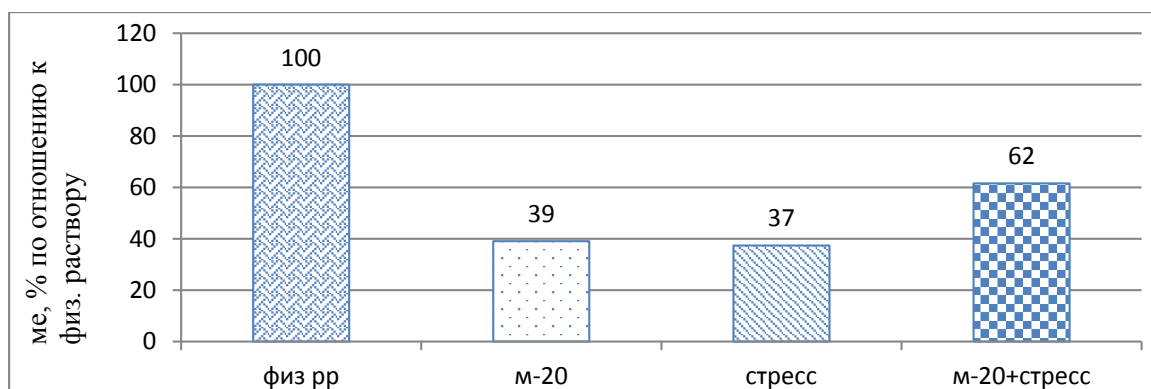


Рисунок 24. Влияние соединения М-20 на длительность иммобилизации крыс в тесте Принудительного плавания на фоне стресса, вызванного ЗСВ, на 6 сутки после ежедневного внутрибрюшинного введения.

Примечание: 1) Данные на графике представлены в виде медианы Me; 2) статистически значимых отличий между контрольными и опытными группами не выявлено (однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

В группе животных, получавших соединение М-20 в течение 6 дней, наблюдалась тенденция к снижению продолжительности иммобилизации, что так же подтверждает наличие у него антидепрессивного действия (Рисунок 23).

М-20 на фоне стресса (группа IV) нивелировал воздействие стресса: отмечалась тенденция к увеличению длительности иммобилизации и уменьшению количества периодов иммобилизаций по сравнению с группой III (Рисунок 24, 25).

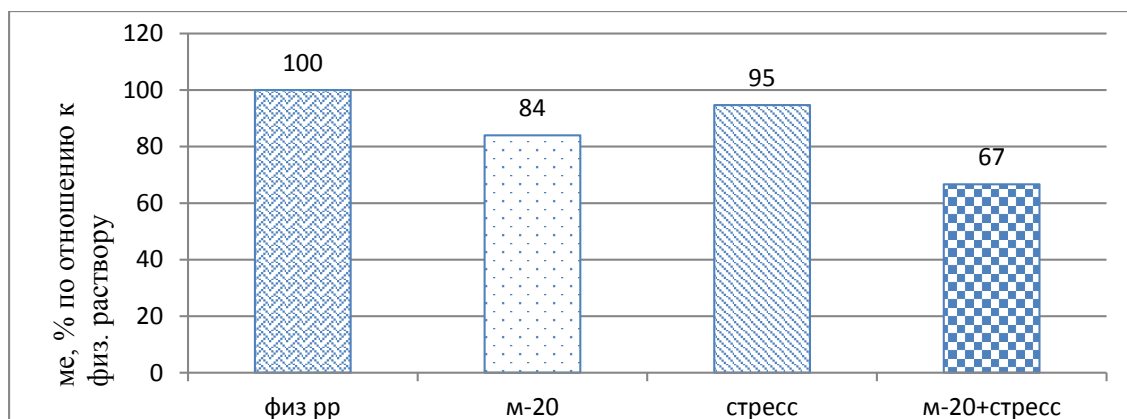


Рисунок 25. Влияние соединения М-20 на количество периодов иммобилизации крыс в тесте Принудительного плавания на фоне стресса, вызванного ЗСВ, на 6 сутки после ежедневного внутрибрюшинного введения.

Примечание: 1) Данные на графике представлены в виде медианы Me; 2) статистически значимых отличий между контрольными и опытными группами не выявлено (однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна).

Таким образом, на +6 сутки агонистического зоосоциального взаимодействия, у животных развивалась острая стрессовая реакция, что проявлялась в уменьшении длительности и увеличении периодов иммобилизации, выраженность которой уменьшалась под действием соединения М-20.

### 6.5 Влияние соединения М-20 на массу крыс на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием

На протяжении всего эксперимента масса интактных животных заметно росла, статистически значимо начиная с +2 дня по +6 день на 17 г, 22 г, 15 г, 23,5 г и 27 г соответственно по отношению с -1 дню (Рисунок 26). Масса животных, получавших соединение М-20, увеличивалась сопоставимо с группой интактного контроля (группа I). Однако в +3 день масса животных в группе II была статистически ниже на 3,5 г по сравнению с контролем (группа I). К +6 дню прирост массы тела животных в этой группе составил 27 г.

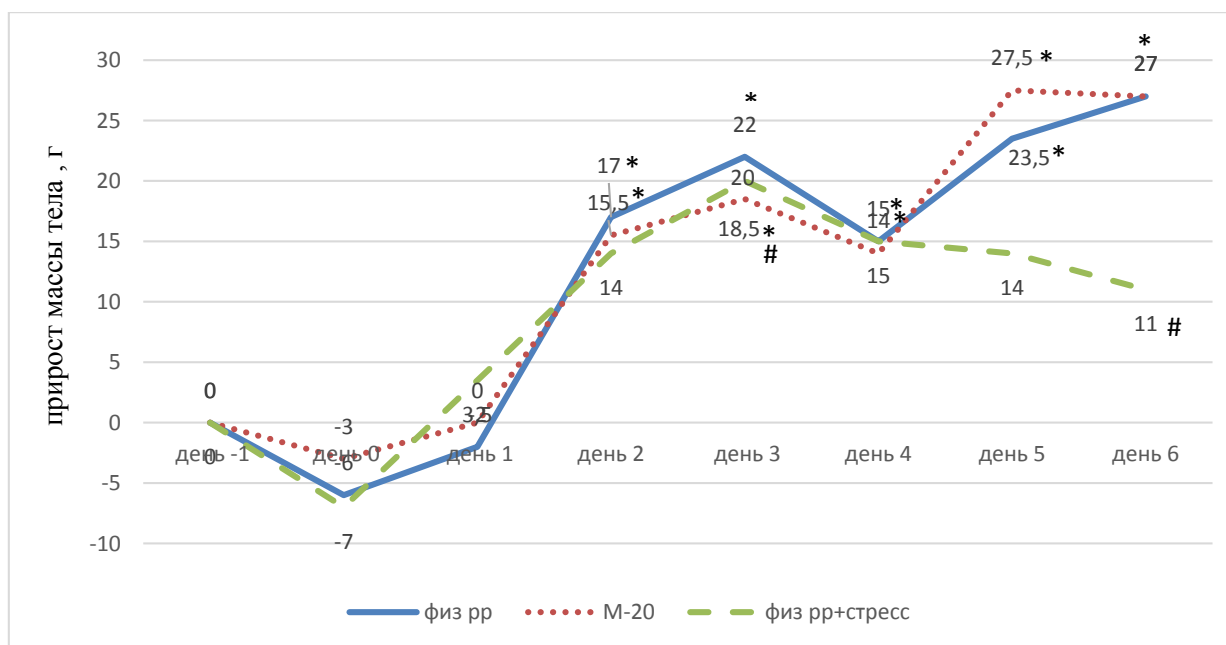


Рисунок 26. Влияние стресса и соединения М-20 на изменение массы тела животных.

Примечание: 1) на графике представлен прирост массы тела каждой группы по отношению к -1 дню; 2) данные на графике представлены медиана Me; 3) # - уровень доверительной вероятности для U-критерия Манна-Уитни по отношению к группе I ( $p \leq 0,05$ ), \* - уровень доверительной вероятности  $p < 0,05$  для критерия Уилкоксона по отношению к дню 0 ( $p \leq 0,05$ ).



Стрессированные интродеры довольно медленно набирали вес по сравнению с животными группы I. В отличие от интактных животных, которые к +6 дню набрали 27 г, прирост массы тела стрессированных животных составил 11 г. На +6 день масса тела животных группы III статистически значимо на 16 г была меньше по сравнению с животными группы I (Рисунок 26).

Прирост в массе тела стрессированных животных, получавших соединение M-20, до +3 дня был меньше, чем в группе интактного контроля, и сопоставим с приростом массы тела стрессированного контроля. С +4 по +6 день этот показатель в группе IV также был меньше показателя животных группы I, однако на 2 г, 3,5 г и 5,5 г был больше, чем в группе стрессированного контроля (Рисунок 27). В группе IV прирост массы тела животных, начиная с +1 по +6 дни, статистически значимо был выше на 4г, 11г, 17,5г, 17г, 17,5 г и 16,5г по сравнению с -1 днем.

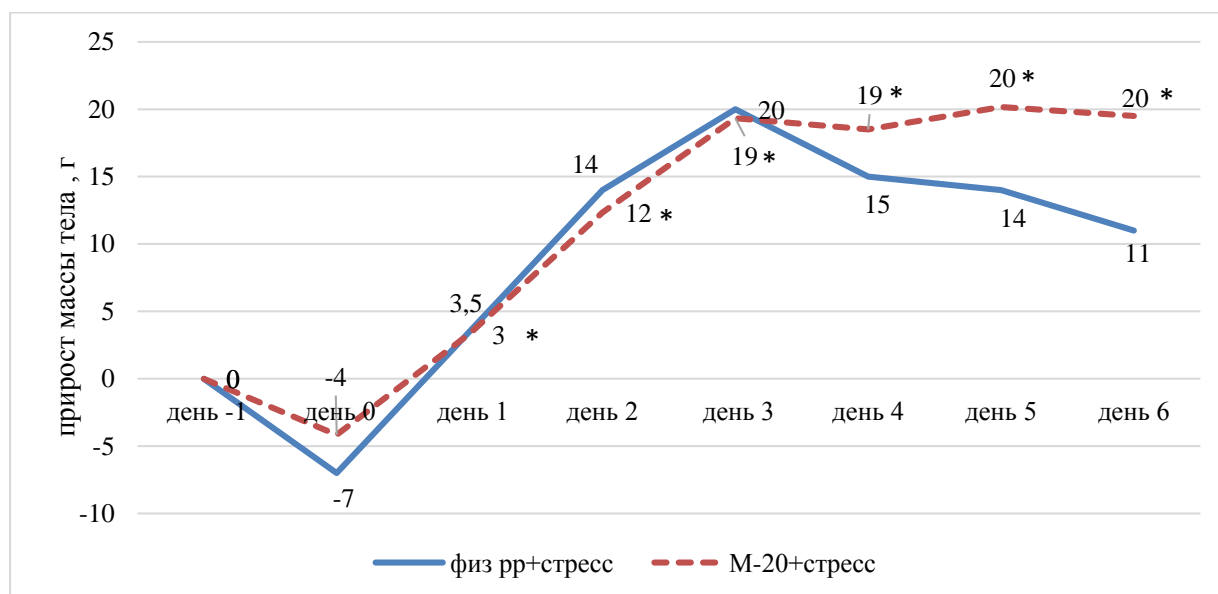


Рисунок 27. Влияние соединения M-20 на изменение массы тела животных на фоне стресса, вызванного ЗСВ.

Примечание: 1) на графике представлен прирост массы тела интродеров каждой группы по отношению к -1 дню; 2) данные на графике представлены медианы Me; 3) \* - уровень доверительной вероятности для U-критерия Манна-Уитни по отношению к группе I ( $p \leq 0,05$ ), # - уровень доверительной вероятности  $p < 0,05$  для критерия Уилкоксона по отношению к дню 0 ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты указывают, что соединение М-20 на фоне стресса препятствует снижению массы тела, уменьшая при этом проявления стресса.

