

ИЗУЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ 2-Н-1-БЕНЗОПИРАНОВОГО РЯДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕВРОТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

УДК 615.21

© В. А. Крауз, О. А. Беляева, Д. Ю. Ивкин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ

Ключевые слова:

антагонисты кальция; анксиолитический эффект; экспериментальное невротическое состояние; УРПИ; ноотропное действие.

Резюме:

Антагонисты кальция 2-Н-1-бензопиранового ряда (субстанции АВД-6 и АВД-7) проявляли анксиолитический эффект при экспериментальном невротическом состоянии. В тесте «условная реакция пассивного избегания» субстанция АВД-33 оказывала ноотропное действие в условиях хронической невротизации.

Согласно классическим представлениям одним из основных звеньев патогенеза невротических расстройств является церебральная циркуляторная гипоксия [2, 3, 4].

Данные о наличии кальций-зависимого звена модуляции функций ЦНС на уровнях приёма, переработки и передачи информации подтверждаются опосредованием эффекта многих нейромедиаторов, изменением кальциевых потоков в нейронах. Увеличение концентрации ионов кальция внутри клетки может приводить к развитию дегенеративных процессов в нейронах, нарушению памяти, ишемическим повреждениям и апоптозу нейронов. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов, преимущественно улучшающие мозговой кровоток и применяемые при церебральной ишемии, обладают и собственно ноотропным эффектом, механизм которого остается недостаточным изученным [1].

Целью настоящего исследования являлось изучение центрального действия антагонистов кальция четырех новых комбинированных гетероциклических соединений с выявленной ранее антигипоксической активностью в условиях экспериментального невротического состояния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 120 белых половозрелых крысах-самках массой 180–200 г, полученных из питомника «Рапполово». Животные содержались в виварии при стандартном температурном и пищевом режиме со свободным доступом к еде и воде. Изучали субстанции синтетического происхождения, пре-

доставленные доктором химических наук А. З. Абышевым, — производные 2-Н-1-бензопиранового ряда АВД-6, АВД-7, АВД-14 и АВД-33, в дозе 1 мг/кг. Структурные формулы соединений представлены в таблице 1.

В качестве препарата сравнения использовали нимодипин («нимотоп») в дозе 1,5 мг/кг. Все исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно. Контрольным животным в эквивалентном объеме вводили воду для инъекций.

Моделирование хронической невротизации у крыс (модель «конфликт афферентных возбуждений») проводили по методике, использующей сочетание серий неизбежных болевых ударов электрическим током пороговой величины лап животных со вспышками света и звука в постоянно меняющемся режиме [6]. Модель создавали в течение 1 месяца, ежедневно помещая животных на 2 часа в условия невротической ситуации.

Анксиолитическую активность субстанций оценивали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [11], а влияние на когнитивные функции — в тесте «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) [5]. Увеличение времени нахождения крыс в открытых рукавах и числа заходов в них в тесте ПКЛ свидетельствует о наличии противотревожного действия исследуемых субстанций.

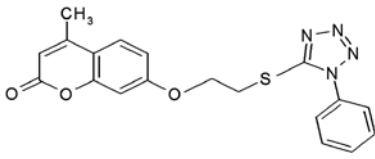
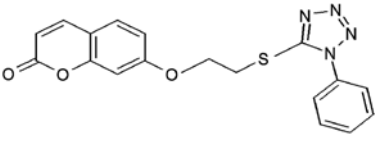
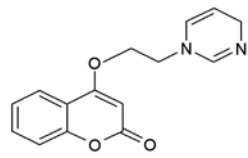
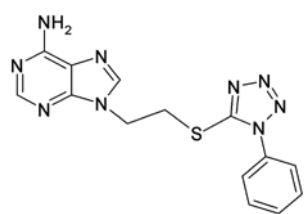
Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов пакета программ BIOSTAT [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», показали, что при хронической невротизации уменьшалось время нахождения животных в открытых рукавах в 2,5 раза и число заходов в открытые рукава — в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой интактных крыс, что свидетельствует об увеличении уровня тревожности невротизированных особей.

