

## ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗИНОИНДОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦНС ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ И ГИПОКСИИ

В. Е. Новиков<sup>1</sup>, В. В. Дикманов<sup>1</sup>, В. В. Марышева<sup>2</sup>

Исследовано влияние нового производного триазиноиндола под шифром ВМ-606 на индивидуальное поведение крыс в “открытом поле” и “приподнятом крестообразном лабиринте” в обычных условиях и после воздействия гипоксии с гиперкапнией. Установлено, что соединение в дозе 50 мг/кг в условиях нормоксии снижает эмоциональную тревожность, ориентировочно-исследовательскую деятельность и коэффициент подвижности, а в условиях гипоксии уменьшает выраженность изменений поведенческих реакций животных. В опытах на мышах показано, что соединение потенцирует снотворный эффект гексенала. Предполагается, что исследуемое соединение обладает психоседативным и стресс-протекторным свойствами, что играет определенную роль в его антигипоксическом эффекте.

**Ключевые слова:** антигипоксанты; производные триазиноиндола; “открытое поле”; “приподнятый крестообразный лабиринт”; “гексеналовый сон”

### ВВЕДЕНИЕ

Повышение резистентности тканей организма к недостатку кислорода, что имеет место при состояниях гипоксии и ишемии, является актуальной медицинской проблемой, успешное решение которой позволит повысить эффективность фармакотерапии многих заболеваний человека. Не случайно поиску новых эффективных антигипоксантов и изучению их молекулярных механизмов действия посвящены научные труды многих исследователей [3, 5, 9, 10]. Соединения с антигипоксической активностью выявлены среди новых конденсированных производных индола. Так, в скрининговых исследованиях в ряду производных триазиноиндола выявлено соединение под лабораторным шифром ВМ-606, которое проявляло выраженную антигипоксическую активность на нескольких моделях острой гипоксии [1, 2, 4].

Известно, что среди широкого спектра возможных мишеней действия и механизмов формирования антигипоксического эффекта соединений в качестве одного из аспектов может рассматриваться их влияние на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) [3, 5, 6]. В соответствии с этим, а также учитывая полученные ранее данные об антигипоксической активности производных триазиноиндола [1], представлялось важным изучить их влияние на функцию ЦНС в обычных условиях и после воздействия острой гипоксии.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния производного триазиноиндола под шифром ВМ-606 на функциональное состояние ЦНС живот-

ных в тестах “открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт” и “гексеналовый сон” в обычных условиях и после воздействия острой гипоксии с гиперкапнией.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 64 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г и 16 лабораторных мышах-самцах массой 18–25 г. Исследуемое соединение 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индола под лабораторным шифром ВМ-606 вводили однократно внутривентрикулярно за 1 ч до эксперимента в дозе 50 мг/кг (эффективная доза при гипоксии) [1]. Влияние соединения на функцию ЦНС животных оценивали в условиях нормоксии (обычных условиях) и гипоксии с гиперкапнией.

Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) моделировали у крыс, помещая их в герметичные контейнеры емкостью 1 л. Животные находились в таких условиях до появления первых признаков острой гипоксии (беспокойное поведение, подергивание лап, попытка выбраться). После этого крыс извлекали и исследовали их поведенческие реакции.

Индивидуальное поведение животных изучали по методике свободного поведения в камере “открытое поле” [7, 8]. Крысу помещали в левый угол камеры и в течение 4 мин фиксировали элементы поведения (паттерны): П — перемещение (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); О — обнюхивание (принюхивание и повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальных и вертикальных плоскостях); ДнМ — движение на месте (переступание передними конечностями при опоре на задние); ВС — вертикальная стойка (стойка на задних лапах); СУ — стойка с упором (вертикальная стойка с упором передними конечностями на стенку камеры);

<sup>1</sup> Смоленская государственная медицинская академия МЗСР, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург.