### 6.6 Влияние соединения М-20 на потребление пищи интродерами на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием

На протяжении всего эксперимента во всех группах отмечалось снижение потребления пищи в пересчете на 100 г массы тела интродеров (Рисунок 28). В интактной группе, получавшей физиологический раствор (группа I), и группе II, получавшей М-20, на 6 сутки потребление пищи уменьшилось на 6 г (Рисунок 28) по сравнению с 1 сутками. В группе стрессированных интродеров (группа III) на 6 сутки потребление пищи снизилось на 8 г.

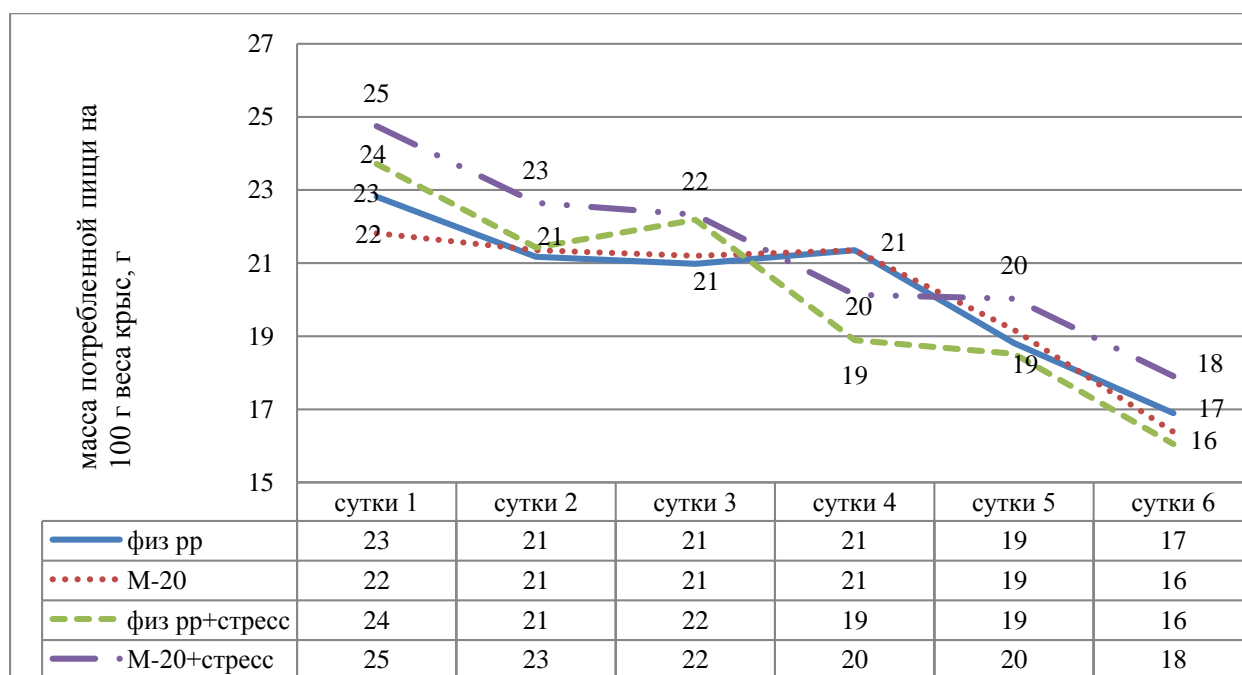


Рисунок 28. Влияние соединения М-20 на потребление пищи на фоне стресса, вызванного ЗСВ (на 100 г веса крыс).

Динамика потребления пищи стрессированных животных под влиянием М-20 не отличалась от стрессированных животных: в группе IV на 6 сутки масса потребленной пищи снизилось на 7 г.

В то же время стрессированные животные (группа III) на 4, 5 и 6 сутки статистически значимо меньше потребляли еды по сравнению с 1 сутками (на 14%, 11% и 23% соответственно) (Рисунок 29).

В группе стрессированных животных, получавших М-20 (группа IV), на 4, 5 и 6 сутки так же потребление пищи было статистически значимо ниже по сравнению с 1 сутками (на 18%, 18% и 27,5% соответственно) (Рисунок 28).

Соединение М-20 не оказывало выраженного влияния на потребление пищи стрессированными животными, однако, нужно отметить, что со 2 по 5 сутки потребление пищи в группе IV на 3,5г, 2,5г, 4,5 и 2,5 г было больше, чем в группе стрессированных интродеров.

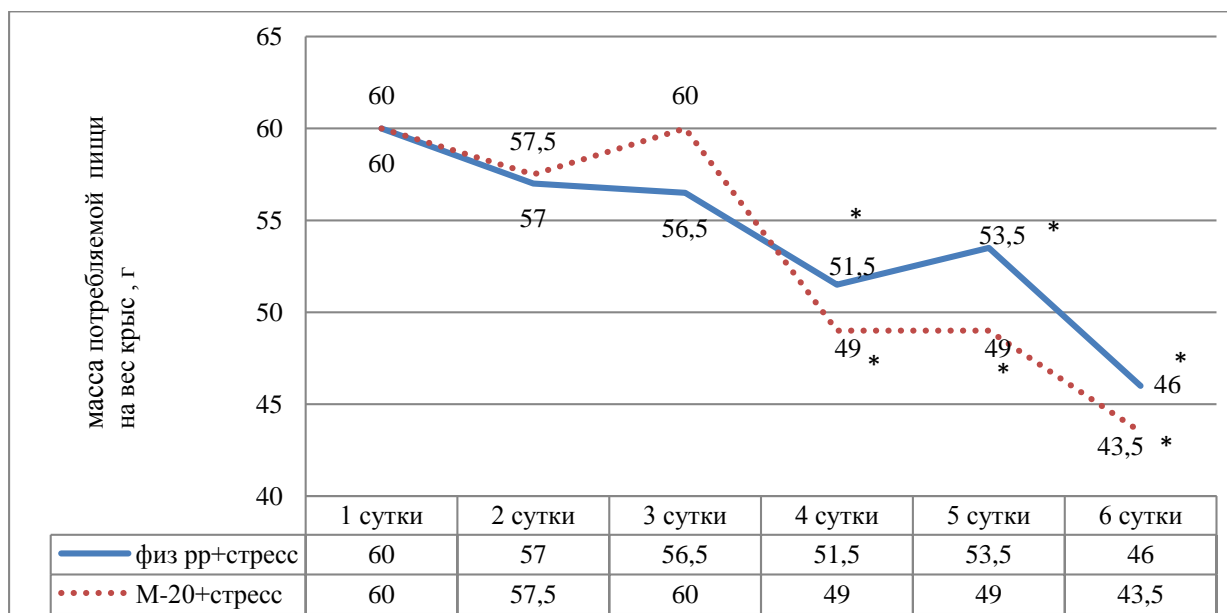


Рисунок 29. Влияние соединения М-20 на потребление пищи на фоне стресса, вызванного ЗСВ

Примечание: 1) \* -  $p < 0,05$  – отличия статистически значимы по отношению к 1 суткам (критерия Уилкоксона).

Таким образом, полученные результаты показывают, что соединение М-20 не оказывает выраженного влияния на пищевое поведение стрессированных животных.

## 6.7 Заключение

В тесте агонистического зоосоциального взаимодействия соединение М-20 приводит к повышению типа поведения "социальное взаимодействие" за

счет роста паттерна «нападение», что указывает о способности изучаемого соединения стимулировать активное оборонительное поведение в условиях пребывания с опасным резидентом. Кроме того, активирует тип поведения "индивидуальное поведение" (за счет увеличения паттернов "перемещение" и "стойка с упором") и паттерн «несоциальное исследование», то есть соединение М-20 стимулирует исследовательскую активность интродеров и животные сохраняют интерес к окружающей обстановке. Соединение М-20 также активирует паттерн «социальное исследование», что свидетельствует об улучшении коммуникабельности и общительности в условиях стресса., т.е. улучшает эмоциональное состояние. Помимо этого, соединение М-20 снижает «защитное поведение», что указывает на снижение пассивного оборонительного поведения у словиях стресса.

В тесте «открытое поле» на фоне стресса соединение М-20 повышало ориентировочно-исследовательская активность. В отличие от стрессированных животных, у которых исследовательская активность росла преимущественно за счет паттерна «Норка», у животных под влиянием соединения М-20 она повышалась за счет равномерного роста паттернов «Норка», «Вертикальная стойка» и «Стойка с упором», что указывает на более спокойное изучение новой обстановки, чем у стрессированных интродеров группы III.

Результаты теста «приподнятый крестообразный лабиринт» свидетельствует о способности соединения М-20 уменьшать чувство тревоги и страха перед новой обстановкой: отмечалась тенденция к уменьшению у стрессированных животных двигательного возбуждения, что выразилось в уменьшении суммы переходов между рукавами, а также длительности времени, проводимого в центре установки, и количества дефекаций по сравнению с показателями стрессированного контроля.

В тесте «принудительное плавание по Порсольту» соединение М-20 уменьшало выраженность проявления стрессовой реакции, что выразилось тенденцией к уменьшению длительности и увеличению периодов иммобилизации стрессированных интродеров.

Было показано, что соединение М-20 препятствует снижению массы тела, уменьшая при этом проявления стресса. Прирост массы тела стрессированных животных, получавших соединение М-20, не достигал показателей интактного контроля, однако с +4 по +6 день эксперимента на 2 г, 3,5 г и 5,5 г был больше, чем в группе стрессированного контроля.

Параллельно также было определено потребление пищи интродерами и было показано, что во всех группах количество потребляемой еды уменьшалось. Потребление пищи стрессированных животных под влиянием соединения М-20, не имело кардинальных отличий от показателей стрессированных животных, но со 2 по 5 сутки потребление пищи на 3,5г, 2,5г, 4,5 и 2,5 г было больше, чем в группе стрессированных интродеров.

В целом, весь комплекс полученных данных указывает, что соединение М-20 способствует повышению активного и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродеров, стимулирует исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая, таким образом, проявления стресс-реакции.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Психические заболевания широко распространены по всему миру. Результаты исследований, проведенных в 27 странах, показали, что доля психических расстройств составляет 13,4 % от всех заболеваний человека (Polanczyk G.V., Salum G.A., Sugaya L.S. et al., 2015).

Психические заболевания ведут к снижению качества жизни населения, социального функционирования, ранней инвалидизации и потере профессиональных навыков. В частности, большое депрессивное расстройство (БДР) и другие аффективные расстройства представляют собой серьезные факторы риска для самоубийства (Lu D., Fall K., Sparén P. et al., 2013; Orsolini L., Valchera A., Vecchiotti R. et al., 2016).

Так как во всем мире отмечается высокая распространенность депрессии, от которой страдает 350 млн человек (Юрасова Е.Ю., 2018), по данным ВОЗ, к 2020 году депрессия займет второе место по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью, к 2030 г. – первое, опередив сердечно-сосудистые заболевания (Медведев В.Э., 2016).

Психофармакотерапия остается основой современного подхода к лечению депрессии. На сегодняшний день имеется достаточно широкий ассортимент антидепрессантов. Но применяемые антидепрессанты не лишены недостатков: латентный период наступления терапевтического эффекта занимает 2 недели, толерантность к антидепрессивной терапии, частые нежелательные лекарственные реакции. Кроме того, в клинической практике депрессии характеризуются полиморфизмом, усложненными и сочетанными формами. Данные обстоятельства требуют тщательного подбора препаратов, которые обладают высокой селективностью, сочетают в себе несколько видов эффектов и проявляют минимум нежелательных лекарственных реакций (Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г., 2013; Шутов А.М., Ефремова Е.В., Страхов А.А., 2015). Поиск фармакологических веществ среди новых производных уже известных препаратов является рациональным путем создания новых лекарственных средств. В последнее время внимание

фармакологов привлекли производные ксантина, родоначальником которых является кофеин, применяемый в качестве психостимулятора.

