

УДК 577.861:615.214/015.45

**Манвелян Элеонора Аслибековна, Сыса Валерия Юрьевна,  
Кодониди Иван Панайотович, Оганесян Эдуард Тоникович**

## **ДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСО-ПИРИМИДИНА НА ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ КРЫС В «ОТКРЫТОМ ПОЛЕ»**

*В статье раскрывается, как при тестировании в «открытом поле» был исследован спектр активности (седативное, активирующее, противотревожное действие) биологически активных соединений – производных 4-оксо-пиримидина при однократном и хроническом введении в дозе 50 мг/кг самцам крыс.*

*Ключевые слова: соединения – производные 4-оксо-пиримидина, седативное, активирующее и противотревожное действие, «открытое поле», самцы крыс.*

**Manveljan Eleonora A., Sysa Valeria Y.,  
Kodonidi Ivan P., Oganesyanyan Edward T.**

### **ACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS – DERIVATIVES OF 4-OXO- PYRIMIDINE ON THE BEHAVIOR OF MALE RATS IN THE «OPEN FIELD»**

*The article reveals how when tested in open field was investigated range of activity (sedative, activating and anxiolytic effect) of biologically active compounds – derivatives of 4 – oxo – pyrimidine with acute and chronic administration of a dose 50 mg / kg on male rats was investigated in an open field.*

*Key words: compounds – derivatives of 4 – oxo – pyrimidine, sedative, activating and antianxiety action, «open field», male rats.*

Создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств является приоритетной проблемой для фармакологической и фармацевтической науки, решение которой возможно при синтезе новых биологически активных соединений. Достаточно распространенное применение в медицинской практике лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре ядро пиримидина, свидетельствует о целесообразности направленного поиска новых биологически активных соединений среди производных 4-оксо-пиримидина. Исследование спектров фармакологической активности веществ, выявление зависимости действия от строения, природы включенного радикала открывает возможности конструирования новых безопасных и эффективных лекарственных средств. Гетероциклические фрагменты содержатся в структурах многих лекарственных препаратов и биологически активных соединений, влияющих на центральную нервную систему. Это позволяет предположить, что, варьируя различными гетероциклическими остатками, можно вводить в структуру 4-оксопиримидина вторичные фармакоформные фрагменты для получения веществ с выраженной психотропной, в том числе, анксиолитической, антидепрессивной, ноотропной активностью [4, 5, 16].

Оценка спектров действия, степени проявления эффектов исследуемых веществ позволит прогнозировать их дальнейшее применение. В доклинических психофармакологических исследованиях при скрининге соединений с предполагаемым психотропным действием используются различные методики, в том числе, дискриминационные модельные ситуации, а также широко применяется тест «открытого поля» [2, 3, 14].

Авторы поставили цель изучить поведенческой активности биологически активных соединений – производных 4-оксо-пиримидина при однократном и хроническом введении самцам крыс при тестировании в «открытом поле».

Эксперименты были проведены на половозрелых белых крысах – самцах Wistar массой 200–220 г (по 5–10 в группах). Оценивали поведение животных в тесте «открытое поле», в котором, согласно классическим представлениям, у крыс проявляются ориентировочно-

исследовательская и защитно-оборонительная поведенческие реакции [14]. Ориентировочно-исследовательская реакция животных оценивается по горизонтальной и вертикальной двигательной активности, исследованию «норок», в то время как эмоциональный статус оценивают по числу болюсов, наличия и частоты груминга.

В наших исследованиях тестирование животного проводили при электрическом освещении (360 Вт), нормальной температуре, отсутствии посторонних звуков, в фиксированное время. Крысу помещали в центр поля, после чего в течение 2 минут у крысы регистрировали: латентный период выхода из центрального квадрата (сек), число пересеченных линий, вертикальных стоек, обследованных отверстий («норок»), умываний, дефекаций. По совокупности повышения латентности выхода из центра поля, снижения вертикальной и горизонтальной активности судили о «седативном» действии вещества, а при повышении исследовательской активности, снижении частоты груминга и числа фекальных болюсов (вегетативная представленность эмоциональности) – «противотревожном» влиянии [7, 10, 11].

Производные 4-оксо-пиримидина – 7 веществ, синтезированы на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института. Вещества (лабораторные шифры: I – PDMA<sub>n</sub>p; II – YmPDMA<sub>n</sub>p; III – NcQPhBrAnI; IV – NcQPhNO<sub>2</sub>AnI; V – PDMUr; VI – PDMpBrAnI; VII – PDMpNO<sub>2</sub>AnI) вводили за 30 минут до исследования в дозе 50 мг/кг внутривнутрибрюшинно. Контрольные самцы получали твин 80 (0,4 мл внутривнутрибрюшинно). С целью оценки спектров фармакологической активности соединений при хроническом использовании вещества вводили в течение 13 дней. Учитывая большую чувствительность к веществам с противотревожным действием преимущественно в вечернее время суток [1, 6, 8, 9], каждое тестирование начинали проводить в 18 ч с продолжительностью процедуры изучения поведения для групп крыс 1,0–1,5 ч.