В условиях экспериментального невротического состояния на фоне действия антагонистов кальция — производных 2-Н-1-бензопиранового ряда АВД-6 и АВД-7 увеличивалось время нахождения невротизированных особей в открытых рукавах соответственно в 4 и 8 раз, число заходов в откры-

■ Таблица 1. Структура изучаемых соединений

Код соединения	Структурная формула	Химическое название
АВД-6		4-метил-7-[2-(1-фенил-5-меркаптотетразолил) этиленокси]-2H-1-бензопиран-2-он
АВД-7		7-[2-(1-фенил-5-меркаптотетразолил) этиленокси]-2H-1-бензопиран-2-он
АВД-14		4-[2-(имидазол-1-ил) этиленокси]-2H-1-бензопиран-2-он
АВД-33		9-[2-(1-фенил-5-меркаптозолил)]-аденин

тые рукава — в 2,3 и 2,5 раза и уменьшалось время нахождения их в закрытых рукавах по сравнению с контрольной группой невротизированных крыс. Кроме того, внутрибрюшинное введение раствора АВД-6 в дозе 1 мг/кг при хронической невротизации приводило к увеличению числа стоек животных в 1,7 раза и времени нахождения их на центральной площадке в 2,9 раза.

По литературным данным, увеличение числа заходов животных в открытые рукава и времени пребывания в них по сравнению с контролем в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» свидетельствует о наличии анксиолитической активности у исследуемых веществ, а относительные показатели (число свешиваний, выглядываний с открытого рукава, стоек и продолжительность нахождения на центральной площадке) характеризуют степень селективности анксиолитика.

Влияние субстанции АВД-33 на длительность нахождения невротизированных крыс в открытых рукавах и число заходов в них не отличалось от контрольной группы интактных и невротизированных животных, тогда как число свешиваний и время пребывания крыс на центральной площадке в данных условиях эксперимента уменьшалось соответственно в 4,2 и 1,9 раза по сравнению с контрольной группой невротизированных особей, что свидетельствует об отсутствии анксиолитического эффекта у данного соединения.

Внутрибрюшинное введение субстанции АВД-14 при хронической невротизации приводило к увеличению времени нахождения животных в открытых рукавах в 1,7 раз и уменьшению числа свешиваний в 1,6 раз по сравнению с контрольной группой невротизированных крыс (табл. 2).

Таким образом, антагонисты кальция — производные 2H-1-бензопиранового ряда субстанции АВД-6 и АВД-7 проявляют выраженный анксиолитический эффект по всем показателям уровня тревожности, субстанция АВД-14 в меньшей степени уменьшает уровень тревожности, а субстанция АВД-33 не оказывает влияния на данный показатель. По выраженности анксиолитического эффекта в условиях экспериментального невротического состояния эффект вещества АВД-6 не отличался от такового у препарата сравнения нимодипина, тогда как эффект субстанции АВД-7 превосходил его.

В тесте «условная реакция пассивного избегания» установлено, что в контрольной группе крыс, получавших в течение всего эксперимента воду для инъекций (интактные), при воспроизведении УРПИ через 24 часа после обучения (получение болевого раздражения в темном отсеке камеры) 75 % животных помнили об ударе током и не заходили в темную «опасную» камеру в течение всего времени наблюдения. Через 5, 7 и 10 суток после обучения в контрольной группе интактных крыс число животных, не зашедших в темную камеру, уменьшилось до 55 % (табл. 3).

■ Таблица 2. Влияние производных 2Н-1-бензопиранового ряда (все 1 мг/кг) на уровень тревожности животных при экспериментальном невротическом состоянии в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Группы животных	Время в закрытом рукаве, с	Время в открытом рукаве, с	Число заходов в закрытые рукава	Число заходов в открытые рукава	Число свешиваний	Число выглядываний	Число стоек	Время в центре, с
Контроль 1 (интактные крысы)	273,1±7,3	15,7±3,6	3,8±1,2	1,1±0,5	2,3±0,8	3,5±0,9	9,9±1,8	8,9±4,7
Контроль 2 (невротизированные крысы)	283,2±3,3	6,3±0,7*	2,3±0,2	0,6±0,1*	2,5±0,06	2,9±0,5	3,8±0,6*	7,3±0,9
Невротизированные крысы + Нимотоп	258,1 ± 10,3	29,6 ± 2,1□	2,1 ± 0,5	0,8 ± 0,02	4,0 ± 1,6	2,9 ± 0,7	3,3 ± 1,1	11,5 ± 1,8□
Невротизированные крысы + Субстанция 6	253,0±12,2□	25,6±8,8□*	2,7±0,9	1,4±0,3□#	2,9±0,3	1,9±0,5	6,3± 1,3□*#	21,4±7,2□*
Невротизированные крысы + Субстанция 33	286,0±4,4 #	10,1±3,1#	1,8±0,2*	0,9±0,08	0,6±0,1□*#	1,8±0,7*	5,8±1,7*	3,9±1,6□#
Невротизированные крысы + Субстанция 7	240,9±9,3□*	52,2±2,01□*#	2,0±0,2	1,5±0,3□#	1,9±0,3	1,8±0,5*	5,2±1,7	6,9±1,4
Невротизированные крысы + Субстанция 14	279,3±11,9	10,6±2,6□	2,6±1,5	0,8±0,2	1,6±0,3□#	1,4±0,9*	6,6±2,4#	10,3±3,9