Кроме психостимулирующего действия, характерного для кофеина, у данного ряда соединений были выявлены антидепрессивная, анксиолитическая, ноотропная и антипсихотическая активность (Chłoń-Rzepa G., Zmudzki P., Satała G. et al., 2013; Zygmunt M., Sapa J., Chłoń-Rzepa G. et al., 2014; Chłoń-Rzepa G., Zagórska A., Bucki A. et al., 2015; Zagórska A., Kołaczkowski M., Bucki A. et al., 2015; Chłoń-Rzepa G., Bucki A., Kołaczkowski M. et al., 2016).

Также, среди них были обнаружены соединения, проявляющие противосудорожную активность и способность устранять симптомы болезни Паркинсона (Hu S., Nian S., Qin K. et al., 2012; Song B., Xiao T., Qi X. et al., 2012; Drabczyńska A., Karcz T., Szymańska E. et al., 2013; Brunschweiger A., Koch P., Schlenk M. et al., 2014). Поэтому производные ксантина представляют интерес для дальнейшего поиска фармакологически активных веществ.

Данное исследование посвящено поиску психотропных средств среди новых производных ксантина - тietetанилксантинов.

В ряде работ выявлено, что производные 8-аминозамещенных, 1,3-алкилзамещенных тietetанилксантинов проявляют антиагрегационную активность (Саитгалина А.З., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. и др., 2008; Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А. и др., 2008; Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А. и др., 2009; Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородова А.И. и др., 2013). Но психотропные свойства данных производных не изучались. Поэтому целью исследования явилось обоснование перспективности поиска соединений, обладающих психотропной активностью, в ряду 8-замещенных производных ксантина, содержащих тietetановый цикл.

На первом этапе исследования, основываясь на литературных данных о фармакологической активности новых производных ксантина, был проведен скрининг соединений с нейропсихотропной активностью. Результаты, поведенного скрининга показали, что производные тietetанилксантина

оказывают тот или иной тип психотропного действия на белых беспородных мышей.

В тесте «Открытое поле» соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), Ф-101 (4,0 мг/кг) и Ф-186 (32,4 мг/кг) при однократном введении оказывали седативное действие. Наиболее выраженное седативное действие выявлено у соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), которое подавляло как локомоторную, так и ориентировочно-исследовательскую активности.

Под влиянием соединений Ф-30 (3,45 мг/кг) и Ф-45 (3,63 мг/кг) увеличивалось количество заходов в центральную зону открытого поля, что указывает на возможное проявление анксиолитического действия.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» соединение Ф-147 (38,7 мг/кг) снижало время пребывания животных в светлом отсеке, что указывает на наличие анксиогенных свойств.

На моделях депрессии в тестах «TST» и «FST» соединения Ф-102 (3,95 мг/кг), М-20 (37,0 мг/кг, 3,7 мг/кг) и 4.112 (35,6 мг/кг, 3,56 мг/кг) проявили антидепрессивное действие, что выразилось в снижении индекса депрессивности и длительности иммобилизации.

В тесте «Условная реакция пассивного избегания» соединения Ф-34 (35,1 мг/кг) и Ф-61 (37,1 мг/кг) уменьшали количество заходов в темный отсек и увеличивали латентный период первого захода в светлый отсек, что может свидетельствовать о наличии ноотропных свойств у данных соединений.

В тестах «Вертикальный экран-сетка» и «Вращающийся стержень» было установлено, что новые производные тиетанилксантина не влияют на мышечный тонус и координацию движений у животных.

В литературе нет данных о психотропной активности тиетанилксантинов. Но наши результаты согласуются с данными других авторов, которые среди новых производных ксантина, а именно среди длинноцепочечных арилпиперазиновых производных 8-алкоксипурин-2,6-диона, дигидро-[1,3]-оксазоло-[2,3-f]-пуриндиона и имидазо [2,1-f] пурин-2,4-диона обнаружили соединения, сочетающие антидепрессивную и анксиолитическую активность. У



данного ряда производных ксантина была выявлена высокая селективность в отношении 5-HT<sub>1A</sub> -, 5-HT<sub>7</sub> - серотониновых и D<sub>2</sub> - дофаминовых рецепторов с умеренным сродством к сайтам 5-HT<sub>2A</sub> (Zygmunt M., Sapa J., Chłóń-Rzepa G. et al., 2014; Chłóń-Rzepa G., Zmudzki P., Satała G. et al., 2013; Chłóń-Rzepa G., Zagórska A., Bucki A. et al., 2015; Zagórska A., Kołaczkowski M., Bucki A. et al., 2015; Chłóń-Rzepa G., Bucki A., Kołaczkowski M. et al., 2016).

Таким образом, в ходе выполнения направленного поиска, среди производных тиапанилксантина были выявлены соединения с возможной антидепрессивной, анксиолитической, ноотропной и седативной активностью.

Как влияет химическая структура соединений на их фармакологическую активность? Для ответа на этот вопрос были проведены исследования по выявлению зависимости «структура – активность». Изучаемый класс соединений представляет собой новый ряд производных ксантина, содержащих в N<sup>1</sup>, N<sup>7</sup> и C<sup>8</sup> – положениях различные заместители. В данном ряду 24 соединения в N<sup>1</sup> положении содержат этильный, 1 соединение – метильный радикалы. В N<sup>7</sup> – положении 23 соединения содержат тиапановый, оксоциапановый и диоксоциапановый циклы. Каждая структура, содержащая тиапановый, оксоциапановый и диоксоциапановый цикл, в C<sup>8</sup> – положении комбинирована с различными заместителями: атомом брома, остатками аминов (пиперидина, гексаметиленамин, морфолина, бензиламина, циклогексиламина), алкоксигруппами и остатком тиацетогидразида.

Необходимо отметить, что наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тиапановый цикл. Характер их психотропного действия определяется радикалом в C<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина. Производные ксантина с тиапановым циклом, содержащие в C<sup>8</sup> – положение атом брома (Ф-30), остаток циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропоксигруппу (Ф-185), проявляют противотревожное действие; содержащие остаток морфолина (Ф-34) или бензиламина (Ф-61) - ноотропную активность, а соединение Ф-34 в большой дозе – седативный эффект. Седативный эффект также отмечался при включении в молекулу ксантина пропоксигруппы (Ф-186).

Производные ксантина с тиетановым циклом, содержащие в  $C^8$  – положении остаток тиацетогидразида (М-20, 4.112), проявляют выраженное антидепрессивное действие. Замена тиетанового цикла на диоксотиетановый приводила к исчезновению или инверсии психотропного действия соединений. Так, введение в молекулу соединения Ф-30 вместо тиетанового диоксотиетанового цикла привело к утрате противотревожного действия, а в молекуле соединения Ф-61 – замене ноотропного на седативное действие (Ф-101), и в молекуле Ф-45 – седативного на антидепрессивный эффект.

Обобщая результаты проведенных исследований, можно заключить, что производные тиетанилксантина являются перспективным классом соединений для создания психотропных средств.

Так как в России депрессией страдает 8 млн человек, что составляет 5,5% населения (Положий Б.С., 2018), для дальнейшего исследования были выбраны соединения Ф-102, М-20 и 4.112, обладающие антидепрессивным действием.

По классической схеме фармакологических исследований, вначале для соединений Ф-102, М-20 и 4.112 была определена острая токсичность. Эксперименты были проведены на мышах-самцах при однократном внутрибрюшинном введении в возрастающих дозах от 100 мг/кг до 1500 мг/кг по методу Литчфилда и Уилкоксона. Результаты показали, что данные соединения согласно ГОСТу 12.1.007-76 относятся к малотоксичным соединениям ( $LD_{50}$  для Ф-102 –  $1123 \pm 98$  мг/кг, для М-20 и 4.112 –  $700 \pm 67$  мг/кг).

Следующий этап был направлен на изучение антидепрессивной активности соединений Ф-102, М-20 и 4.112 в тестах «TST» и «FST» после однократного введения в различных дозах: 1/20, 1/30, 1/60, 1/90, 1/180, 1/360, 1/720 от  $LD_{50}$ .

Установлено, что соединение Ф-102 в дозах 3,1 мг/кг и 1,56 мг/кг снижает наиболее значимый показатель антидепрессивного действия – индекс депрессивности (на 40% и 60% соответственно), а также – длительность иммобилизации, как в тесте FST (на 48% и 31% соответственно), так и в тесте TST (на 42% и 33% соответственно).

Соединение М-20 во всех исследуемых дозах (35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг) снижало длительность иммобилизации в тесте TST (на 50%, 62%, 70%, 44%, 54%, 48% и 55% соответственно) и ИД в тесте FST (на 30%, 30%, 56%, 41%, 40%, 33% и 42% соответственно). В тесте FST в некоторых дозах (12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг) оно также снижало длительность иммобилизации (на 21%, 28%, 21%, 31% и 39% соответственно). В группе животных, получавших соединение М-20 в дозе 12 мг/кг отмечалось максимальное снижение ИД (на 56%) и длительности иммобилизации (на 70% и 21% в тестах TST и FST соответственно) по сравнению с контролем. Также нужно отметить, что соединение М-20 в минимальной изученной дозе 0,97 мг/кг снижало как ИД (42%), так и длительность иммобилизации (на 55% и 39% в тестах TST и FST соответственно), что свидетельствует о высокой активности данного соединения.

Соединение 4.112 в тесте FST, так же как и соединение М-20, во всех дозах (35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг) снижало ИД (на 47%, 44%, 51%, 37%, 42%, 39% и 53% соответственно), а в дозах 23 мг/кг, 12 мг/кг, 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг – и длительность иммобилизации (на 29%, 30%, 20%, 27% и 25% соответственно) по сравнению с контролем. В тесте TST соединение 4.112 изменяло длительность иммобилизации белых беспородных мышей в дозах 7,8 мг/кг, 3,7 мг/кг и 1,95 мг/кг, снижая ее на 37%, 43% и 40% соответственно по сравнению с контролем. Необходимо отметить, что наиболее выраженное влияние на ИД соединение 4.112 оказывало в дозе 0,97 мг/кг.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили наличие у соединений Ф-102, М-20 и 4.112 выраженной антидепрессивной активности. Было показано, что новые производные тиеганилксантина после однократного внутрибрюшинного введения проявляют антидепрессивное действие в широком диапазоне доз.

Кроме антидепрессивного действия, ряд используемых в медицине препаратов, могут производить психоактивирующий или психоседативный эффект (Мосолов С.Н., 1995). Это обстоятельство требовало выяснения характера влияния соединений Ф-102, М-20 и 4.112 на индивидуальное поведение мышей. В тесте «Открытое поле» было установлено, что после однократного внутрибрюшинного введения соединения Ф-102, М-20 и 4.112 ни в одной изученной дозе не оказывают психостимулирующего или психоседативного действия на белых беспородных мышей.

Как правило, в клинической практике антидепрессанты проявляют максимальный терапевтический эффект через 2 недели после начала терапии. Поэтому нами было изучено антидепрессивное действие соединений Ф-102, М-20 и 4.112 при длительном введении. Для этого исследуемые соединения вводили в течение 14 дней в минимальных дозах, проявивших антидепрессивный эффект: Ф-102 (1,56 мг/кг), М-20 (0,97 мг/кг) и 4.112 (0,97 мг/кг).

После двухнедельного внутрибрюшинного введения соединений Ф-102, М-20 и 4.112 было установлено, что данные соединения при длительном введении также проявляют выраженный антидепрессивный эффект. Соединения снижали ИД в тесте FST (на 40%, 52% и 42% соответственно), а также длительность иммобилизации в тестах TST (на 42%, 62% и 51% соответственно) и FST (53%, 25% и 26% соответственно) по сравнению с контролем. Препарат сравнения флуоксетин в дозе 10 мг/кг в тестах TST и FST во всех сериях снижал длительность иммобилизации в среднем на 58% и 41% соответственно, а также ИД - на 42% по сравнению с контролем. Таким образом, все изученные соединения оказывают антидепрессивное действие при длительном введении и по антидепрессивной активности не уступают препарату сравнения – флуоксетину.

