

ՓԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱ

УДК 519.21, 536.92

DOI: 10.54503/0321-1339-2025.125.1-108

А.С. Григорян

Влияние пиридо [1,2-а]пиримидина и роль ряда нейромедиаторов в изучении антидепрессивного эффекта *in vivo* у мышей

(Представлено чл.-кор. НАН РА С.М. Оганесяном 19/VI 2024)

Ключевые слова: *пиридо[1,2-а]пиримидин, серотонинергические синапсы, биогенные амины, поведение.*

Депрессия – это одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся стойким снижением настроения, потерей интереса к повседневной деятельности, а также когнитивными и физиологическими изменениями. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), депрессия является ведущей причиной инвалидности по всему миру, затрагивая более 280 миллионов человек [10]. Несмотря на доступность многочисленных терапевтических подходов, включая фармакологические и психотерапевтические методы, значительное количество пациентов не достигает полной ремиссии, что подчеркивает необходимость более глубокого изучения патогенеза и поиска новых терапевтических мишеней [11]. Психическое здоровье неизменно остается в центре научных исследований, однако в последние десятилетия особенно актуальными стали вопросы распространенности депрессии и эффективности её лечения. Экспериментальные исследования депрессии *in vivo* позволяют моделировать различные аспекты этого состояния на животных, что способствует пониманию нейробиологических механизмов заболевания и разработке новых методов лечения [12]. Одним из ключевых инструментов таких исследований являются поведенческие тесты, которые используются для оценки симптомов депрессии, включая потерю интереса, сниженное взаимодействие с окружающей средой и повышенную пассивность [2]. Современные модели депрессии на животных основаны на воспроизведении ключевых факторов риска, таких как хронический стресс. Поведение

нческие тесты играют важную роль в валидации этих моделей, позволяя оценивать эффективность новых терапевтических соединений и изучать механизмы их действия. В данной статье будут рассмотрены наиболее широко используемые поведенческие тесты для оценки депрессии *in vivo*, их влияние, ограничения и области применения [1].

In vivo исследования играют ключевую роль в изучении депрессии, предоставляя данные, которые невозможно получить *in vitro* или другими методами. [11].

Живые организмы позволяют изучать сложные нейробиологические механизмы, включая нейротрансмиттерные пути, нейровоспаление и изменения в нейропластичности. Исследования антидепрессантов *in vivo* на грызунах могут показать, как стресс и долгосрочное применение антидепрессантов изменяют поведенческие реакции (апатия, социальная изоляция, потеря интереса к пище и активности), а также обменные процессы и висцеральные функции в структурах мозга, включая биохимию мозга.

Материалы и методы. В данной работе изучено влияние 2-гидрокси-3-(2-(циклопентилтио)этил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она на действие фенамина, α -допы, фенилэтиламина, триптофана, резерпина и других веществ и сравнительное воздействие с референсным антидепрессантом индапамидом [3]. Как правило, исследования депрессии проводятся через изучение их влияния на нейротрансмиттерные системы, поведение и физиологические процессы (при изменении уровня серотонина появляются тахикардия, учащённое дыхание, расстройства кишечника, усиленное пототделение, дискомфорт в грудной клетке и другие. При изменении уровня катехоламинов (норадреналина и дофамина) наблюдаются апатия, дисфория, ангедония, снижение работоспособности).

Дозировки применяемых аминов подбирались в соответствии с общепринятыми рекомендациями, предложенными Мироновым А.Н. (2012, Москва) [5]. В ходе наших экспериментов использовались половозрелые белые беспородные мыши, содержащиеся в стандартных условиях лабораторного вивария с доступом к воде и пище при температуре 23–27°C. Перед началом исследования животные адаптировались к условиям экспериментальной комнаты в течение одной недели. Все эксперименты с мышами проводились в соответствии с международными стандартами ("Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", 8-е издание, 2012) и требованиями, утвержденными этическим комитетом.

Температура тела животных определялась ректальным методом с использованием электрического термометра. При измерении температуры тела учитывали температуру окружающей среды. Для большинства антидепрессантов характерно гипотермическое действие. Применяемые препараты вводились подкожно (биогенные амины) и внутривенно (индопан и исследуемое соединение). Поведенческие реакции (облизывание, круговые движения, тряска головой, скрученность тела и т.д.) описыва-

лись методом визуального наблюдения. Влиянием применяемых веществ на температуру тела считали достоверное изменение ректальной температуры при сравнении с контрольной группой животных, находящихся в тех же условиях.

Эксперименты проведены на мышах (общее число 125) массой 25–30 г. Исследуемое соединение и референсный препарат вводились внутривентриально в дозе 50 мг/кг. Во всех экспериментах дозировки оставались одинаковыми.

В ходе исследований целью было определить, сколько времени требуется для восстановления после введения аминов и вызванных ими поведенческих изменений. Исследования показали, что продолжительность восстановления составляет 3–4 часа, за исключением резерпина, восстановление после которого заняло 4–5 часов.

Применялись следующие биогенные амины.