* — Различия значений достоверны по сравнению с контролем 1, □ — с контролем 2, □ — с нимотопом, # — с нимотопом на фоне невротизации (p < 0,05, n=10)

В условиях экспериментального невротического состояния в контрольной группе животных, получавших воду для инъекций, через сутки после обучения достоверно уменьшилось латентное время захода крыс в темную камеру на 26% по сравнению с контрольной группой 1 и число животных, не зашедших в темную камеру до 62,5%. На 3–10-й день после обучения в контрольной группе невротизированных животных память на получение болевого раздражения в темной камере была достоверно нарушена, причем это нарушение было выражено в большей степени на 7-е и 10-е сутки после обучения. Все невротизированные крысы заходили в темную камеру.

Вещество АД-33, введенное крысам в дозе 1 мг/кг на фоне хронической невротизации, приводило к увеличению времени нахождения животных в светлой камере, латентному периоду первого захода крысы в темную камеру и числа помнивших негативную ситуацию животных на 33% по сравнению с контрольной группой невротизированных крыс, через 1-е, 3-е, 4-е, 7-е и 10-е сутки увеличивало число животных с сохраненной памятью до 83,3%, что свидетельствует о ноотропном действии данного соединения. По выраженности ноотропный эффект субстанции АД-33 в условиях экспериментального невротического состояния не отличался от такового у препарата сравнения нимодипина.

На фоне действия АД-7 в условиях экспериментального невротического состояния через сутки после обучения животные хорошо помнили об ударе током в темной камере и 80% крыс не заходили в этот опасный отсек, однако на 3-е, 4–10-е сутки воспроизведения УРПИ число обученных животных уменьшилось на 40–55%, т.е. отмечалось нарушение памяти у крыс.

Субстанции АД-6 и АД-14 в тесте «Условная реакция пассивного избегания» в условиях хронической невротизации не оказывали влияния на когнитивные функции, т.к. не изменяли число обученных животных и латентный период первого захода их в темную камеру.

Для нимодипина доказана высокая плотность связывания в гиппокампе, хвостатом ядре, церебральной коре, имеющих большое значение в регуляции когнитивных функций [8, 9, 10]. Поэтому ноотропное действие данного блокатора кальциевых каналов можно объяснить, отчасти, проникновением через ГЭБ и влиянием на L-каналы головного мозга, что вызывает улучшение мозгового кровотока. По-видимому, некоторые 2Н-1-бензопираны действуют аналогично нимодипину, оказывая нейропротекторный эффект.

ВЫВОДЫ

1. Производные 2Н-1-бензопиранового ряда — субстанции АД-6 и АД-7 в условиях экспериментального невротического состояния проявля-

■ Таблица 3. Влияние производных 2-Н-1-бензопиранового ряда на воспроизведение условной реакции пассивного избегания (УРПИ) в условиях экспериментального невротического состояния

Группы животных	1-е сутки		3-е сутки		4-е сутки		5-е сутки		7-е сутки		10-е сутки	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Контроль 1 (интактные крысы)	137,5±22,8	75	137,5±22,8	75	137,5±22,8	75	119,3±15,6	62,5	93,5±16,4	62,5	93,5±16,4	55
Контроль 2 (невротизированные крысы)	101,3±12,1	62,5*	72,6±27,2*	37,5*	58,7±16,1*	25*	58,7±16,1*	25*	10,5±2,3*	0*	10,5±2,3*	0*
Невротизированные крысы + Нимотоп	146,3±32,8	85,6	146,3±32,8	85,6	146,3±32,8	85,6	146,3±32,8	85,6	146,3±32,8	85,6	146,3±32,8	85,6
Невротизированные крысы + Субстанция 6	94,6±23,9	40	94,6±23,9	40	94,6±23,9	40	62,2±14,8#	20	16,5±3,2#	0#	16,5±3,2#	0#
Невротизированные крысы + Субстанция 7	154,4±27,4□	80□	89,0±25,8	40	89,0±25,8	25	70,4±25,8#	25	70,4±25,8□#	25□#	70,4±25,8□#	25□#
Невротизированные крысы + Субстанция 14	107,1±26,9	57,1	107,1±26,9	57,1	107,1±26,9	57,1	81,3±26,9	42,9	61,7±18,8□#	14,3□#	61,7±18,8□#	14,3□#
Невротизированные крысы + Субстанция 33	150,3±31,5□	83,3□	150,3±31,5□	83,3□	150,3±31,5□	83,3□	123,7±31,5□	66,7□	150,3±31,5□	83,3□	150,3±31,5□	83,3□