Так как в предыдущих опытах наибольшая антидепрессивная активность была выявлена у соединения М-20, дальнейшие исследования были посвящены изучению нейрохимических аспектов механизма действия данного соединения.

Изучение влияния соединения М-20 на различные нейромедиаторные системы проводили при однократном внутривенном введении в дозах 0,97 мг/кг и 12 мг/кг, согласно методикам, изложенным в руководствах (Хабриева Р.У. и др., 2005; Миронов А.Н. и др., 2012).

Так, в дозе 0,97 мг/кг соединение М-20 проявляло эффекты, указывающие на возможное стимулирующее влияние на адренергическую и угнетающее на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию. На 45 минуте наблюдения оно препятствовало гипотермии, вызванной введением агониста центральных  $\alpha_2$  – адренорецепторов клофелина. В литературе нет сведений о влиянии соединения М-20 на адренергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиссию. Однако согласно данным автора (Средняя А.А., 2001), на пресинаптической мембране серотонинергического нейрона располагаются 5-HT<sub>1A</sub> серотониновые и  $\alpha_2$  – адренорецепторы, регулирующие выброс серотонина. Возможно, соединение М-20, подобно известному антидепрессанту рецепторного действия миансерину, блокируя  $\alpha_2$  – адренорецепторы, усилит выброс серотонина, недостаток которого отмечается в головном мозге больных депрессией (Средняя А.А., 2001; Левчук Л.А., Иванова С.А., Гуткевич Е.В. и др., 2011). Так же было отмечено потенцирование эффекта антагониста ГАМК<sub>A</sub> – рецепторов пикротоксина, что выразилось в укорочении латентного периода возникновения тремора. Это указывает на антагонизм соединения М-20 с ГАМК<sub>A</sub> – рецепторами. Учитывая результаты некоторых работ (Koyama S., Kubo C., Rhee J. et al., 1999; García-Oscos F., Torres-Ramírez O., Dinh L. et al., 2015), можно предположить, что соединение М-20 оказывает стимулирующее действие на 5-HT<sub>1A</sub> - рецепторы на пресинаптической мембране ГАМК-ергического синапса, что приводит к торможению пресинаптического выброса ГАМК. Литературные данные указывают, что антагонизм с ГАМК-ергической системой достаточно часто встречается у антидепрессантов (миансерин). Помимо этого, есть предположение, что антидепрессанты таким образом проявляют контроль над избыточным ингибирующим влиянием ГАМК, и это

способствует проявлению антидепрессивного эффекта (Королев А.О., Калинина Т.С., Волкова А.В. и др., 2014).

В дозе 12 мг/кг соединение М-20, помимо взаимодействия с адренергической и ГАМК-ергической системами, оказывало активирующее действие на серотонинергическую и неоднозначное действие на холинергическую нейротрансмиттерной системы. Об этом свидетельствуют полученные данные о потенцировании исследуемым соединением эффекта 5-гидрокситриптофана, что выражается в увеличении количества встряхиваний головой. Усиление эффектов 5-ГТФ позволяет предположить об агонистическом влиянии соединения М-20 на 5-HT<sub>2</sub> – серотониновые рецепторы, т.к. встряхивание головой у мышей, вызванное введением 5-ГТФ, реализуется через эти рецепторы. Аналогичный эффект также был отмечен у ингибитора обратного захвата серотонина циталопрама. Участие 5-HT<sub>2</sub> – серотониновых рецепторов в генезе эффектов 5-ГТФ доказывает тот факт, что его эффекты блокировались антагонистами 5-HT<sub>2</sub> – серотониновых рецепторов (кетансерин, респиридон). Кроме этого, эффекты 5-ГТФ уменьшали также  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (празозин) и некоторые нейролептики (Arnt J., Nyttel J., Larsen J. J., 1984; Bielenica A., Kędzierska E., Koliński M. et al., 2016).

На фоне введения центрального М-холиномиметика ареколина, соединение М-20 продлевало латентный период возникновения тремора, однако интенсивность тремора была статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Итак, соединение М-20 оказывает неоднозначное действие на холинергическую систему.

Соединение М-20 в дозах 0,97 мг/кг и 12 мг/кг не изменяло эффекты галоперидола и L-ДОФА, что возможно указывает на отсутствие у него влияния на дофаминергическую нейротрансмиттерной системы, а также MAO-ингибирующей активности.

Обобщая результаты нейрофармакологического анализа, нужно подчеркнуть дозозависимый характер действия соединения М-20 на нейромедиаторные системы головного мозга и его «мультицелевое» действие. Если

ранее существовала концепция создания высокоселективных фармакологически активных веществ, то сегодня разработка соединений, сочетающий в себе комплекс усиливающих друг друга механизмов действия, является более целесообразным (Anighoro A., Vajorath J., Rastell G., 2014; Jacobson K.A., 2015). Это связано, главным образом, с тем, что современные депрессивные и другие психические заболевания характеризуются полиморфизмом, усложненными и сочетанными формами (Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г., 2013; Шутов А.М., Ефремова Е.В., Страхов А.А., 2015).

Известно, что депрессия сопровождается отчуждением от социума, снижением интереса к окружающим, т.е. нарушением общительности (Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н., 2008). Поэтому было необходимо изучить влияние соединения М-20 на внутривидовое поведение. Как показано в ряде исследований, большинство депрессивных состояний обусловлены стрессовым стимулом, имеющим социальный характер. Следовательно, применение экспериментальных моделей, основанных на зоосоциальном взаимодействии имеет важное значение при изучении антидепрессантов (Kedzierska E., Wach I., 2016). Нами была выбрана модель «Зоосоциального взаимодействия», которая позволяет оценить влияние фармакологических веществ на агрессию, защитное поведение, внутривидовую общительность и индивидуальное поведение (Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А. и др., 2010; Бахшалиева А. Я., 2010; Ясенявская А. Л., Мурталиева В.Х, 2017; Гайсина Г.Г., Лукманова А. Р., Умуткузина Д.А. и др., 2018; Koolhaas J. M., Coppens С.М., Voer S.F. et al., 2013). В ходе проведения теста агонистического зоосоциального взаимодействия было показано, что соединение М-20 приводит к повышению типа поведения "социальное взаимодействие" за счет роста паттерна «нападение», что указывает о повышении агрессии и способности изучаемого соединения стимулировать активное оборонительное поведение в условиях пребывания с опасным резидентом. Однако, имеются данные, что при повышении агрессивности, активируется также и система защиты (Шабанов

П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А. и др., 2010). Но, в нашем исследовании под влиянием соединения М-20 защитное поведение не изменялось. Следовательно, полученные данные указывают о повышении изучаемым соединением способности противостоять доминантному самцу.

Результаты работ показывают, что после межсамцовых конфронтаций у побежденных самцов отмечается снижение коммуникабельности и исследовательской активности (Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н., 2008). В этом отношении действие соединения М-20 обращает на себя особый интерес.

Так, соединение М-20 активизирует тип поведения "индивидуальное поведение» (за счет увеличения паттернов "перемещение" и "стойка с упором") и паттерн «несоциальное исследование», то есть оно стимулирует исследовательскую активность интродеров и животные сохраняют интерес к окружающей обстановке (Петров В.И., Григорьева И.А., Горбунов С.Г., 1996; Тюренок И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И., 2008). Соединение М-20 также активизирует паттерн «социальное исследование», что свидетельствует об улучшении коммуникабельности и общительности в условиях стресса., т.е. улучшает эмоциональное состояние (Петров В.И., Григорьева И.А., Горбунов С.Г., 1996; Тюренок И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И., 2008). Аналогичные результаты в тесте агонистического зоосоциального взаимодействия были получены для антидепрессанта флуоксетина, который также стимулировал активное оборонительное поведение и исследовательскую активность (Гайсина Г.Г., Лукманова А.Р., Умуткузина Д.А., 2018).

В тесте «открытое поле» на фоне стресса соединение М-20 повышало ориентировочно-исследовательскую активность. В отличие от стрессированных животных, у которых исследовательская активность росла преимущественно за счет паттерна «Норка», у животных под влиянием соединения М-20 она повышалась за счет равномерного роста паттернов «Норка», «Вертикальная стойка» и «Стойка с упором», что указывает на спокойное изучение новой обстановки. В литературе имеются данные о том, что после межсамцовых конфронтаций отмечается постепенное снижение количества вертикальных



стойек у побежденных самцов (Бахшалиева А.Я., 2010). Полученные нами данные подтверждают модулирующее влияние соединения М-20 на поведение животных на фоне стресса.

Согласно ряду авторов (Шабанов П.Д., Роик Р.О., 2005; Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н., 2008), стрессированные животные в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» демонстрировали повышенную тревожность и страх: животные меньше посещали светлый отсек лабиринта, уменьшалось количество свешиваний и увеличивалось количество дефекаций.

Полученные нами результаты свидетельствует о способности соединения М-20 уменьшать чувство тревоги и страха перед новой обстановкой: отмечалась тенденция к уменьшению у стрессированных животных двигательного возбуждения, что выражалось в уменьшении суммы переходов между рукавами, а также длительности времени, проводимого в центре установки, и количество дефекаций по сравнению с показателями стрессированного контроля.

В тесте «принудительное плавание по Порсольту» стрессированные интродеры проявили тенденцию к снижению длительности иммобилизации. Однако, результаты работы (Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бакштановская И.В. и др., 2004) объясняют этот факт, как проявление стрессовой реакции.

Соединение М-20 уменьшало выраженность проявления стрессовой реакции, что выражалось тенденцией к уменьшению длительности и увеличению периодов иммобилизации стрессированных интродеров.

Было показано, что соединение М-20 препятствует снижению массы тела, уменьшая при этом проявления стресса. Прирост массы тела стрессированных животных, получавших соединение М-20, не достигал показателей интактного контроля, однако с +4 по +6 день эксперимента на 2 г, 3,5 г и 5,5 г был больше, чем в группе стрессированного контроля.

Параллельно также было определено потребление пищи интродерами и было показано, что во всех группах количество потребляемой еды

уменьшалось. Потребление пищи у стрессированных животных под влиянием соединения М-20, не имело кардинальных отличий от показателей стрессированных животных, но со 2 по 5 сутки потребление пищи на 3,5г, 2,5г, 4,5 и 2,5 г было больше, чем в группе стрессированных интродеров.

В целом, весь комплекс полученных данных указывает, что соединение М-20 способствует повышению активного и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродеров, стимулирует исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая таким образом, проявления стресс-реакции.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о наличии выраженной антидепрессивной активности соединения М-20, о его положительном влиянии на внутривидовое поведение на фоне стресса и являются основанием для продолжения доклинических испытаний с целью разработки нового антидепрессанта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования среди новых 8-замещенных производных тиетанилксантина были обнаружены соединения с возможной антидепрессивной (Ф-102, М-20, 4.112), анксиолитической (Ф-30, Ф-45), ноотропной (Ф-34, Ф-61) и седативной активностью (Ф-34, Ф-101, Ф-186). Было установлено, что в данном химическом ряду наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тиетановый цикл. Характер психотропного действия определяется радикалом в С<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина.

При дальнейшем изучении соединений Ф-102, М-20 и 4.112, проявивших антидепрессивную активность, было показано, что они относятся к классу малотоксичных соединений. Данные соединения при однократном внутрибрюшинном введении проявляют антидепрессивную активность в широком диапазоне доз, при этом не влияя на индивидуальное поведение животных. При длительном введении (14 дней) в минимальных изученных дозах (Ф-102 – 1,56 мг/кг, М-20 и 4.112 – 0,97 мг/кг) указанные соединения проявляют выраженный антидепрессивный эффект, не уступая препарату сравнения флуоксетину, и не оказывают психоактивирующего или психоседативного действия. Наиболее выраженное антидепрессивное действие оказывает соединение М-20.