Н — норка (заглядывание в круглое отверстие камеры); С — сидит на месте (состояние неподвижности); Деф — акт дефекации (общее количество болюсов); Гр — груминг (все разновидности этой реакции, главным образом, вылизывание и почесывание).

Рассчитывали объем паттернов (долю паттерна среди других с учетом длительности эксперимента). Все паттерны систематизировали, после чего выделили интегральные характеристики индивидуального поведения: эмоциональная реактивность — показатель неподвижного паттерна “сидит” ( $ЭР = С$ ); эмоциональная тревожность — сумма паттернов “движение на месте”, “вертикальная стойка” и “стойка с упором” ( $ЭТ = ДнМ + ВС + СУ$ ); ориентировочно-исследовательская деятельность — сумма активных паттернов “перемещение”, “обнюхивание” и “норка” ( $ОИД = П + О + Н$ ); коэффициент подвижности — отношение паттерна “перемещение” к эмоциональной реактивности ( $КП = П/ЭР$ ).

Поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте исследовали в установке, которая состоит из двух открытых и двух закрытых рукавов  $50 \times 10$  см, расположенных перпендикулярно друг к другу, высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта и регистрировали время пребывания в открытых и закрытых частях лабиринта, число выглядываний из закрытой части и свешиваний в открытом рукаве. Продолжительность теста составляла 5 мин [8].

Продолжительность гексеналового сна изучали на мышах при внутрибрюшинном введении гексенала в дозе 40 мг/кг через 30 мин после инъекции исследуемого соединения. Переход животного в боковое положение регистрировали как начало гексеналового сна, пробуждение — выход из бокового положения или появление болевой чувствительности даже при отсутствии у мышей способности двигаться. Скорость развития и время гексеналового сна регистрировали в минутах [5].

Статистическую обработку данных проводили параметрическим методом. Для оценки достоверности двух выборок применяли t-критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение действия соединения ВМ-606 по тесту “открытое поле” показало, что оно изменяет основные показатели поведения животных как в обычных условиях, так и после воздействия ОГсГк. Так, в условиях нормоксии введение вещества увеличивало объем паттерна “движение на месте” на 33 % и более чем в 4,6 раза объем паттерна “сидит”. Все остальные характеристики поведения, кроме груминга, испытуемое вещество снижало (см. табл. 1). Из представленных данных следует, что введение вещества значительно стимулировало “эмоциональную реактивность” животных (в 4,68 раза) по сравнению с интактной группой, снижало ориентировочно-исследовательскую деятельность на 68 % и коэффициент подвижности на 92 % (см. табл. 2). Данные результаты могут свидетельствовать о том, что испытуемое вещество оказывает угнетающее влияние на функцию ЦНС животных.

После воздействия острой гипоксии с гиперкапнией наблюдались следующие изменения поведения в контрольной группе животных. Достоверно уменьшалась доля паттернов “перемещение”, “обнюхивание”, “норка” на 57, 81, 61 % соответственно по сравнению с нормальными условиями. При этом показатель паттерна “сидит” возрастал на 287 %. Такие данные свидетельствуют о том, что гипоксия является мощным стрессорным фактором, который изменяет поведенческие реакции животных, повышая их эмоциональную реактивность и снижая эмоциональную тревожность, ориентировочно-исследовательскую деятельность и коэффициент подвижности (табл. 1, 2).

Применение ВМ-606 в условиях острой гипоксии повышало объем паттернов “движение на месте” и “стойка с упором” на 96 и 36 % по отношению к кон-