Фенамин усиливает высвобождение дофамина, норадреналина и серотонина в синаптическую щель и подавляет их обратный захват. Эти вещества стимулируют деятельность центральной нервной системы, что приводит к повышенной активности, улучшению настроения и энергичности. Цель эксперимента – определить влияние созданного нами активного соединения (пиридо[1,2а]пиримидин на применение биогенных аминов) на фенамин, противодействующего разрушительному действию подобно антидепрессантам. Поскольку известно, что типичные нейролептики подавляют двигательную активность, в то время как атипичные нейролептики (сульпирид, клозапин, карбидин) могут усиливать эффект фенамина, что, вероятно, свидетельствует о наличии антидепрессантного компонента в их фармакологическом спектре действия и созданное нами соединение можно причислить к антидепрессантам [8].

Введение фенамина в дозах 2,5 и 10 мг/кг вызывает у мышей стереотипное поведение. Исследуемое соединение вводят через 45 мин после фенамина. Интенсивность и выраженность стереотипных движений оценивают через 15–30 мин после введения фенамина. У мышей можно оценить влияние веществ на вызываемое фенамином увеличение спонтанной двигательной активности.

L-дофа применяется для оценки влияния дофаминергической активности на мотивацию и настроение. Используется в контексте изучения депрессии. У животных с индуцированной депрессией (например, хроническим стрессом) введение L-дофа может улучшать двигательную активность и интерес к окружающей среде. Изучается также влияние длительного применения на поведение, связанное с депрессией. L-дофа оказывает влияние на центральную нервную систему в зависимости от дозировки. При внутривентриальном введении дозой 100 и 500 мг/кг. L-дофа в дозе 100 мг/кг вызывает угнетение, повышение температуры тела и замедление двигательной функции. Однако при дозировке 500 мг/кг наблюдается

возбуждение, агрессия, повышение двигательной активности и повышение температуры тела. Применение антидепрессантов, особенно ингибиторов моноаминоксидазы, в дозах 100 и 500 мг/кг вызывает эффект, аналогичный воздействию L-дофа.[6].

Фенилэтиламин эндогенный нейромодулятор, который стимулирует выброс дофамина и норадреналина, аналогично фенамину, но менее мощный. Низкие уровни ФЭА ассоциируются с депрессивными состояниями.. ФЭА используется для моделирования изменений в дофаминергической системе у депрессивных животных. Повышение уровня ФЭА у депрессивных моделей приводит к улучшению поведения, аналогичного антидепрессантам, например к уменьшению неподвижности в тесте форсированного плавания. Применяется для изучения анергии и апатии как симптомов депрессии.

Фенилэтиламин вызывает гиперактивность и гипертермию. Введение ингибиторов моноаминоксидазы и фенилэтиламина в дозах 20 и 100 мг/кг у мышей приводит к повышению температуры, сгруппированности животных и проявлению токсических эффектов. Инъекция фенилэтиламина вызывает гиперактивность, гипертермию и другие симптомы. Инъекция антидепрессантов, а также прием моноаминоксидазных ингибиторов и фенилэтиламина в дозах 20 и 100 мг/кг у мышей вызывает повышение температуры, токсические явления, скученность и скопление животных.

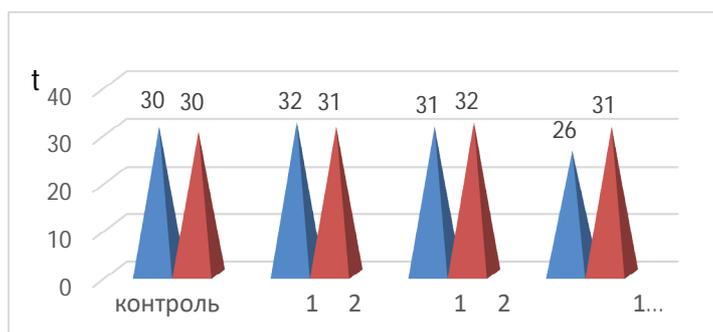
Триптофан прекурсор серотонина, который играет ключевую роль в регуляции настроения. Дефицит триптофана используется для моделирования депрессивных состояний у животных, поскольку он снижает уровень серотонина в мозге. Применяется для изучения роли серотонина в депрессии и эффективности серотонинергических антидепрессантов. При введении триптофана у депрессивных животных наблюдается улучшение поведения, связанного с депрессией. Триптофан вызывает тряску головы, которая может продолжаться 30–60 минут. Это объясняется активацией серотонинергической системы ЦНС. Затем для каждого животного подсчитывается количество трясек головы в первые 10 минут, которая наблюдается с первой минуты. Подсчет трясек продолжается до 60 минут. Многие нейролептики предотвращают тряску головы у мышей, подавляя активность ЦНС. Этот эффект может быть связан с блокадой серотониновых рецепторов[9].

Резерпин используется как модельный агент для индукции депрессивных состояний у животных с целью изучения роли моноаминов в нервной системе. Он подавляет выделение серотонина, норадреналина и дофамина в синапсах, что приводит к снижению их запасов. Это вызывает поведенческие изменения, схожие с симптомами депрессии. Исследования резерпина подтверждают моноаминовую теорию, согласно которой депрессия связана с дефицитом нейромедиаторов. Резерпин применяется для изучения причин депрессии, тестирования новых антидепрессантов и исследования побочных эффектов. Он также помогает выявить последствия

снижения уровня нейромедиаторов для нервной системы и поведения, истощает запасы катехоламинов в ЦНС, что позволяет моделировать состояния дефицита дофамина. У животных резерпин вызывает снижение двигательной активности. Влияние соединений на пирамидные нарушения, вызванные резерпином, оценивается у белых мышей с помощью теста двигательной активности и их воздействия на вегетативные проявления, вызванные резерпином: птоз, диарея, слюноотделение, снижение температуры тела. Резерпин вводится внутривбрюшинно в дозе 2,5 мг/кг. Исследуемое соединение вводится через 45 минут после введения резерпина [7].