Нейрофармакологический анализ показал дозозависимое влияние соединения М-20 на нейромедиаторные системы. Так, в дозе 0,97 мг/кг соединение М-20 проявляет эффекты, указывающие на возможное стимулирующее влияние на адренергическую и угнетающее на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию. В дозе 12 мг/кг оно, помимо взаимодействия с адренергической и ГАМК-ергической системами, проявляет эффекты, указывающие на активацию серотонинергической нейротрансмиссии.

На модели «агонистического зоосоциального взаимодействия» показано, что соединение М-20 способствует повышению активного и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродуцеров, стимулирует

исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая таким образом, проявления стресс-реакции.

Таким образом, новые 8-замещенные производные тиетанилксантина являются перспективным классом для поиска соединений с психотропной активностью. Соединение М-20 может быть предложено для проведения доклинических испытаний с целью разработки лекарственного средства с антидепрессивным действием.

## ВЫВОДЫ

1. Новые 8-замещенные производные тietetанилксантина проявляют широкий спектр психотропной активности: антидепрессивный (Ф-102, М-20, 4.112), противотревожный (Ф-30, Ф-45), ноотропный (Ф-34, Ф-61) и психоседативный (Ф-34, Ф-101, Ф-186).
2. В ряду новых производных тietetанилксантина, наиболее активными психотропными средствами являются соединения, содержащие тietetановый цикл. Характер психотропного действия определяется радикалом в С<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина. Производные ксантина с тietetановым циклом, содержащие в С<sup>8</sup> – положении атом брома (Ф-30), остаток циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропокси группу (Ф-185), проявляют противотревожное, содержащие остаток морфолина (Ф-34) и бензиламина (Ф-61) – ноотропное, остаток пропокси группы – седативное действие (Ф-186). Производные ксантина с тietetановым циклом, содержащие в С<sup>8</sup> – положении остаток тиюацетогидразида (М-20, 4.112), а также с диоксотietetановым циклом, содержащий остаток бензиламина (Ф-102), проявляют выраженное антидепрессивное действие.
3. Соединения 3-метил-7-(1,1-диоксотietetанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тietetанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тietetанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) относятся к малотоксичным соединениям (LD<sub>50</sub> для Ф-102 – 1123±98 мг/кг, для М-20 и 4.112 – 700±67 мг/кг) и при однократном внутривнутрибрюшинном введении оказывают антидепрессивное действие в широком диапазоне доз (1/20, 1/30, 1/60, 1/90, 1/180, 1/360, 1/720 от ЛД<sub>50</sub>).
4. Соединения Ф-102, М-20 и 4.112 при длительном введении (14 дней) в минимальных дозах проявляют выраженную антидепрессивную активность, сопоставимую с эффектом флуоксетина и не влияют на индивидуальное поведение животных в тесте «открытое поле».

5. Соединение М-20 дозозависимо влияет на нейромедиаторные системы головного мозга: в дозе 0,97 мг/кг проявляет эффекты, указывающие на стимуляцию адренергической и угнетение ГАМК-ергической нейротрансмиссии (препятствует гипотермии, вызванную клофелином; укорачивает латентный период наступления тремора, вызванного пикротоксином). В дозе 12 мг/кг соединение М-20, помимо взаимодействия с адренергической и ГАМК-ергической системами, также проявляет эффекты, указывающие на стимуляцию серотонинергической нейротрансмиссии (увеличивает количество вздрагиваний головой, вызванного предшественником серотонина – 5-гидрокситриптофаном).
6. Соединение М-20 на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием, способствует повышению активного и снижению пассивного оборонительного поведения у животных интродеров, стимулирует исследовательское поведение, увеличивает коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса, уменьшая таким образом, проявления стресс-реакции.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Результаты настоящего исследования являются объективным основанием для продолжения дальнейшего изучения новых производных тиетанилксантина Ф-102, М-20 и 4.112 в качестве средств, оказывающих антидепрессивное действие.
2. Полученные в ходе исследования результаты по изучению психотропной активности новых производных тиетанилксантинов, могут послужить основой для рекомендаций по проведению целенаправленного синтеза новых соединений с психотропной активностью в данном химическом ряду.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

5-ГТФ – 5-гидрокситриптофан

БДР – большое депрессивное расстройство

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДА – двигательная активность

ЗСВ – зоосоциальное взаимодействие

ОИА – ориентировочно-исследовательская активность

ОП – открытое поле

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

СД – сахарный диабет

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЦА – трициклические антидепрессанты

УРПИ – условная реакция пассивного избегания

L-ДОФА – L-3,4-диоксифенилаланин

FST – forced swimming test, тест принудительного плавания

TST – tail suspension test, тест подвешивания за хвост



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он-потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С. Ю. Штрыголь, В.А. Зубков, И.Н. Подольский, И.С. Грищенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №. 4. – С. 7-9.
2. Антиагрегационная активность новой циклогексиламмониевой соли на основе 1-этилксантина в условиях *in vitro* / Ф.Х. Камилов, Г.А. Тимирханова, А.И. Самородова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 692-95.
3. Антидепрессивные свойства и нейрофармакологический профиль 3-фенилсульфонилтиетан-1, 1-диоксида (н69) / О. А. Иванова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, №. 4. – С.136-140.
4. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 / С. Б. Середенин, Т.А. Воронина, Т.А. Гудашева [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2013. – Т. 5, №. 4 (19). - С. 116-120.  
Н.К. Психогенный кожный зуд: особенности клиники и терапии / Н.К. Атаян, В.В. Марилов, М.С. Артемьева // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2014. – № 1. – С. 25-28.
6. Багметова, В.В. Сравнительное изучение влияния глутаминовой кислоты и гидрохлорида бета-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, нейроглутама) на физическую работоспособность животных / В.В. Багметова, Ю.В. Чернышева // Фундаментальные исследования. – 2013. - № 9-3. – С.319-322.
7. Бакуменко, М.Г. Влияние 7, 8-дизамещенных-3-метилксантинов на висцеральную стимуляцию и течение флогогенной воспалительной реакции / М.Г. Бакуменко // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4(27). – С. 59-66.

8. Баранов, А.А. Актуальные проблемы сохранения и укрепления здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов, А.Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 7-12.
9. Баранов, А.А. Сохранение и укрепление здоровья подростков - залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Ильин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 5-6. – С. 65-70.
10. Бахшалиева, А. Я. Особенности развития депрессивного состояния у крыс с различным индивидуально-типологическим поведенческим статусом / А. Я. Бахшалиева // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42, №2. – С.153 – 161.
11. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния. / Е.В. Щетинин, В. А. Батулин, Э. Б. Арушанян [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 1989. - №5. – С.958-964.
12. Быков, Ю. Н. Диагностика и лечение нейропатической боли при заболеваниях периферической нервной системы / Ю.Н. Быков, А. С. Борисов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 134, №. 3. - С. 28-32.
13. Вазагаева, Т. И. Применение венлафаксина при лечении коморбидных депрессивных и тревожных расстройств / Т. И. Вазагаева, А. И. Федорова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, №. 4. – С.47-52.
14. Влияние полипренольного препарата ропрена на дофамин-зависимые формы поведения крыс / П. Д. Шабанов, В.С. Султанов, В.А. Лебедев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т. 8, №. 4. – С.15-33.
15. Возрастные особенности депрессии второй половины жизни / О.П. Вертоградова, В.Ф. Войцех, В.Н. Краснов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 1986. – Т. 86. – С. 1380-84.

16. Вопросы терапии соматоформных расстройств: медикаментозные и психотерапевтические подходы / А.А. Прибытков, А.Н. Еричев, А.П. Коцюбинский, И.О. Юркова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 73-80.
17. Воробьева, О.В. Безопасность и эффективность мелоксикама при лечении ноцицептивных болевых синдромов / О.В. Воробьева // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – Т. 6, №47. – С. 54-58.
18. Воробьева, О.В. Парадоксы клинических проявлений и диагностических критериев тревожных расстройств / О.В. Воробьева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 14-20.
19. Воробьева, О.В. Рациональная мультимодальная терапия боли в спине / О.В. Воробьева // Нервные болезни. – 2013. – № 2. – С. 18-22.
20. Гидрохлорид  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) в коррекции депрессивных и тревожных состояний / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, Ю.В. Чернышева [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2012. – № 3 (43). – С. 21-24.
21. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
22. Головачева, В. А. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии / В. А. Головачева, В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2015. – №. 5. – С. 55-60.
23. Данилов, Д.С. Антидепрессанты селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история / Д.С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 66-74.
24. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р.В. Оганов, Л.И. Ольбинская, А.Б. Смулевич [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С.48-54.

- 25.Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование / Д.Ф. Августинovich, О.В. Алексеенко, И.В. Бакштановская [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, №. 4. – С. 19-40.
- 26.Заболеваемость детей школьного возраста по данным обращаемости в условиях крупного города / Е.В. Кулакова, Е.С. Богомоллова, Т.В. Бадеева, Ю.Г. Кузмичев // Медицинский альманах. – 2015. – № 2 (37). – С. 74-76.
- 27.Зуева, И.Б. Когнитивные нарушения у больных с метаболическим синдромом: механизмы развития, подходы к терапии и профилактике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05, 14.01.11 / Зуева Ирина Борисовна. – СПб., 2013. – 39 с.
- 28.Изучение ГАМК-ергических механизмов нейропсихотропного действия нейроглутама / И. Н. Тюренков, В.В. Багметова, А.И. Робертус [и др.] //Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, №. 2. – С. 140-152.
- 29.Исаев, Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков: руководство для врачей / Д.Н. Исаев. – СПб: Речь, 2003. – 391 с.
- 30.Использование теста зоосоциального взаимодействия для характеристики молекул с антидепрессивной активностью / Г. Г. Гайсина, А. Р. Лукманова, Д. А. Умуткузина [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. - № 3. – С.1655-1659.
- 31.Исследование антиноцицептивной активности 1,2- дии 1,2,7-тризамещенных имидазо[1,2-f]ксантина / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.В. Шикова [и др.] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – № 2 (110). – С. 368-376.
- 32.Исследование роли ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в механизме психотропного действия производных пирроло [1, 2-а][1, 4] diaзепинов на оперантной модели лекарственной дифференцировки у крыс Вистар / А. О. Королев, Т.С. Калинина, А.В. Волкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, №. 6. – С. 3-7.

33. Калинин, В.В. Аффективные и тревожные расстройства у больных эпилепсией / В.В. Калинин // Доктор.Ру. – 2009. – № 4. – С. 55-58.
34. Кандыбей, К.И. Синтез, физико-химические, биологические свойства и масс-спектрометрическое изучение некоторых производных тиазоло[3,2-f]-ксантина / К.И. Кандыбей, Б.А. Прийменко, А.В. Просяник // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 2. – С. 34-41.
35. Кислицина, О.А. Социально-экономические факторы риска психических расстройств подростков / О.А. Кислицина // СОЦИС. – 2009. – № 8. – С. 92-99.
36. Кислицына, О.А. Факторы здоровья детей младшего и среднего школьного возраста [Электронный ресурс] / О.А. Кислицина // Системы здравоохранения: время перемен. – 2009. – № 9. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/106/30/>.
37. Ковалев, Д.Г. Изучение *in silico* механизма антидепрессивной активности соединения VMA-99-82 методом молекулярного моделирования / Д.Г. Ковалев, П.М. Васильев, А. А. Озеров // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, №. 1. - С.56-62.
38. Ковалев, Д.Г. Изучение антидепрессивной активности и элементов механизма действия нового производного 5-аминоурацила / Д. Г. Ковалев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, №. 2. – С. 16-18.
39. Коваленко, И.Л. Влияние тревоги на социальное взаимодействие у самцов мышей / И.Л. Коваленко, Н.Н. Кудрявцева // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Психология. – 2008. – Т. 2, №. 2. – С. 145-148.
40. Компьютерный прогноз, синтез и психотропные свойства гидразиниевых солей фосфорилацетогидразидов / Е. В. Шиловская, И.И. Семина, Р.И. Тарасова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, №. 4. – С. 26-29.

