© Коллектив авторов, 2014

УДК 577.861:615.214/015.45

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09107>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ АМИДОВ О-БЕНЗОИЛАМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, ПРОИЗВОДНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ХИНАЗОЛИНОНА-4, НА ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ КРЫС В ПРИПОДНЯТОМ КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ

Э. А. Манвелян¹, В. Ю. Сыса¹, И. П. Кодониди², Э. Т. Оганесян²,
А. Ф. Бандура², В. С. Сочнев²

¹ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

² Пятигорский медико-фармацевтический институт

Создание новых безопасных и высокоэффективных транквилизирующих лекарственных препаратов – актуальная проблема фармакологической и фармацевтической науки, решение ее возможно, в том числе, в результате синтеза и разносторонней оценки новых биологически активных субстанций, имеющих в структуре пиримидиновое ядро [1, 4].

Цель работы – исследование противотревожного действия биологически активных соединений – амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты, производных предшественников хиназолинона-4, у самцов крыс в приподнятом крестообразном лабиринте.

Материал и методы. Серии экспериментов выполнены на белых крысах – самцах Wistar

массой 200–220 г (по 6–10 в группе), содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении в осенне-зимний период. При работе с животными в полном объеме соблюдались международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном обращении с объектами исследования. Уровень тревожности у крыс определяли с применением теста приподнятого «крестообразного лабиринта» [5]. Поведение животных оценивали в течение 5 минут. Регистрировали время нахождения (сек) и количество заходов в открытые (освещенные) и закрытые (темные) рукава лабиринта. Биологически активные соединения (амиды орто-бензоиламинобензойной кислоты, производные предшественников хиназолинона-4) – 7 субстанций синтезированы на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института [2]. Вещества (лабораторные шифры: I – PDM2Taz1,3,4; II – ImPDM2Taz-1,3,4; III – PDM3Taz5SH; IV – ImPDM3Taz5SH; V – NsQPhS; VI – NsQPhSD; VII – NsQPhD) в дозе 50 мг/кг, препарат сравнения диазепам в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг вводили внутривентриально однократно за 30 минут до исследования. Контрольные самцы получали соответствующий растворитель (0,4 мл внутривентриально) в аналогичных режимах. Эксперименты начинали проводить в 18 ч. Результаты обрабатывали статистически с применением пакета компьютерных программ «Excel» и «BIOSTAT». Статистически значимые отличия подтверждали с помощью критериев Стьюдента и Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. При использовании веществ в дозе 50 мг/кг количество заходов в открытый рукав имело тенденцию к увеличению на фоне применения всех соединений: I (625 % по сравнению с контролем, $p < 0,001$), II (313 %, $p < 0,05$), III (125 %, $p < 0,05$), IV (229 %, $p < 0,01$), V (250 %, $p < 0,05$), VI (354 %, $p < 0,05$), VII (229 %, $p < 0,01$). Также было отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение времени нахождения в светлых рукавах при введении синтезированных субстанций: I (1435 %), II (2557 %), III (2581 %), IV (1602 %), V (1052 %), VI (2516 %), VII (2460 %). Одновременно суще-

Манвелян Элеонора Аслибековна, доктор фармацевтических наук, доцент, профессор Северо-Кавказского федерального университета; тел.: (8652)355068, 89097706695; e-mail: manveljan@rambler.ru

Сыса Валерия Юрьевна, соискатель кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Северо-Кавказского федерального университета; тел.: (8652)355068, 89187690521; e-mail: valerija-black@mail.ru

Кодониди Иван Панайотович, доктор фармацевтических наук, доцент Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета; тел.: (8793)460284, 89283199312; e-mail: maxkodonidi@yahoo.com

Оганесян Эдуард Тоникович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета; тел.: (8793)460284, 89289114365; e-mail: edwardov@mail.ru

Бандура Александр Феликсович, аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета; тел.: (8793)460284, 89188243407; e-mail: Alex_paris@mail.ru

Сочнев Вадим Сергеевич, аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета; тел.: (8793)460284, 89283693446; e-mail: sochnevvad@gmail.com

ственно снижалось ($p < 0,001$) время пребывания в закрытых рукавах самцов, получавших вещества: I (53 %), II (13 %), III (12 %), IV (47 %), V (67 %), VI (14 %), VII (16 %). При этом введение ряда соединений сопровождалось ограничением количества заходов в темные рукава: II (65 %, $p < 0,01$), III (46 %, $p < 0,05$), IV (65 %, $p < 0,01$), VII (56 %, $p < 0,01$). Впрочем, на фоне вещества I возрастала частота заглядываний животных в темные рукава лабиринта.

Препарат сравнения диазепам в дозе 0,1 мг/кг увеличивал число заходов (214 % по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$) и время пребывания в открытых рукавах (252 %, $p < 0,05$), ограничивал время нахождения в закрытых рукавах лабиринта (85 %, $p < 0,05$). В большей дозе (0,5 мг/кг) бензодиазепиновый анксиолитик увеличивал частоту заходов (253 %, $p < 0,05$) и латентность нахождения в освещенных рукавах (599 %, $p < 0,001$), заметно снижая пребывание в темных рукавах лабиринта (52 %, $p < 0,001$).