Результаты и обсуждение

Влияние фенамина. В рамках исследования было использовано 25 половозрелых мышей массой 25–30 г. Изучалось влияние нового активного соединения (50 мг/кг), а также фенамина в дозах 2,5 и 10 мг/кг. Воздействие фенамина на поведение мышей *in vivo* оценивалось с использованием температурной модели. На первом этапе фенамин вводился подкожно, а спустя 45 минут внутривбрюшинно вводилось исследуемое соединение. На следующем этапе вводились фенамин и референсный препарат индопан в тех же дозах. Целью было сравнить влияние нового активного соединения и известного препарата на поведение мышей. Для каждого эксперимента отбирались контрольные мыши, предварительно прошедшие термометрию. Контрольные данные сравнивались с экспериментальными. Температура измерялась четыре раза с интервалом 45 минут. После введения фенамина в дозе 2,5 мг/кг через 3–4 минуты наблюдалось незначительное повышение температуры тела, однако изменений в поведении не зафиксировано. После внутримышечного введения тестируемого соединения (50 мг/кг) через 45 минут у мышей проявлялась гиперактивность, выражавшаяся в беспорядочных движениях и беге. На третьем измерении температуры мыши вернулись в состояние частичной активности, а последующие замеры показали снижение температуры и успокоение животных.



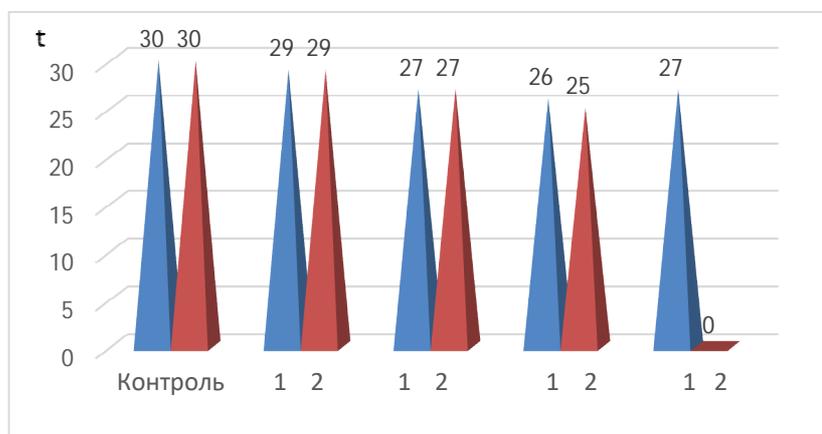
Гр. 1. Влияние различных доз фенамина и исследуемого соединения на температуру и поведение мышей.

1. Фенамин 2,5мг/кг + исследуемое соединение 50мг/кг.

2. Фенамин 10мг/кг + исследуемое соединение 50мг/кг.

Через 14 минут после введения фенамина в дозе 10 мг/кг наблюдалось резкое увеличение активности животных. Через 4–5 минут после введения тестируемого соединения возникли судороги и снижение подвижности мышей. На третьем измерении температуры у животных наблюдался озноб, а затем температура снизилась до начального уровня, как показано в гр. 1.

Однако картина воздействия фенамина в дозах 2,5 и 10 мг/кг в сочетании с референтным препаратом индопаном (50 мг/кг) на поведение мышей отличается. После введения фенамина (2,5 мг/кг) через 45 минут вводили индопан. После введения наблюдались гиперактивность и прыжки, однако через 15 минут животные ослабели (гр. 2).



Гр. 2. Влияние различных доз фенамина и индопана на температуру и поведение мышей.

1. Фенамин 2,5мг/кг +индопан 50мг/кг.

2. Фенамин 10мг/кг +индопан 50мг/кг.

0-гибель животных.

К концу эксперимента из 5 мышей 2 погибли. При сочетании фенамина (10 мг/кг) и индопана (50 мг/кг) все мыши погибли. Таким образом, исследуемое активное соединение и индопан продемонстрировали значительное влияние на поведение животных по сравнению с фенамином, вызывая гиперактивность и изменения температуры тела. Высокие дозы индопана (50 мг/кг) в сочетании с фенамином оказали летальное воздействие на животных.

Итак: фенамин в дозах 2,5 мг/кг не вызывает значительных изменений в поведении, но немного повышает температуру тела, а высокая доза 10 мг/кг приводит к судорогам и снижению подвижности, что указывает на токсичность вещества. Что касается исследованного соединения, оно в дозе 50 мг/кг вызывает гиперактивность у мышей, сопровождающуюся беспорядочными движениями и повышением температуры тела. При повторных измерениях температуры наблюдается постепенное возвращение к

нормальной активности и снижению температуры, что указывает на временный характер действия вещества.