41. Куприянова, И.Е. Качество жизни и психические расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций / И.Е. Куприянова, С.А. Тузиков, Е.С. Гураль // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Т. 62, № 2. – С. 65-70.
42. Лебедев, А.А. Сопоставление центральных эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и системно (внутрибрюшинно) / А.А. Лебедев, В.П. Ганапольский, В.П. Павленко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 1275-1283.
43. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.
44. Левина, И.Л. Критерии, показатели и уровни психического здоровья детей и подростков / И.Л. Левина, В.В. Захаренков // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 7-5 (14). – С. 43-44.
45. Лечение эндогенных депрессий венлафаксином: клиническое действие, переносимость и персонифицированные показания к назначению / Г.П. Пантелеева, И.В. Олейчик, Л.И. Абрамова, П.Е. Юматова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т. 115, №1. – С. 43-51.
46. Ли, А.В. Применение антидепрессантов для лечения постабстинентного синдрома у больных опийной наркоманией / А.В. Ли // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 398.
47. Мазо, Г.Э. Депрессивные нарушения в клинике эндогенных психозов (клинико-фармацевтическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / Мазо Галина Элевна. – СПб., 2005. – 44 с.
48. Макушкин, Е.В. Психическое здоровье детей и подростков в Российской Федерации в 2000–2012 годах / Е.В. Макушкин, Н.К. Демчева, Н.А. Творогова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 4. – С. 10-19.

49. Макушкин, Е.В. Система динамического мониторинга психического здоровья детей с нарушенным психофизическим развитием / Е.В. Макушкин, О.А. Голдобина, В.Ф. Шалимов // Организация психиатрической помощи с использованием современных методов управления, планирования и финансирования / под ред. Т.Б. Дмитриевой. – М.: ФГУ «ГНЦ ССП Росздрава», 2008. – С. 139-156.
50. Макушкин, Е.В. Современная подростковая психиатрия: проблемы практики и требования права / Е.В. Макушкин // Судебная психиатрия: методические и организационные проблемы современной судебно-психиатрической практики / под ред. Т.Б. Дмитриевой. – М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, 2004. – Вып. 1. – С. 127-133.
51. Манвелян, Э. А. Фармакологическая оценка спектра психотропной активности новых синтезированных производных 4-оксопиримидина и амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты, предшественников хиназолинона-4 / Э.А. Манвелян, В.Ю. Сыса, М.М. Манвелян // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 3, № Прил. 1. - С. 72-73.
52. Медведев, В.Э. Депрессия в кардиологической практике: результаты национальной мультицентровой программы “Пульс” / В.Э. Медведев // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 1s. – С. 41-42.
53. Медведев, В.Э. Современные модели организации и методы терапии психических расстройств / В.Э. Медведев, В.И. Фролова, Р.А. Кардашян // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 6. – С. 73-78.
54. Медицинское и фармацевтическое право: сравнительный анализ клинико-фармакологических групп лекарственных средств, используемых в психиатрии и наркологии, в рамках формулярной системы России и Украины / В.В. Шаповалов (Мл.), В.В. Шаповалов, О.А. Рыщенко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 25, № 4 (175). – С. 213-220.
55. Миронова, Н.В. Тревожно-депрессивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Миронова, С.В.

- Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 55. – С. 132-139.
56. Михайлов Б. В. Фармакодинамические механизмы терапевтического действия и побочных эффектов антидепрессантов // Український вісник психоневрології. – 2014. – №. 22, вип. 2. – С. 103-106.
57. Михайлова, Е.С. Нейробиологические основы опознания человеком эмоций по лицевой экспрессии / Е.С. Михайлова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2005. – Т. 55, № 1. – С. 15-28.
58. Модуляция центральных механизмов стресса в раннем онтогенезе введением кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа меняет поведенческие эффекты ноопепта и дилепта у половозрелых крыс / А.А. Лебедев, Г.В. Саблина, В.П. Стеценко [и др.] // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, №. 3. – С.1284-1291.
59. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т. А. Гудашева, А.В. Тарасюк, П.Ю. Поварнина [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – №. 3. – С. 3-13.
60. Морев, М.В. Социальное здоровье российского общества: тенденции и проблемы / М.В. Морев // Проблемы развития территории. – 2014. – № 5 (73). – С. 28-46.
61. Морев, М.В. Территориальные особенности распространенности самоубийств в Российской Федерации / М.В. Морев, Ю.Е. Шматова // Вопросы территориального развития. – 2015. – № 1 (21). – С. 1-14.
62. Мосолов, С.Н. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства / С.Н. Мосолов, П.В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 24-28.
63. Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С.Н. Мосолов - СПб : Медицинское информационное агентство, 1995. - 568 с.



64. Основные закономерности морфофункционального развития детей и подростков в современных условиях / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, О.Ю. Милушкина [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 35-40.
65. Основные результаты доклинического изучения субстанции 9-[2-(4-изопропилфенокси) этил] аденина, обладающего психотропной активностью / В. И. Петров, А.А. Озеров, М.С. Новиков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 3. – С. 13-13.
66. Патогенетический и фармакологический подход при выборе антидепрессантов / М.Ю. Дробижев, О.В. Сердюк, А.А. Овчинников [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 86-91.
67. Петров, В.И. Методика оценки зоосоциального поведения крыс в психофармакологии / В.И. Петров, И.А. Григорьева, С.Г. Горбунов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – Т.59, №4. – С. 65-69.
68. Петрова, М.М. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с сахарным диабетом типа 2 / М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, Е.А. Пронина // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 52, № 4. – С. 83-85.
69. Положий, Б. С. Суицидальная ситуация в современной России / Б. С. Положий // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы. – 2018. – С. 567-574.
70. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики"// <http://ivo.garant.ru/>
71. Программа для ЭВМ BrainTest / Габидуллин Р.А., Никитина И.Л., Иванова О.А., Алёхин Е.К. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170.
72. Психиатрическая помощь детскому населению (0-14) Российской Федерации в 1991-2008 гг.: статистический справочник / Е.В. Макушкин, А.А. Чуркин,

- Н.А. Творогова, Л.А. Пронина. – М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, 2010. – Т. 1. – 191 с.
73. Психиатрия в первичном звене здравоохранения: новое решение старой проблемы / В.Н. Краснов, Т.В. Довженко, А.Е. Бобров, Е.Г. Старостина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 5-13.
74. Распространенность психических расстройств среди населения, пострадавшего от радиационной аварии: структура, динамика, факторы риска / Г.М. Румянцева, А.И. Муравьев, Т.М. Левина, О.В. Сидорюк // Радиационная гигиена. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 21-26.
75. Решетников, М.М. Психологическое здоровье населения - современные тенденции и старые проблемы / М.М. Решетников // Национальный психологический журнал. – 2015. - №1 (17). - С. 9-15.
76. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч.1. - 944 с.
77. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У.Хабриева. – 2 изд., перер. и доп. – М.:ОАО «Издательство Медицина», 2005. – 832 с.
78. Румянцева, Г.М. Социальные факторы и психолого-психиатрические последствия аварии на ЧАЭС / Г.М. Румянцева // Руководство по социальной психиатрии / под ред. Т.Б. Дмитриевой. – М., 2001. – С. 280-295.
79. Русаков, Д.Ю. Применение плавательного теста для выявления антидепрессивной активности при однократном и хроническом введении веществ / Д.Ю. Русаков, А.В. Вальдман // Фармакология и токсикология. – 1983. – № 5. – С. 107-112.
80. Саковец, Т.Г. Лечение нейропатической боли при болевых нейропатиях / Т.Г. Саковец // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 104-106.
81. Серотонин сыворотки крови у больных с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций / Л.А. Левчук, С.А. Иванова, Е.В.

- Гуткевич [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. - №6(69). – С.13-16.
82. Сиволап, Ю.П. Антидепрессанты в лечении алкоголизма / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 5, №. 2. – С. 32-35.
83. Синтез и анксиоседативные, антидепрессивные свойства анилидов  $\alpha$ -[4-оксохиназолин-3 (4 Н)-ил] карбоновых кислот / И. Н. Тюренков, А.А. Озеров, Е.А. Солодунова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 7-10.
84. Синтез и антиагрегантная активность 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантинов / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 43, № 12. – С. 7-9.
85. Синтез и антиагрегантная активность 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантинов / Ю. В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, №. 12. – С. 7-9.
86. Синтез солей (3-метилксантинил-8-тио) уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, и их влияние на агрегацию тромбоцитов / А.З. Саитгалина, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 63-65.
87. Синтез, антидепрессивная и анксиолитическая активность 1, 2, 4, 5-тетрагидро-3 Н-пирроло [1, 2-а][1, 4] diazepin-3-онов / Г. В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.И. Посева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 9. – С. 12-17.
88. Синтез, физико-химические и биологические свойства 8-аминозамещенных 7-(2-арил-2-оксоэтил) ксантинов / Н.И. Романенко, М.В. Назаренко, В.И. Корниенко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 8. – С. 24-27.
89. Сосина, В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Сосина Вероника Борисовна. – М., 2010. – 30 с.

90. Состояние и проблемы здоровья подростков в России / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 6. – С. 10-14.
91. Состояние когнитивных функций у лиц позднего возраста, посещающих комплексные центры социального обслуживания / Ю.И. Полищук, З.В. Летникова, В.Б. Гурвич, З.Ф. Котова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 2. – С. 41-44.
92. Сравнительная оценка антидепрессивных свойств гидрохлорида  $\beta$ -фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) / В. В.Багметова, Ю.В. Чернышева, О.В. Меркушенкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 3. – С. 7-9.
93. Сравнительная эпидемиология первичной инвалидности детского населения в Российской Федерации, Южном Федеральном округе и Волгоградской области / О.Ф. Девляшова, Е.В. Пелих, Т.С. Дьяченко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1 (57). – С. 116-120.
94. Средняя А. А. Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, № 5. - С.162-167.
95. Товажнянская, Е.Л. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа / Е.Л. Товажнянская // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 6-9.
96. Тюренков, И.Н. Влияние фенибута на зоосоциальное поведение крыс с экспериментально вызванной недостаточностью половых гормонов / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.И. Робертус // Фармакология. Токсикология. – 2008. - №1. – С.14-15.
97. Филиппова, Н.В. Психические расстройства в детском и подростковом возрасте: современные аспекты проблемы / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 386-390.

98. Хафизьянова, Р.Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурыкин, Г.Н. Галеева. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.
99. Частота выявления депрессивных нарушений и их терапия при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра в клинической практике в России / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Я.А. Сторожакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2013. – Т. 113, № 11. – С. 28-33.
100. Чуркин, А.А. Психическое здоровье населения России в 1985–1995 гг. / А.А. Чуркин // Российский психиатрический журнал. – 1997. – № 1. – С. 53-58.
101. Шабанов П. Д., Роик Р. О. Оценка активности антидепрессантов на модели депрессивноподобного состояния у крыс, вызванного ограничением социального опыта // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68, № 4. – С. 11-15.
102. Шимановский, Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. – М.: Физматлит, 2009. – 624 с.
103. Шишкова, В. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 / В. Шишкова, М. Осыченко // Врач. – 2011. – № 4. – С. 31–34.
104. Штернберг, Э.Я. Геронтологическая психиатрия / Э.Я. Штернберг. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.
105. Шутов, А.М. Особенности терапии тревожных расстройств у больных в условиях коморбидности / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, А.А. Страхов // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1(21). – С. 70-75.
106. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом / Е.Г. Старостина, Е.Н. Мошняга, М.Н. Володина, Т.С. Малахова // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 17-23.