Животные содержались в стандартных условиях вивария. Во время проведения экспериментов соблюдались принципы Хельсинкской Декларации о гуманном обращении с объектами исследования. По итогам тестирования рассчитывались среднеарифметические значения показателей поведения. Результаты обрабатывали статистически с использованием пакета компьютерных программ «Excel» и «BIOSTAT». Выявление статистически значимых отличий проводили с помощью критериев Стьюдента, Вилкоксона – Манна – Уитни [13].

Опыты показали, что у контрольных самцов, получавших растворитель (приняты за 100%), выше была двигательная активность, реже отмечались вегетативные проявления эмоциональности.

Тестирование животных при однократном использовании соединений – производных 4-оксо-пиримидина. В условиях «открытого поля» при введении соединений III, IV, VI, VII была выявлена тенденция к увеличению латентности выхода из центра поля по сравнению с контрольными животными, получавшими растворитель. Сдвиг при этом был статистически значим для вещества VII (400%,  $p < 0,01$ ) (рассчитывали в % по отношению к контрольной группе самцов). На фоне соединений I, II, напротив, наблюдалась несущественное ограничение латентного периода выхода крыс из центра поля (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние производных 4-оксо-пиримидина при однократном введении на показатели поведения (%) самцов крыс в «открытом поле»**

Вещества	Время выхода из центра поля (с)	Двигательная активность		Исследовательская активность	Эмоциональность	
		вставание	перемещение		груминг	дефекация
I	86	228 *	135	32	172	99
II	40	131	105	0	150	38
III	120	335 *	10 *	139	200	38
IV	170	97	2 **	28	0	154
V	110	220	3 **	111	250	96
VI	160	44	63	156	440	108
VII	400 **	24 P=0,068	41 P=0,072	222	0	138

**Примечание:** 100% – контрольный уровень соответственно самцов крыс, получавших растворитель.  
\* – при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ .

Анализ локомоторной активности выявил достоверное увеличение числа вертикальных стоек у самцов, получавших вещества I (228%,  $p < 0,05$ ) и III (335%,  $p < 0,05$ ). Оценка горизонтальной активности животных показала статистически значимое ограничение количества пересеченных линий в «открытом поле» при введении веществ III (10 %,  $p < 0,05$ ), IV (2 %,  $p < 0,01$ ), V (3 %,  $p < 0,01$ ). В случае использования соединения I наблюдали тенденцию к увеличению горизонтальной активности крыс. При однократном же применении веществ VI, VII наблюдалось урежение частоты вертикальных стоек и горизонтальных передвижений, более отчетливо для соединения VII (24,4%,  $p = 0,068$  и 41 %,  $p = 0,072$  соответственно).

Оценка исследовательского поведения проводилась по изменению числа обследованных отверстий. Сравнительный анализ показал отсутствие указанной активности при использовании соединения II и ограничение частоты обнюхиваний на фоне веществ I, IV. Вместе с тем, при введении соединений III, VI, VII животные чаще исследовали «норки». Дальнейший анализ выявил отсутствие груминга у самцов, получавших соединения IV, VII. О снижении эмоциональности животных свидетельствовало урежение вегетативных реакций, определяемое по ограничению числа фекальных болюсов при использовании соединений II, III.

Следовательно, при однократном введении отмечалось «седативное» влияние соединений IV, V, VII и «активирующее» действие веществ I, III.

**Тестирование животных при хроническом использовании соединений – производных 4-оксо-пиримидина.** С учетом выявленных по итогам тестирования в условиях «конфликтной ситуации» соединений-лидеров [4, 5, 12] проводилось изучение спектров поведенческой активности веществ III, V, VII при хроническом использовании. Согласно результатам экспериментов была отмечена тенденция к увеличению латентности выхода из центра поля самцов в случае введения соединения V ( $P = 0,077$ ) по сравнению с данными группы контрольных животных (табл. 2). При использовании же вещества VII животные заметно быстрее покидали центр «открытого поля» (37%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Влияние производных 4-оксо-пиримидина при хроническом применении на показатели поведения (%) самцов крыс в «открытом поле»**

Вещества	Время выхода из центра поля (с)	Двигательная активность		Исследовательская активность	Эмоциональность	
		вставание	перемещение		груминг	дефекации
III	111	260	261 $P = 0,053$	14 *	25 $P = 0,067$	73
V	153 $P = 0,077$	110	178	17*	0	109
VII	37 *	80	214 ***	3 *	50	82

**Примечание:** 100% – контрольный уровень соответственно самцов крыс, получавших растворитель.

\* – при  $p < 0,05$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

На фоне хронически введенных соединений повышалась двигательная горизонтальная активность, заметнее при применении веществ III (261 %,  $P = 0,053$ ), VII (214 %,  $p < 0,001$ ). Вместе с тем, наблюдалось существенное ограничение исследовательской активности, статистически значимое для всех использованных соединений. Также, отмечалось отсутствие либо ограничение частоты груминга на фоне веществ, урежение вегетативных эмоциональных реакций при использовании соединений III, VII.