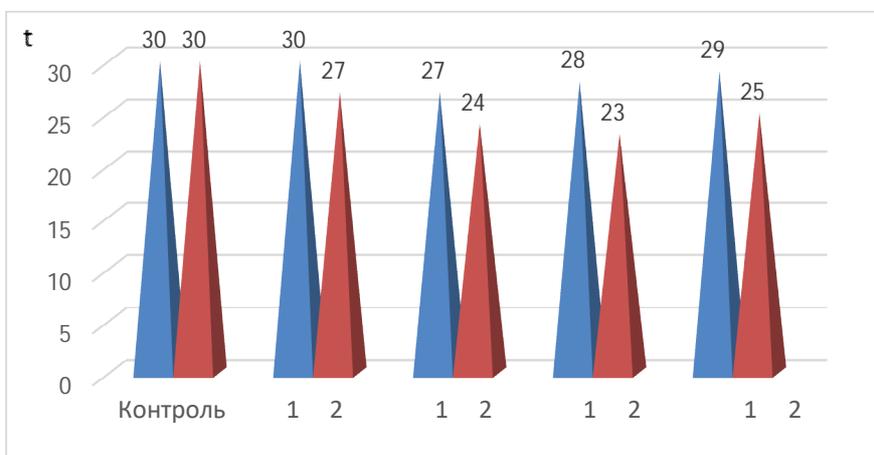
Как видно из эксперимента, индопан после введение фенамина 2,5 и 10 мг/кг приводит к летальному исходу у всех животных. Эти данные подтверждают, что исследуемое соединение имеет потенциал для дальнейших исследований как возможное средство, влияющее на поведение, с возможным антидепрессивным или стимулирующим эффектом. Индопан оказывает более значительное влияние на поведение мышей и температуру тела, чем фенамин, но высокие дозировки и их сочетание могут быть токсичны и смертельны.

Влияние L-дофа. С целью изучения созданного нами активного соединения, исследовано его воздействие в дозе 50 мг/кг на L-дофа (100 мг/кг), после контрольного измерения температуры. На начальном этапе была измерена температура животных, после чего была проведена подкожная инъекция L-дофа в дозе 100 мг/кг. Сразу после инъекции изменений в поведении не наблюдалось: животные оставались спокойными, но была зафиксирована незначительная дрожь. Через 45 минут после инъекции была измерена температура животных. Животные оставались спокойными, изменений в поведении не наблюдалось, но дрожь сохранялась, через 45 минут температура показала незначительное снижение, изменений в поведении не было, и дрожь исчезла. При следующем измерении температуры было зафиксировано её повышение, что указывало на возвращение к исходному состоянию.

Тот же эксперимент был проведен с L-дофа в дозе 500 мг/кг. Уже с первых минут после подкожной инъекции наблюдались судороги, сгибание задних конечностей, замедление шагов и беспокойство. Через 45 минут, во время измерения температуры, мыши оставались в том же состоянии, наблюдалось снижение температуры. После измерения температуры была введена исследуемая субстанция в дозе 50 мг/кг внутривентриально. В первые 5 минут наблюдалась некоторая активация у мышей: хвосты поднялись вверх, они вращались на одном месте. В следующие 45 минут температура снизилась. При последующих измерениях температуры мыши оставались в том же состоянии, несмотря на то, что температура немного поднималась (гр. 3).

Воздействие индопана на L-дофа имеет несколько иную картину: при дозировке 100 мг/кг поведение не изменилось. Однако после внутривентриального введения индопана в дозе 50 мг/кг мыши начали проявлять беспокойство, вращаться на одном месте, но медленно. Через 15 минут у мышей задние конечности не разгибались, движения замедлились, стали слабыми, они выглядели усталыми. При следующем измерении температуры зафиксировано как разное снижение температуры, так и общее плохое состояние: задние конечности не разгибались, животные почти не двигались, головы поникли, они выглядели усталыми, дыхание

стало нерегулярным и поверхностным. Через 10 минут одно из животных погибло, вскоре погибли и остальные.

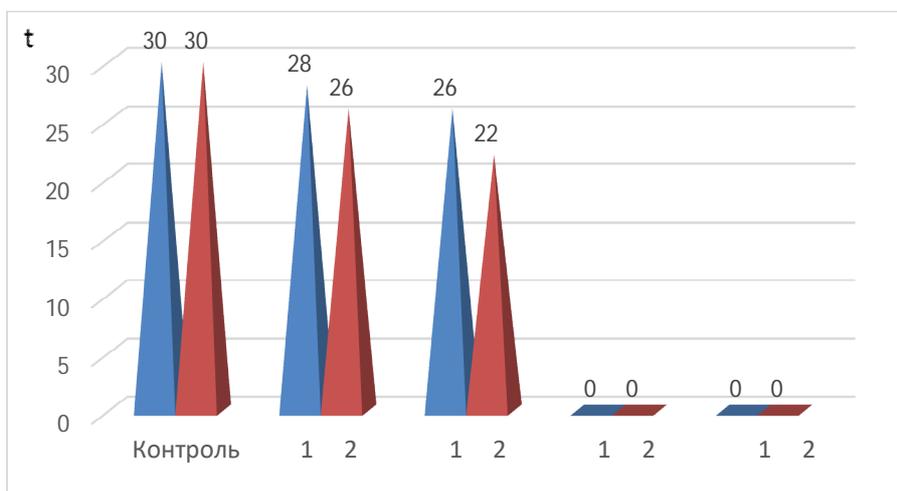


Гр.3. Влияние различных доз L-дофа и исследуемого соединения на температуру и поведение мышей.

1. L-дофа 100 мг/кг +исследуемое соединения 50мг/кг.

2. L-дофа 500 мг/кг +исследуемое соединение 50мг/кг.

При дозировке L-дофа 500 мг/кг у мышей наблюдалось резкое снижение температуры, и были зарегистрированы те же симптомы. Животные погибли после третьего измерения температуры через 45 минут.