107. Эпидемиология нарушений психического развития в детском возрасте / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, Е.В. Бачило, А.С. Исмаилова // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 6. – С. 45-51.
108. Юрасова, Е.Ю. Распространенность депрессии в странах мира / Е. Ю. Юрасова // XVI Международная научно-практическая конференция «Eurasia science» 2ББК 1 Р76. – 2018. – Т. 54815739, № 4. – С. 31-32.
109. Ясенявская, А.Л.«Социальный» стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов / А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 23-35.
110. Яхно, Н.Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 12-13. – С. 539-542.
111. 1,8-Disubstituted xanthine derivatives: synthesis of potent A2B-selective adenosine receptor antagonists / A.M. Hayallah, J. Sandoval-Ramírez, U. Reith [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, № 7. – P. 1500-510.
112. 5-HT<sub>2</sub> receptor affinity, docking studies and pharmacological evaluation of a series of 1, 3-disubstituted thiourea derivatives / A.Bielenica, E. Kędzierska, M. Koliński [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 2016. – Т. 116. – С. 173-186.
113. 7-3-chlorophenylpiperazinylalkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione as a serotonin receptor ligands with potential antidepressant activity / M. Zygmunt, J. Sapa, G. Chłoń-Rzepa [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 505-10.
114. 8-Benzyltetrahydropyrazino [2, 1-f] purinediones: water-soluble tricyclic xanthine derivatives as multitarget drugs for neurodegenerative diseases / A. Brunschweiler, P. Koch, M. Schlenk [et al.] // Chem. Med. Chem. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. 1704-24.
115. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia / C. Mulholland, G. Lynch, D.J. King [et al.] // J. Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 17. – P. 107-12.

116. A randomized controlled trial of fluvoxamine in prostatodynia, a male somatoform pain disorder / D. Turkington, J.B. Grant, I.N. Ferrier [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 778-81.
117. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia / E. Choy, D. Marshall, Z.L. Gabriel [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum*. – 2011. – Vol. 41, № 3. – P. 335-45.
118. A xanthine-derivative K<sup>+</sup>-channel opener protects against serotonin-induced cardiomyocyte hypertrophy via the modulation of protein kinases / H.F. Kuo, Y.J. Lai, J.C. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci*. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 64-72.
119. Activation of 5-HT receptors inhibits GABAergic transmission by pre- and post-synaptic mechanisms in layer II/III of the juvenile rat auditory cortex / F. García-Oscos, O. Torres-Ramírez, L. Dinh [et al.] // *Synapse*. – 2015. – T. 69, № 3. – P. 115-127.
120. Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study with an open-label extension phase / V. Terevnikov, J.H. Stenberg, J. Tiihonen [et al.] // *Hum. Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 188-93.
121. Alcoholism and affective disorder: clinical course of depressive symptoms / S.A. Brown, R.K. Inaba, J.C. Gillin [et al.] // *Am. J. Psychiat*. – 1995. – Vol. 152. – P. 45-52.
122. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults / R.A. Moore, S. Derry, D. Aldington [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2012. – Vol. 12. – CD008242.
123. Analgesic activity of new 8-methoxy-1, 3-dimethyl-2, 6-dioxo-purin-7-yl derivatives with carboxylic, ester or amide moieties / M. Zygmunt, G. Chłoń-Rzepa, J. Sapa, M. Pawłowski // *Pharm. Reports*. – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 9-16.
124. Anighoro, A. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discover / A. Anighoro, J. Bajorath, G. Rastell // *J. Med. Chem*. – 2014. – Vol. 57. – №19. – P. 7874-7887.

125. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents / G.V. Polanczyk, G.A. Salum, L.S. Sugaya [et al.] // *J. Child Psychol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 56, № 3. – P. 345-65.
126. Antidepressant- and anxiolytic-like effects of new dual 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> antagonists in animal models / K. Pytka, A. Partyka, M. Jastrzębska-Więsek [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0142499.
127. Antidepressant-like activity of a new piperazine derivative of xanthone in the forced swim test in mice: the involvement of serotonergic system / K. Pytka, A. Rapacz, M. Zygmunt [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 160-65.
128. Antidepressant-like activity of the phenylpiperazine pyrrolidin-2-one derivatives in mice / J. Sapa, B. Filipek, K. Kulig, B. Malawska // *Pharmacol. Rep.* – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 71-8.
129. Antidepressant-like effect of the organoselenium compound ebselen in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system / T. Posser, M.P. Kaster, S.C. Baraúna [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 602, № 1. – P. 85-91.
130. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults / I. Bighelli, C. Trespidi, M. Castellazzi [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. – № 9. – P. 1-140.
131. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review / C. Whitehead, S. Moss, A. Cardno, G. Lewis // *Psychol. Med.* – 2003. – Vol. 33, № 4. – P. 589-99.
132. Arnt, J. The citalopram/5-HTP-induced head shake syndrome is correlated to 5-HT<sub>2</sub> receptor affinity and also influenced by other transmitters / J. Arnt, J. Hyttel, J. J. Larsen // *Acta pharmacologica et toxicologica.* – 1984. – Vol. 55, № 5. – P. 363-372.
133. Arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-amino-1, 3-dimethylpurine-2, 6-dione as novel multitarget 5-HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity /



- G. Chłoń-Rzepa, A. Bucki, M. Kołaczkowski [et al.] // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1048-62.
134. Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: a cross-sectional study / N.A. Jadoon, W. Munir, M.A. Shahzad, Z.S. Choudhry // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol. 10. – P. 594.
135. Asthma and suicidal ideation with and without suicide attempts among adults in the united states: what is the role of cigarette smoking and mental disorders? / D.E. Clarke, R.D. Goodwin, E.L. Messias, W.W. Eaton // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – Vol. 100. – P. 439-46.
136. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorders who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial / S. Zisook, J.W. Kasckov, N.M. Lanouette [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 712. – P. 915-22.
137. Bartels, S. Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis / S. Bartels, R.E. Drake // *Compr. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 29, № 5. – P. 467-83.
138. Bla'zquez, E. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease / E. Bla'zquez // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 161-65.
139. Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? / F.D. Ashbury, H. Findlay, B. Reynolds, K.A. McKerracher // *J. Pain Symp. Manage.* 1998. – Vol. 16, № 5. – P. 298-306.
140. Cassano, G.B. Psychopharmacology of anxiety disorders / G.B. Cassano, N. Baldini Rossi, S. Pini // *Dialog. Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 271-85.
141. Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease / R. Wilson, S. Arnold, T. Beck [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65. – P. 439-45.

142. Cheng, L. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer / L. Cheng // *Cancer nursing*. – 2017. – Vol. 40, № 2. – P. 168-69.
143. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists / D.D. Addington, J.M. Azorin, I.R.H. Fallon [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 105. – P. 189-95.
144. Cognitive deficits in depression / M.P. Austin, P. Mitchel, G.M. Goodwin [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – P. 200-206.
145. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study / A.J. Rush, M.H. Trivedi, J.W. Stewart [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168, № 7. – P. 689-701.
146. Costa, G. Validity of the questionnaire MOS-SSS of social support in neoplastic patients / G. Costa, M. Salamero, F. Gil // *Med. Clin.* – 2007. – Vol. 128. – P. 687-91.
147. Cumming, E.M. Maternal depression and child development / E.M. Cumming, P.T. Davies // *J. Child Psychol. Psychiat.* – 1994. – Vol. 15, № 1. – P. 75-112.
148. Depression and frontal dysfunction: risks for the elderly? / P. Thomas, T.C. Hazif, R. Billon [et al.] // *Encephale*. – 2009. – Vol. 35. – P. 361-69.
149. Depression and other common mental disorders: global health estimates / World Health Organization. - Geneva: World Health Organization, 2017. – 24 p.
150. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA / S.G. Siris, D. Addington, J.M. Azorin [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 47. – P. 185-197.
151. Depression in vascular pathologies: the neurologist's point of view / R. Moretti, E. Bernobich, F. Esposito [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2011. – Vol. 7. – P. 433-43.
152. Depressive symptoms in schizophrenia / S. Zicook, L.A. McAdams, J. Kuck [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156, № 11. – P. 1736-43.

153. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment / D. Baynes, C. Mulholland, S.J. Cooper [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 45. – P. 47-56.
154. Design and synthesis of 8-substituted benzamido-phenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors / B. Song, T. Xiao, X. Qi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 1739-42.
155. Design, synthesis and inhibitory activities of 8-(substituted styrol-formamido) phenyl-xanthine derivatives on monoamine oxidase B / S. Hu, S. Nian, K. Qin [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 385-390.
156. Design, synthesis, and biological evaluation of new 8-heterocyclic xanthine derivatives as highly potent and selective human A<sub>2B</sub> adenosine receptor antagonists / P.G. Baraldi, M.A. Tabrizi, D. Preti [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, № 6. – P. 1434-47.
157. Desire for death in the terminally ill / H.M. Chochinov, K.G. Wilson, M. Enns [et al.] // *Am. J. Psych.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1185-91.
158. Downey, G. Children of depressed parents: An integrative review / G. Downey, J.C. Coyne // *Psychol. Bull.* – 1990. – Vol. 108. – P. 50-76.
159. Drottz-Sjoberg, B.M. Public reaction to radiation: fear, anxiety or phobia? / B.M. Drottz-Sjoberg, L. Persson // *Health Phys.* – 1993. – Vol. 64, № 3. – P. 223–231.
160. Dussias, P. Polypharmacy of schizophrenia / P. Dussias, A.H. Kalali, L. Citronme // *Psychiatry.* – 2001. – Vol. 7, № 8. – P. 17-19.
161. Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention / L. Farrin, L. Hull, C. Unwin [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 15. – P. 98-104.
162. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, N.J. Talley, P.S. Schoenfeld [et al.] // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 367-78.
163. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis / S.P. Singh, V. Singh, N. Kar, K. Chan // *Br. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197. – P. 174-79.

164. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS no. 123). - Strasbourg, 1986. - 11 p.
165. Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale / R. Schennach-Wolff, M. Obermeier, F. Seemuller [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* - 2011. - Vol. 123. - P. 228-38.
166. Evidence for the involvement of the serotonergic 5-HT<sub>2A/C</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in the antidepressant-like effect caused by oral administration of bis selenide in mice / C.R. Jesse, E.A. Wilhelm, C.F. Bortolatto, C.W. Nogueira // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 2010. - Vol. 34, № 2. - P. 294-302.
167. Ford, D.E. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? / D.E. Ford, D.B. Kamerow // *Jama.* - 1989. - T. 262, № 11. - C. 1479-1484.
168. Gualtieri, C.T. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects / C.T. Gualtieri, L.G. Johnson, K.B. Benedict // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 2006. - Vol. 18. - P. 217-25.
169. Guiard, B.P. Microdialysis approach to study serotonin outflow in mice following selective serotonin reuptake inhibitors and substance P (neurokinin 1) receptor antagonist administration: a review / B.P. Guiard, L. Lanfumey, A.M. Gardier // *Curr. Drug. Targets.* - 2006. - Vol. 7, № 2. - P. 187-201.
170. Harvey, R.C. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia / R.C. Harvey, A.C. James, G.E. Shields // *CNS Drugs.* - 2016. - Vol. 30, № 1. - P. 27-39.
171. Häuser, W. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review / W. Häuser, K. Thieme, D.C. Turk // *Eur. J. Pain.* - 2010. - Vol. 14, № 1. - P. 5-10.