А — латентный период захода в темную камеру, с; Б — число крыс, не вошедших в темную камеру, %. * — Различия значений достоверны по сравнению с контролем 1, □ — с контролем 2, □ — с нимотопом, # — с нимотопом на фоне невротизации (p < 0,05, n = 12)

- ют анксиолитический эффект, при этом наиболее выраженное противотревожное действие оказывает субстанция АД-7.
- Субстанция АД-14 в меньшей степени уменьшает уровень тревожности невротизированных крыс, а субстанция АД-33 не оказывает влияния на данный показатель.
- Субстанция АД-33 в условиях экспериментального невротического состояния проявляет ноотропный эффект, сопоставимый с эффектом нимодипина. Субстанции АД-6 и АД-14 в условиях хронической невротизации не оказывают влияния на когнитивные функции, тогда как субстанция АД-7 вызывает нарушение памяти у невротизированных крыс на всех этапах воспроизведения условной реакции пассивного избегания.

ЛИТЕРАТУРА

- Абышев А. З., Агаев Э. М., Семёнов Е. В. Антагонисты ионов кальция нового поколения. — Баку: Изд-во АМУ, 2003. — 236 с.
- Айрапетянц М. Г., Яковлев А. А., Левшина И. П. и др. Исследование механизмов, опосредующих гибель нейронов, при хроническом стрессе. // *Нейрохимия*. — 2006. — Т. 23, № 2. — С. 136–142.
- Айрапетянц М. Г., Левшина И. П., Ноздрачёва Л. В. и др. Коррекция поведенческих и физиологических показателей невротического состояния белых крыс введением янтарной кислоты // *Журн. высш. нерв. деят.* — 2001. — Т. 51, № 3. — С. 360–366.
- Айрапетянц М. Г. Механизмы патогенеза неврозов // *Журн. высш. нерв. деят.* — 2005. — Т. 55, № 6. — С. 734–746.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Под ред. А. С. Батуева. — М.: Высш. Школа, 1991. — 398 с.
- Ведяев Ф. П. Модели и механизмы нейрогенного стресса. // *Журн. высш. нервн. деят.* — 1977. — Т. 27, № 2. — С. 325–327.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
- Крауз В. А., Дроздов А. Л. Нейрофармакологический анализ участия различных медиаторных систем в мнестических процессах и функционировании структур головного мозга // *Мат. научн. конф. «Актуальные проблемы фундаментальных исследований в области биологии и медицины»*, посвящается 110-летию ИЭМ. — СПб.: Наука, 2000. — С. 88–89.
- Крауз В. А. Нейрофизиологические аспекты анксиолитического эффекта диазепамы и гидазепамы при экспериментальном неврозе // *Нейрофармакология в XXI веке*. — 2002. — № 3–4. — С. 411.
- Крауз В. А., Дроздов А. Л. Память, синапс, энергообмен. — Днепропетровск: Полиграфист, 1997. — 124 с.

11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под общей ред. член-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005.

STUDY OF CENTRAL EFFECTS FOR CALCIUM ANTAGONISTS OF THE 2-H-1-BENZOPIRAN LINE IN CONDITION OF EXPERIMENTAL NEUROTIC STATE

Krauz V. A., Belyaeva O. A., Ivkin D. Yu.

◆ **Summary:** Calcium antagonists of the 2-H-1-benzopiran line (substances AVD-6 and AVD-7) were shown to reveal anxiolytic action in experimental neurotic states. Substance AVD-33 had nootropic action in condition of chronic neurotisation in a one trial passive avoidance test.

◆ **Key words:** Calcium antagonists; anxiolytic action; experimental neurotic state; CRPA; nootropic action.

◆ Информация об авторах

Крауз Владислав Алексеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ. 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. E-mail: rector@spcra.ru.

Беляева Олеся Александровна — к.б.н., ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ. 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. E-mail: rector@spcra.ru.

Ивкин Дмитрий Юрьевич — к.б.н., старший преподаватель кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ. 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. E-mail: ivkin.mail.ru@mail.ru.

Krauz Vladislav Alekseyevich — Professor, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Pharmacology of State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Health Development of the Russian Federation. 197376, St.-Petersburg, Professor Popov St., 14. E-mail: rector@spcra.ru.

Belyayeva Olesya Aleksandrovna — Candidate of Biological Sciences, assistant of the Department of Pharmacology of State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Health Development of the Russian Federation. 197376, St.-Petersburg, Professor Popov St., 14. E-mail: rector@spcra.ru.

Ivkin Dmitriy Yuryevich — Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology of State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Health Development of the Russian Federation. 197376, St.-Petersburg, Professor Popov St., 14. E-mail: ivkin.mail.ru@mail.ru.