Гр.4. Влияние различных доз L-дофа и индопана на температуру и поведение мышей.

1. L-дофа 100 мг/кг + индопан 50мг/кг.

2. L-дофа 500 мг/кг + индопан 50мг/кг.

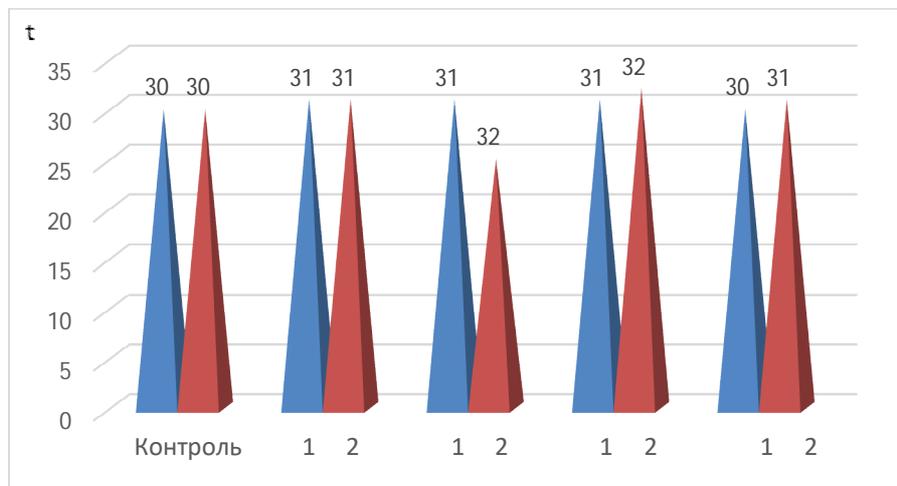
3. 0-гибель животных.

Как видно из графиков, влияние L-дофа на исследуемое соединение и индопан имеет разные эффекты. Как показывают графики 5 и 6, исследуемое соединение оказывает воздействие, схожее с альфа-дофаном. После инъекции температура у животных значительно снижается, но к четвертому измерению она начинает восстанавливаться. (гр.4)

Воздействие индопана на L-дофа имеет несколько иную картину: при дозировке 100 мг/кг поведение не изменилось. Однако после внутривентрального введения индопана в дозе 50 мг/кг мыши начали проявлять беспокойство, вращаться на одном месте, но медленно. Через 15 минут у мышей задние конечности не разгибались, движения замедлились, стали слабыми, они выглядели усталыми. При следующем измерении температура мышей резко снизилась, животные находились в плохом состоянии, задние конечности не разгибались, они почти не двигались, головы поникли, они выглядели усталыми, дыхание стало нерегулярным и поверхностным. Через 10 минут одно из животных умерло, вскоре погибли и остальные.

Это также подтверждает антидепрессивное свойство исследуемого соединения. Совместное применение L-дофа и ингибиторов моноаминоксидазы может оказывать стимулирующее воздействие на центральную нервную систему.

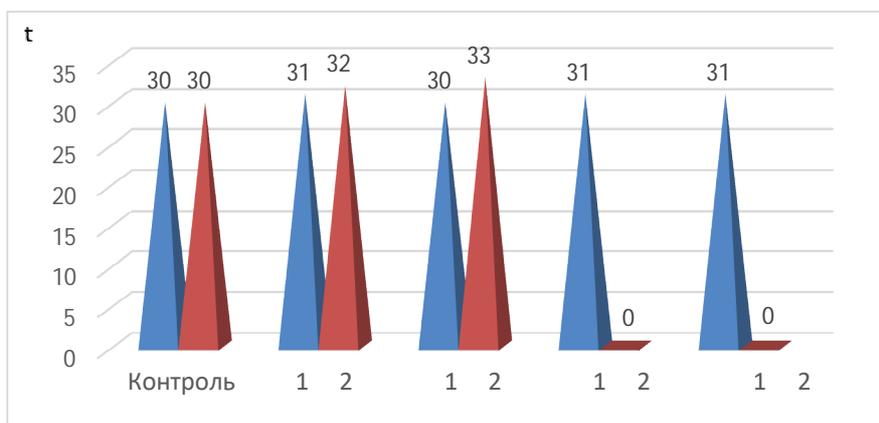
Влияние фенилэтиламина (ФЭА). Цель подбора дозы – сравнить влияние известного препарата (индопан 50 мг/кг) и исследуемого соединения (50 мг/кг) после инъекции фенилэтиламина (одной группе мышей был введен фенилэтиламин и исследуемое соединение, а другой — фенилэтиламин и индопан). Исследование проводилось с инъекциями различных доз фенилэтиламина (20, 100 мг/кг). Для первой группы животных была проведена термометрия, и подкожно введен фенилэтиламин в дозе 20 мг/кг. Следующие измерения температуры должны проводиться через каждые 45 минут. Через 4 минуты после инъекции фенилэтиламина у животных наблюдалось некоторое беспокойство. В следующие несколько минут отмечалось легкое покачивание головы, хвосты поднимались и постепенно активизировались. Через 45 минут после инъекции фенилэтиламина проводилось следующее измерение температуры и вводилось исследуемое соединение в дозе 50 мг/кг. Наблюдалось повышение температуры. Тот же эффект у мышей наблюдался после инъекции исследуемого соединения. Через 25 минут у мышей замечалась дрожь. Через 45 минут проводилось следующее измерение. После третьего измерения температуры у мышей наблюдалась тахикардия. Четвертое измерение температуры проводилось через 45 минут. После четвертого измерения температура животных постепенно возвращалась к исходному состоянию. Данные последнего измерения показывают, что температура снизилась и приблизилась к первоначальным контрольным данным (гр. 5).