172. Häuser, W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome / W. Häuser, G. Urrutia, S. Tort // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 1. – CD010292.
173. HBK-7 - A new xanthone derivative and a 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist with antidepressant-like properties / K. Pytka, G. Kazek, A. Siwek [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2016. – Vol. 146-147. – P. 35-43.
174. HIV prevention advice for people with serious mental illness / N. Wright, A. Akhtar, G.E. Tosh, A.V. Clifton // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – № 9. – CD009639.
175. House, A. Depressive syndromes in the year following onset of a first schizophrenic illness / A. House, J. Bostock, J. Cooper // *Br. J. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 151. – P. 773-79.
176. Jacobson, K.A. New paradigms in GPCR drug discovery / K.A. Jacobson // *Biochemical Pharmacology.* – 2015. – №4. – Vol. 98. – P. 541-555.
177. Kales, H.C. Cerebrovascular disease and late-life depression / H.C. Kales, D.F. Maixner, A.M. Mellow // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 13. – P. 88-98.
178. Kasckov, J.W. Co-occurring depressive symptoms in the older patients with schizophrenia / J.W. Kasckov, S. Zisook // *Drugs Aging.* – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 631-47.
179. Kedzierska, E. Using tests and models to assess antidepressant-like activity in rodents / E. Kedzierska, I. Wach // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* – 2016. – T. 29, № 2. – C. 61-65.
180. Kessler, R.C. The epidemiology of generalized anxiety disorder / R.C. Kessler, M.B. Keller, H.U. Wittchen // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 24. – P. 19-24.
181. Korczyn, A.D. Depression and dementia / A.D. Korczyn, I. Halperin // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 283. – P. 139-42.

182. Lunn, M.P. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia / M.P. Lunn, R.A. Hughes, P.J. Wiffen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 1. – CD007115.
183. Mackinnon, N. Factors associated with suicidal thought and help-seeking behaviour in transition-aged youth versus adults / N. Mackinnon, I. Colman // *Can. J. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 61. – P. 789-96.
184. Mikalleg, J. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression / J. Mikalleg, E. Fakra, O. Blin // *Encephale.* – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 263-69.
185. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome / S. Tort, G. Urrutia, M.B. Nishishinya, B. Walitt // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 4. – CD009807.
186. Moustafa, F. A review of phosphodiesterase-inhibition and the potential role for phosphodiesterase 4-inhibitors in clinical dermatology / F. Moustafa, S.R. Feldman // *Dermatol. Online J.* – 2014. – Vol. 20, № 5. – URL: <https://escholarship.org/uc/item/2hx1m6kv>.
187. Naismith, S.L. Disability in major depression related to self-rated measured cognitive deficits: a preliminary study / S.L. Naismith, W.A. Longley, E.M. Scott // *BMS Psychiatry.* – 2007. – Vol. 7. – P. 32.
188. New 8-aminoalkyl derivatives of purine-2,6-dione with arylalkyl, allyl or propynyl substituents in position 7, their 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, and 5-HT<sub>7</sub> receptor affinity and pharmacological evaluation / G. Chłoń-Rzepa, P. Zmudzki, G. Satała [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2013. – Vol. 65, № 1. – P. 15-29.
189. New arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione and dihydro[1,3]oxazolo[2,3-f]purinedione targeting the serotonin 5-HT<sub>1A</sub> /5-HT<sub>2A</sub> /5-HT<sub>7</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors / G. Chłoń-Rzepa, A. Zagórska, A. Bucki [et al.] // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 2015. – Vol. 348, № 4. – P. 242-53.
190. Nieber, K. Koffein und Schmerz / K. Nieber // *Zeitschrift für Phytotherapie.* – 2017. – T. 38, № 02. – C. 59-64.

191. Novel 8-(p-substituted-phenyl/benzyl) xanthines with selectivity for the A<sub>2A</sub> adenosine receptor possess bronchospasmolytic activity / R. Yadav, R. Bansal, S. Kachler, K.N. Klotz // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 75. – P. 327-335.
192. Novel thiazole–thiophene conjugates as adenosine receptor antagonists: Synthesis, biological evaluation and docking studies / D.H. Pandya, J.A. Sharma, H.B. Jalani [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 1306-309.
193. Observation of interactions of depressed women with the child / D. Gordon, D. Burge, C. Hammen [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 146. – P. 50-55.
194. Papakostas, G.I. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression / G.I. Papakostas // *European Neuropsychopharmacology.* – 2006. – T. 16, № 6. – C. 391-402.
195. Persson, C.G. Differentiation between bronchodilation and universal adenosine antagonism among xanthine derivatives / C.G. Persson, J.A. Karlsson, I. Erjefält // *Life Sci.* – 1982. – Vol. 30. – P. 2181-9.
196. Pohanka, M. The perspective of caffeine and caffeine derived compounds in therapy / M. Pohanka // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2015. – Vol. 116, № 9. – P. 520-530.
197. Porsolt, R.D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, M. Le Pichon, M. Jalfre // *Eur. J. Pharmacol.* – 1978. – Vol. 47, № 4. – P. 379-391.
198. Presynaptic serotonergic inhibition of GABAergic synaptic transmission in mechanically dissociated rat basolateral amygdala neurons / S.Koyama, C.Kubo, J.Rhee [et al.] // *The Journal of physiology.* – 1999. – T. 518, № 2. – C. 525-538.
199. Prevalence of common mental disorders and associated factors among people with glaucoma attending outpatient clinic at menelik ii referral hospital, Addis Ababa, Ethiopia / K. Bedasso, A. Bedaso, F. Feyera [et al.] // *PloS One.* – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. e0161442.

200. Quality of life impairment in depressive and Anxiety disorders / M.H. Rapaport, C. Clary, R. Fayyad [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 1171-78.
201. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: a randomized placebo-controlled study / E. Lundmark, A. Stenberg, B. Hagglof, T. Neveus // *J. Pediatr. Urol.* – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 397.
202. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression / I. Hickie, S. Naismith, P.B. Ward [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 186. – P. 197-202.
203. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics / D. Addington, J. Addington, E. Maticka-Tyndale, J. Joyce // *Schizophr. Res.* – 1992. – Vol. 6. – P. 201-208.
204. Repeated administration of amitriptyline reduces oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats / H. Sada, N. Egashira, S. Ushio [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 118, № 4. – P. 547-51.
205. Rinck, M. Selective memory deficits in depressed inpatients / M. Rinck, E. Becker // *Depress. Anxiety*. – 2003. – Vol. 17. – P. 197-206.
206. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study / M. Kivipelto, T. Ngandu, T. Laatikainen [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 735-41.
207. Sainsbury, A. Treatment of irritable bowel syndrome: beyond fiber and antispasmodic agents / A. Sainsbury, A.C. Ford // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 115-27.
208. Saving lives: our healthier nation. – London: Stationery Office, 1999. – 165 p.
209. Schwabe, U. Xanthine derivatives as antagonists at A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> adenosine receptors / U. Schwabe // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharm.* – 1985. – Vol. 330, № 3. – P. 212-21.
210. Seale, C. Euthanasia: why people want to die earlier / C. Seale, H.J. Addington // *Soc. Sci. Med.* – 1994. – Vol. 39. – P. 647-54.



211. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: in vitro inhibition and molecular modeling investigations / T. Mohamed, W. Osman, G. Tin, P.P. Rao // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2013. – Vol. 23, № 15. – P. 4336-41.
212. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: promise and promise / D.M. Marks, M.J. Shah, A.A. Patkar [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 331-36.
213. Siris, S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of «atypical» antipsychotic agents / S.G. Siris // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1379-89.
214. Structure-activity relationships and molecular studies of novel arylpiperazinylalkyl purine-2,4-diones and purine-2,4,8-triones with antidepressant and anxiolytic-like activity / A. Zagórska, M. Kołaczkowski, A. Bucki [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 142-54.
215. Suicide and suicide attempt after a cancer diagnosis among young individuals / D. Lu, K. Fall, P. Sparén [et al.] // *Ann. Oncol. J.* – 2013. – Vol. 24. – P. 3112-17.
216. Suicide during perinatal period: epidemiology, risk factors, and clinical correlates / L. Orsolini, A. Valchera, R. Vecchiotti [et al.] // *Front. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 7. – P. 138.
217. Suicide risk among perinatal women who report thoughts of self-harm on depression screens / J.J. Kim, L.M. La Porte, M.P. Saleh [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125, № 4. – P. 885-93.
218. Synthesis and analgesic activity of 3, 7-dimethylpurine-2, 6-dion-1-yl derivatives of acetic and butanoic acid / M. Zygmunt, P. Zmudzki, G. Chlon-Rzepa [et al.] // *Let. Drug Des. Disc.* – 2014. – Vol. 11, № 10. – P. 1204-13.
219. Synthesis and antidepressant-like action of 9-alkoxy-7H-furo[3,2-g] chromen-7-ones in mice / X.Q. Deng, C.X. Wei, M.X. Song, Z.S. Quan // *Arzneimittelforschung.* – 2010. – Bd. 60, № 10. – S. 587-92.

220. Synthesis and evaluation of antidepressant-like activity of some 4-substituted 1-(2-methoxyphenyl)piperazine derivatives / A.M. Waszkielewicz, K. Pytka, A. Rapacz [et al.] // *Chem. Biol. Drug. Des.* – 2015. – Vol. 85, № 3. – P. 326-35.
221. Synthesis and evaluation of new 3-phenylcoumarin derivatives as potential antidepressant agents / K.V. Sashidhara, K.B. Rao, S. Singh [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24. – P. 4876-80.
222. Synthesis and pharmacological characterization of novel xanthine carboxylate amides as A<sub>2A</sub> adenosine receptor ligands exhibiting bronchospasmolytic activity / R. Yadav, R. Bansal, S. Rohilla [et al.] // *Bioorg. Chem.* – 2016. – Vol. 65. – P. 26-37.
223. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of imidazo[2,1-f]purine-2,4-dione derivatives / A. Zagórska, S. Jurczyk, M. Pawłowski [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 4288-96.
224. Synthesis of 2,4-dihydroxychalcone derivatives as potential antidepressant effect / L.P. Guan, D.H. Zhao, Y. Chang [et al.] // *Drug Res. (Stuttg.)*. – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 46-51.
225. Synthesis of 2'-hydroxy-4'-isoprenyloxychalcone derivatives with potential antidepressant-like activity / C. Xie, Z. Peng, S.L. Zhao [et al.] // *Med. Chem.* – 2014. – Vol. 10, № 8. – P. 789-99.
226. Synthesis, biological activity and molecular modelling studies of tricyclic alkylimidazo-, pyrimido- and diazepinopurinediones / A. Drabczyńska, T. Karcz, E. Szymańska [et al.] // *Purinergic Signal.* – 2013. – Vol. 9. – P. 395-414.
227. The resident-intruder paradigm: a standardized test for aggression, violence and social stress / J. M. Koolhaas, C.M. Coppens, S.F.Boer [et al.] // *Journal of visualized experiments: JoVE.* – 2013. – №. 77. - e4367.
228. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis / W. Häuser, F. Wolfe, T. Tölle [et al.] // *CNS Drugs.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 297-307.

229. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1985. – Vol. 85, № 3. – P. 367-70.
230. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010 / A. Wimo, M. Guerchet, G.C. Ali [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 1-7.
231. The xanthine derivative KMUP-1 attenuates serotonin-induced vasoconstriction and K<sup>+</sup>-channel inhibitory activity via the PKC pathway in pulmonary arteries / Z.K. Dai, Y.W. Liu, J.H. Hsu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 633.
232. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis / W. Häuser, K. Bernardy, N. Uceyler, C. Sommer // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, № 2. – P. 198-209.
233. Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-age and older patients with schizophrenia: effects of age on response / J. Kasckow, I. Fellows, Sh. Golshan [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167, № 9. – P. 853-57.
234. Trinkley, K.E. Treatment of irritable bowel syndrome / K.E. Trinkley, M.C. Nahata // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 275-82.
235. Visser, P.J. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression / P.J. Visser, F.R. Verhey, R.W. Ponds // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2000. – Vol. 48. – P. 479-84.
236. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress / B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander [et al.] // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 248-312.
237. Xanthine derivative KMUP-1 reduces inflammation and hyperalgesia in a bilateral chronic constriction injury model by suppressing MAPK and NFκB activation / Z.K. Dai, T.C. Lin, J.C. Liou [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2014. – Vol. 11, № 5. – P. 1621-31.

238. Xanthine derivatives: pat. US4593095A / S.H. Snyder [et al.]. – Appl. No.: 467,894. – Date of patent: Jun. 3, 1986.