Таким образом, выполненное исследование выявило противотревожную активность у ами-

дов орто-бензоиламинобензойной кислоты, производных предшественников хиназолинона-4, в приподнятом крестообразном лабиринте и подтвердило данные наблюдений в «открытом поле» [3]. Все исследованные субстанции в дозе 50 мг/кг существенно увеличивали частоту заходов и время пребывания в светлых рукавах и снижали латентный период нахождения самцов крыс в темных рукавах лабиринта. При этом противотревожный эффект веществ был существенно более выражен, нежели у диазепама в обеих исследованных дозах.

Выводы

1. Амиды о-бензоиламинобензойной кислоты, производные предшественников хиназолинона-4, в дозе 50 мг/кг проявляют анксиолитическое действие в приподнятом крестообразном лабиринте.

2. Противотревожное действие амидов о-бензоиламинобензойной кислоты, производных предшественников хиназолинона-4, в дозе 50 мг/кг существенно более выражено, нежели у диазепама в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг.

Литература

1. Кодониди, И. П. Компьютерное прогнозирование биомолекул / И. П. Кодониди, А. Ф. Бандура, Э. А. Манвелян и др. // International journal of experimental education. – 2013. – № 11. – С. 153–154.
2. Кодониди, И. П. Целенаправленный синтез амидов о-бензоиламинобензойной кислоты в качестве предшественников хиназолинонов-4, обладающих влиянием на ЦНС / И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян, Е. Н. Жогло и др. // Новые направления в химии гетероциклических соединений : сб. науч. тр. – Ставрополь : Изд-во СКФУ, 2013. – С. 280.
3. Сыса, В. Ю. Поведенческие эффекты амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты, производных

предшественников хиназолинона-4, в «открытом поле» / В. Ю. Сыса, Э. А. Манвелян, А. М. Агаджанян и др. // Биоразнообразие, биоресурсы, биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона : сб. науч. статей. – Ставрополь : СКФУ, 2014. – С. 107.

4. Филимонов, Д. А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
5. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М., 2005. – С. 512.

References

1. Kodonidi I. P., Bandura A. F., Manvelyan E. A., Sysa V. Yu., Sochnev V. S., Smirnova L. P., Oganessian E. T., Savenko I. A., Sergiyenko A. V., Arlt A. V., Ivashev M. N. *International journal of experimental education*. 2013;11:153-154.
2. Kodonidi I. P., Oganessian E. T., Zhoglo Ye. N., Sochnev V. S., Ivchenko A. V., Manvelyan E. A., Sysa V. Yu. Tselenapravlennoy sintez amidov o-benzoilamino-benzoynoy kisloty v kachestve predshestvennikov khinazolinonov-4, obladayushchikh vliyaniyem na TsNS. *Novye napravleniya v khimii geterotsiklicheskih soyedineniy*. Stavropol: «SKFU»; 2013. P. 280.

3. Sysa V. Yu., Manvelyan E. A., Agadzhanian A. M., Korsun T. A., Makeyeva A. P. *Povedencheskiye efekty amidov orto-benzoil-aminobenzoynoy kisloty, proizvodnykh predshestvennikov khinazolinona – 4, v «otkrytom pole»*. *Bioraznoobrazie, bioresursy, biotekhnologii i zdorovye naseleniya Severo-Kavkazskogo regiona*. Stavropol: «SKFU»; 2014. P. 107.
4. Filimonov D. A. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. – Russian Chemical Journal. 2006;50(2):66-75.
5. Khabriyev R. U. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. M.; 2005. 512 p.

**ВЛИЯНИЕ АМИДОВ
О-БЕНЗОЛАМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ,
ПРОИЗВОДНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ
ХИНАЗОЛИНОНА-4, НА ПОВЕДЕНИЕ
САМЦОВ КРЫС В ПРИПОДНЯТОМ
КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ**
Э. А. МАНВЕЛЯН, В. Ю. СЫСА,
И. П. КОДОНИДИ, Э. Т. ОГАНЕСЯН,
А. Ф. БАНДУРА, В. С. СОЧНЕВ

Ключевые слова: амиды орто-бензоиламинобензойной кислоты, предшественники хиназолинона-4, противотревожный эффект, лабиринт

**INFLUENCE OF O-BENZOILAMINO BENZOIC
ACID AMIDES, DERIVATIVE PRECURSORS
OF QUINAZOLINONE-4,
ON THE BEHAVIOR OF MALE
RATS IN THE ELEVATED PLUS MAZE**
MANVELYAN E. A., SYSA V. Yu.,
KODONIDI I. P., OGANESYAN E. T.,
BANDURA A. F., SOCHNEV V. S.

Key words: amides of ortho-benzoilaminobenzoic acid, precursors of quinazolinone-4, anxiolytic effect, maze