Гр. 5. Влияние различных доз фенилэтиламина и исследуемого соединения на температуру и поведение мышей.

1. Фенилэтиламин 20 мг/кг + исследуемое соединение 50 мг/кг.
2. Фенилэтиламин 100 мг/кг + исследуемое соединение 50 мг/кг.

Исследование также было проведено с использованием фенилэтиламина и известного антидепрессанта индопана, целью которого было выяснить влияние антидепрессантного соединения на действие фенилэтиламина и сравнить его с воздействием исследуемого соединения. Исследование показало, что при дозировке фенилэтиламина 20 мг/кг не наблюдалось значительных изменений.

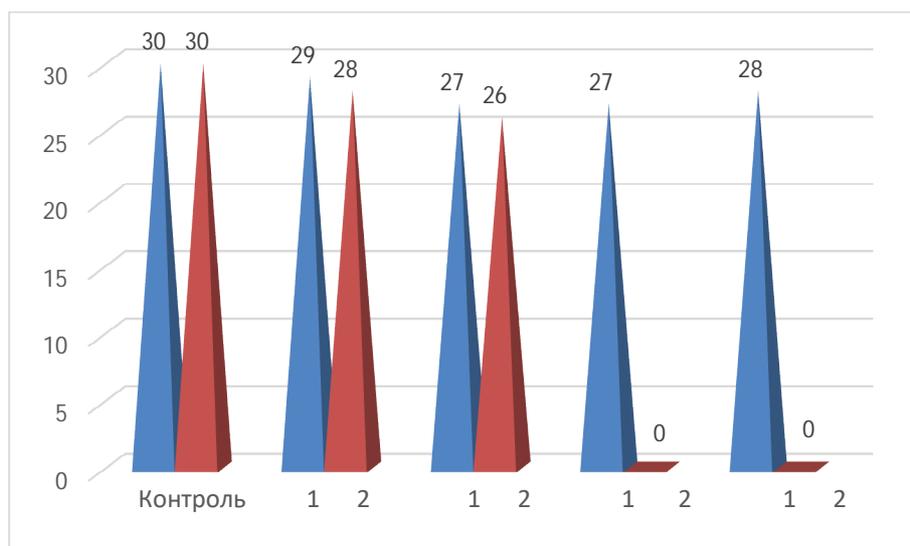


Гр.6. Влияние различных доз фенилэтиламина и индопана на температуру и поведение мышей.

1. Фенилэтиламин 20 мг/кг + индопан 50 мг/кг.
2. Фенилэтиламин 100 мг/кг + индопан 50 мг/кг.
3. 0-гибель животных.

Как видно из графиков 5,6, при дозах фенилэтиламина 20 и 100 мг/кг, а также под воздействием исследуемого соединения, температура животных постепенно возвращается к исходному уровню. Что касается влияния фенилэтиламина и индопана, то из графиков ясно видно, что комбинация фенилэтиламина в дозе 100 мг/кг и известного препарата индопана в дозе 50 мг/кг приводит к гибели животных (гр.6) Таким образом, исследуемое соединение, имея менее выраженные побочные эффекты по сравнению с индопаном, может потенциально заменить индопан в контексте антидепрессантной активности без опасности для жизни.

Влияние триптофана. В данном эксперименте исследуется влияние внутрибрюшинного введения исследуемого соединения 50мг/кг и триптофана 300мг/кг на поведение животных. Через 10 минут после введения исследуемого соединения вводится триптофан, и затем оценивается количество покачиваний головы подопытных мышей. Этот показатель может быть использован для оценки активности серотониновых рецепторов, так как нейрелептики, как правило, подавляют покачивания головы, что может указывать на их влияние на блокировку серотониновых рецепторов (гр. 7)



Гр.7. Влияние триптофана в дозировке 300мг/кг, исследуемого соединения и индопана (50мг/кг) на температуру и поведение мышей

1. Триптофан 300мг/кг + исследуемое соединение 50 мг/кг.
2. Триптофан 300 мг/кг + индопан 50мг/кг.
3. 0-гибель животных.

Как видно из графика, сначала наблюдается снижение температуры, а после четвертого измерения температура животных восстанавливается, сравниваясь с контрольными показателями.

В этом графике(7) демонстрируются результаты подсчета покачиваний головы, которые являются индикатором воздействия исследуемого соедине-

ния на серотонинергическую активность и позволяют сделать заключение о положительном влиянии исследуемого соединения в контексте воздействия на нейротрансмиттерные системы.

После введения дозы 300 мг/кг триптофана количество подергиваний головы у животных уменьшилось, температура восстановилась к четвертому измерению, соответствуя контрольным показателям. Исследуемое соединение в дозе 50 мг/кг продемонстрировало блокирующий эффект на серотониновые рецепторы, восстановление температуры к четвертому измерению, приближаясь к контрольным данным, чего нельзя сказать об индопане, при введении, которого в дозе 50 мг/кг наблюдалось значительное угнетение серотониновых рецепторов, и после второго измерения отмечалась гибель животных.