Следовательно, при хроническом введении отмечалось преимущественно «активирующее» влияние соединений III, VII и «противотревожная» активность у веществ III, V, VII.

Таким образом, выполненное исследование подтвердило наличие «противотревожной» активности у соединений – производных 4-оксо-пиримидина, выявленные ранее по результатам тестирования в условиях конфликтной ситуации [4, 5, 12]. Также по результатам наблюдений можно говорить о проявлении активирующего эффекта веществ при хроническом использова-

нии. При этом активирующее влияние сочетается с установленным в плавательном тесте антидепрессивным действием соединений III, VII [15].

Подведем итог сказанному.

1. При однократном введении производных 4-оксо-пиримидина установлены «седативное» влияние веществ IV, V, VII и «активирующее» действие соединений I, III при тестировании самцов в «открытом поле».

2. При хроническом использовании производных 4-оксо-пиримидина показаны преимущественно активирующее влияние веществ III, VII и «противотревожная» активность соединений III, V, VII у самцов в «открытом поле».

### Литература

1. Батурин В. А., Манвелян Э. А. Противотревожная активность психотропных препаратов у самок и самцов крыс в разное время суток // Экология человека. 2006. № 4/2. С. 47–49.
2. Иноземцев А. Н., Агапитова А. Е., Бокиева С. Б. и др. Разнонаправленное влияние семакса на формирование и функциональные нарушения реакции активного избегания у крыс // Журнал высшей нервной деятельности. 2013. Т. 63. № 6. С. 711–718.
3. Иноземцев А. Н., Капица И. Г., Гарибова Т. Л. и др. Сопоставление влияния ноотропов и анксиолитиков на функциональные нарушения реакции избегания у крыс // Вестник московского университета. Серия 16. Биология. 2004. № 3. С.24–30.
4. Кодониди И. П., Бандура А. Ф., Манвелян Э. А. и др. Компьютерное прогнозирование биомолекул // International journal of experimental education. 2013. № 11. С.153–154.
5. Кодониди И. П., Оганесян Э. Т., Жогло Е. Н. и др. Целенаправленный синтез амидов о-бензоиламинобензойной кислоты в качестве предшественников хиназолинонов-4, обладающих влиянием на ЦНС // Сборник материалов Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» – Пятигорск, 17–21 сентября 2013 г. Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2013. С.280.
6. Манвелян Э. А. Действие селенсодержащего аналога феназепама на поведение животных при совместном введении с эпифизарным гормоном мелатонином // Вестник СГУ. 2005. № 42. С.158–162.
7. Манвелян Э. А. Половая диссимилиация эффектов психотропных средств. Ставрополь: Изд-во СГУ, 2008. 106 с.
8. Манвелян Э. А., Анисимова Н. А. Циркадианные различия эффективности диазепама у стрессированных самок и самцов крыс // Вестник СГУ. 2011. № 3. С. 46–52.
9. Манвелян Э. А., Батурин В. А. Половые и хронобиологические различия в активности диазепама у крыс в тесте конфликтной ситуации // Эксперим. и клин. фармакол. 2008. № 4. С.11–13
10. Манвелян Э., Батурин В. Гендерные различия в эффектах психотропных препаратов. Saarbrücken: Lap-publishing.com., 2011. 126 с.
11. Манвелян Э. А., Батурин В. А., Анисимова Н. А. Гендерные и циркадианные различия эффективности диазепама у стрессированных крыс в «открытом поле» // Современная наука и инновации. Ставрополь: СКФУ, 2013. № 1. С. 45–54.
12. Манвелян Э. А., Сыса В. А., Кодониди И. П., Оганесян Э.Т. Влияние производных 4-оксо-пиримидина на поведение самцов крыс в условиях конфликтной ситуации // Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии». Казань, 18–21 сентября, 2012. Москва, Изд-во: «Фолиум». 2012. С. 220.
13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA, МедиаСФЕРА, Москва (2002).
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. М., 2005. 512 с.
15. Сыса В. Ю., Манвелян Э. А., Оганесян Э. Т. и др. Оценка антидепрессивного действия биологически активных соединений – производных 4-оксо-пиримидина // Сборник научных статей Всероссийской конференции с международным участием «Физиологические проблемы адаптации». Ставрополь, 9–11 апреля 2013 г. Ставрополь: СКФУ, 2013. С. 222–224.
16. Филимонов Д. А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений // Российский химический журнал. 2006. Т.50. № 2. С. 66–75.