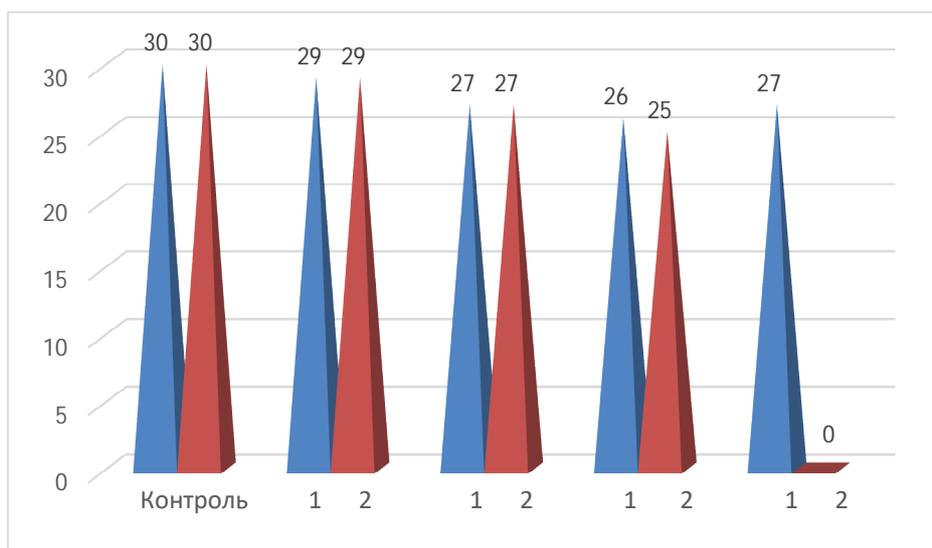
Итак, можно сказать, что исследуемое соединение также безопасно и эффективно, как триптофан и превосходит индопан по уровню безопасности и регулируемому свойству.

Влияние резерпина. Было изучено влияние резерпина и исследуемого соединения на поведение мышей. Резерпин (2,5 мг/кг) и исследуемое соединение (50 мг/кг) вводились мышам внутрибрюшинно. Через 10–15 минут после введения резерпина у мышей наблюдались значительные изменения в поведении: повышение двигательной активности, хаотичное бегание, одностороннее вращение по большому кругу. Через 6–7 минут мыши немного успокоились, а через 12 минут уже находились в полном покое: лежали неподвижно, свернувшись, и часто дышали. Через 20 минут после введения резерпина у мышей наблюдались следующие симптомы: задние конечности были сведены и перекрещены, глаза закрыты, дыхание замедленное. Через 45 минут после введения резерпина у мышей измерили температуру и ввели исследуемое соединение в дозе 50 мг/кг.

После введения исследуемого соединения у мышей не наблюдалось никаких изменений; они оставались в том же состоянии, но температура тела понижалась. Были проведены последующие измерения температуры. Во время этих измерений наблюдалось слабое дыхание. Температура тела животных продолжала снижаться. Явно наблюдались мышечная слабость и неподвижность. Измерения температуры проводились четыре раза. Через 24 часа после введения мыши оставались живы, но были свернуты и двигались медленно. Температура тела стабилизировалась, было отмечено постепенное восстановление и увеличение подвижности. Мыши начали есть и пить (гр. 8).

То же исследование было проведено с введением индопана. Через 45 минут после измерения температуры мышей и введения резерпина был введен индопан в дозе 50 мг/кг. Через 12–15 минут мыши стали чрезмерно активными: они бегали, цеплялись за прутья клетки, постоянно ели и пили. Через 25 минут после введения индопана начались покачивания головой и круговые вращения, что является признаком нейротоксического воздейст-

вие. Через 10 минут одна из мышей легла и, лежа, продолжала вращать головой, спустя 3 минуты погибла. Через 45 минут с трудом было проведено измерение температуры: температура значительно снизилась. Мыши постепенно ослабевали, дыхание стало замедленным, реакции отсутствовали. Глаза не открывали и в течение 2–3-х минут все погибли.



Гр.8. Влияние различных доз резерпина, исследуемого соединения и индопана на температуру и поведение мышей.

1. Резерпин 2,5мг/кг +исследуемое соединение 50мг/кг.
2. Резерпин 2,5мг/кг +индопан 50мг/кг.
3. 0-гибель животных.

Таким образом, исходя из результатов, можно предполагать, что введение резерпина оказывает заметное влияние на моноаминовые системы (серотонин, норадреналин, дофамин), проявляя способность вызывать симптомы, схожие с депрессией. Это подтверждает моноаминовую теорию депрессии, согласно которой дефицит нейромедиаторов может быть связан с развитием депрессивных состояний и это подтверждает влияние на поведение мышей.

Как видно из эксперимента, после введения соединения изменялось поведение животных, появлялись симптомы депрессии, такие как снижение температуры, а также группировка животных и т.д. Это может свидетельствовать о том, что после введения исследуемого соединения ослабляется действие резерпина, которое вызывает глубокую депрессию у мышей, при этом температура сохраняется при третьем и четвертом измерении. Как видно из поведения мышей, животные восстанавливаются. Это говорит об антидепрессантном влиянии исследуемого соединения.

Но известный препарат индопан изменяет ситуацию. Инъекция индопана вызвала у мышей сильную гиперактивность, которая в итоге перешла в нейротоксические симптомы, такие как головокружение, судороги, и в конечном счете к смерти животных. Это указывает на возможную токсичность применяемых доз препарата.

Исходя из результатов исследования созданного нами соединения можно заключить, что оно оказывает влияние на серотониновую систему, которая, как известно, является важным механизмом воздействия антидепрессантов. Учитывая влияние на серотонин, можно предположить, что пиридо [1,2a] может оказывать антидепрессантное действие и после введения в организм, соединение способствует восстановлению температуры, что показывает, что оно может не только активировать моноаминовые системы, но и иметь контролируемые побочные эффекты без серьезных последствий (смерти).

Все эти выводы могут быть полезны для оценки воздействия исследуемого препарата на центральную нервную систему и может потенциально применяться в медицинской практике как новый антидепрессант.

Итак, исходя из результатов исследования созданного нами соединения, можно заключить, что оно оказывает шадящее влияние на серотониновую систему в качестве антидепрессанта и при соответствующих дозах может восстанавливать жизненно важные функции организма, активировать моноаминовые системы, противодействовать глубокой депрессии.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения.
0014, Ереван, пр. Азатутян 26.
E-mail: anna.js@mail.ru

А.С.Григорян

Влияние пиридо[1,2-а]пиримидина и роль ряда нейромедиаторов в изучении антидепрессивного эффекта *in vivo* у мышей

Применение пиридо[1,2-а]пиримидина вызывает активацию серотонинергических рецепторов, что проявляется депрессивными реакциями у подопытных животных, характеризующимися заторможенностью соматомоторных реакций. Однако в наших предварительных экспериментах было показано, что данное вещество не вызывает глубоких депрессивных реакций вплоть до летального исхода. Исходя из этого, для окончательного изучения нашего соединения были проведены следующие экспериментальные исследования, целью которых являлось выяснение воздействия этих соединений

на поведение животных, в частности на изменения их активности и возможное влияние на центральную нервную систему.

Ա.Ս. Գրիգորյան

Պիրիդո[1,2-а]պիրիմիդինի և մի շարք նեյրոմեդիատորների հակադեպրեսանտային ազդեցությունը մկների վրա *in vivo* պայմաններում

Պիրիդո[1,2-а]պիրիմիդինի կիրառումն առաջացնում է սերոտոնիններգիկ ընկալիչների ակտիվացում, որը դրսևորվում է փորձարկվող կենդանիների դեպրեսիվ ռեակցիաներով, որոնք բնորոշվում են սոմատոմոտոր ազդակների դանդաղեցմամբ: Սակայն մեր նախնական փորձարկումները ցույց տվեցին, որ մեր կողմից սինթեզված նյութը չի առաջացնում խոր դեպրեսիվ ռեակցիաներ մինչև մահացու էլք: Հիմնվելով այս փաստի վրա՝ մեր միացության վերջնական ուսումնասիրության համար իրականացվել են հետևյալ փորձարարական հետազոտությունները, որոնց նպատակն էր պարզել այդ միացությունների ազդեցությունը կենդանիների վարքագծի, մասնավորապես նրանց ակտիվության փոփոխությունների և կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա:

A.S. Grigoryan

The Influence of Pirido[1,2-a]Pyrimidine and the Role of a Number Neurotransmitters in Studying the Antidepressant Effect *in vivo in Mice*

The application of pyrido[1,2-a]pyrimidine induces activation of serotonergic receptors, which is manifested by depressive reactions in experimental animals, characterized by slowed somatomotor responses. However, our preliminary experiments showed that this substance does not cause severe depressive reactions up to a lethal outcome. Based on this, to finalize the study of our compound, the following experimental research was conducted, aimed at determining the effects of these compounds on animal behavior, particularly changes in their activity and potential influence on the central nervous system.

Литература

1. *Васенина Е.Е., Ганькина О.А.* Хронический стресс и астения. Лечебное дело. Т.1. 2023.ст. 29-36. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12950

2. *Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А.* Поведенческие экспериментальные модели депрессии. М. Актуальный обзор. 2017, с. 14–18.
3. *Григорян А.С.* Антимоноаминоксидазные свойства некоторых новых пиримидинов и пиридо (1,2) пиримидинов. Биологический журнал Армении, 2018, 70, № 4, 81–84.
4. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна. 2010. 850 с.
5. *Миронов А.Н.* Модель L-дофа индуцированной дискинезии. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., Часть 1. 2012. с. 231.
6. *Миронов А.Н.* Модель экстрапиримидных нарушений, вызванных резерпином. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., Часть 1. 2012. С. 222.
7. *Миронов А.Н.* Потенцирование эффектов фенамина. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., Часть 1. 2012. с. 226.
8. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012.
9. *Миронов А.Н.* Тест встряхивания головой, вызванного 5-окситриптофаном. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., Часть 1. 2012. С. 215.
10. *Ушакова В.М., Морозова А.Ю., Резник А.М., Костюк Г.П., Чехонин В.П.* Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему. Молекулярная биология. 2020. Т. 54. № 5. С. 725–749.
11. *Dong C., Shi H., Liu P. et al.* A critical overview of systematic reviews and meta-analyses of light therapy for non-seasonal depression. *Psychiatry Res.* 314:114686, 2022. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114686.
12. *Sieburg H.B. (1991).* Physiological studies in silico. In: *Complex systems 1990.* SFI Series «Studies in the Sciences of Complexity». 12, 321.