Таблица 1. Влияние ВМ-606 на поведение крыс по тесту “открытое поле” в обычных условиях и после воздействия гипоксии с гиперкапнией ( $n = 8$ )

| Паттерны поведения  | Нормоксия          |             |        | Гипоксия      |              |        |
|---------------------|--------------------|-------------|--------|---------------|--------------|--------|
|                     | Интактная гр. абс. | абс.        | %      | Контроль абс. | абс.         | %      |
| Перемещение         | 68,2 ± 3,8         | 25,1 ± 1,2* | 36,81  | 29,2 ± 2,6*   | 30,1 ± 2,3   | 103,08 |
| Обнюхивание         | 131,1 ± 7,5        | 38,4 ± 5,6* | 29,29  | 25,5 ± 5,6*   | 35,1 ± 3,6** | 137,64 |
| Норка               | 12,1 ± 3,5         | 3,6 ± 1,3*  | 29,75  | 4,7 ± 3,4*    | 5,5 ± 2,3    | 117,02 |
| Движение на месте   | 19,3 ± 2,6         | 25,6 ± 1,2* | 132,64 | 10,3 ± 2,1*   | 20,2 ± 3,2** | 196,11 |
| Вертикальная стойка | 18,1 ± 1,2         | 5,3 ± 0,6*  | 29,28  | 5,2 ± 1,3*    | 6,5 ± 1,2    | 125    |
| Стойка с упором     | 6,5 ± 1,4          | 1,2 ± 0,3*  | 18,46  | 1,1 ± 0,2*    | 1,5 ± 1,1    | 136,36 |
| Груминг             | 3,8 ± 0,5          | 3,5 ± 0,3   | 92,12  | 5,6 ± 1,3*    | 3,1 ± 1,2**  | 55,36  |
| Уровень дефекации   | 2,5 ± 0,5          | 1,1 ± 0,3*  | 44     | 3,6 ± 1,1     | 2,3 ± 1,2    | 63,89  |
| Сидит               | 10,5 ± 2,3         | 49,2 ± 2,3* | 468,57 | 30,2 ± 2,1*   | 55,5 ± 2,3** | 183,77 |

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–4: \* —  $p < 0,05$  по отношению к интактной группе; \*\* —  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе.  $n$  — количество животных в группе.

Таблица 2. Влияние ВМ-606 на интегральные показатели поведения крыс по тесту “открытое поле” в обычных условиях и после воздействия гипоксии с гиперкапнией ( $n = 8$ )

| Интегральные показатели поведения             | Нормоксия          |             |        | Гипоксия      |              |        |
|---|--------------------|-------------|--------|---------------|--------------|--------|
|   | Интактная гр. абс. | ВМ-606      |        | Контроль абс. | ВМ-606       |        |
|   |                    | абс.        | %      |               | абс.         | %      |
| Эмоциональная реактивность                    | 10,5 ± 2,3         | 49,2 ± 2,3* | 468,57 | 30,2 ± 2,1*   | 55,5 ± 2,3** | 183,77 |
| Эмоциональная тревожность                     | 43,9 ± 3,5         | 32,1 ± 0,8* | 73,12  | 16,6 ± 1,6*   | 28,2 ± 2,3** | 169,88 |
| Ориентировочно-исследовательская деятельность | 211,4 ± 5,5        | 67,1 ± 4,8* | 31,74  | 59,4 ± 4,5*   | 72,7 ± 3,1** | 122,39 |
| Коэффициент подвижности                       | 6,49 ± 1,1         | 0,51 ± 0,1* | 7,86   | 0,96 ± 0,3*   | 0,54 ± 0,1** | 56,25  |

трольной группе. Значительное место в поведении животных занимал паттерн “сидит”, показатели которого на 84 % выше контрольных. Несколько увеличился объем активных паттернов “обнюхивание”, “норка” и “вертикальная стойка”. На фоне введения исследуемого вещества в условиях гипоксии произошло увеличение ориентировочно-исследовательской деятельности, эмоциональной реактивности и эмоциональной тревожности соответственно на 22, 84 и 70 % (табл. 1, 2).

При сопоставлении интегральных показателей индивидуального поведения крыс в “открытом поле” обращает на себя внимание, что их изменения на фоне соединения ВМ-606 животным в обычных условиях соответствуют тем, которые развиваются у контрольных животных в условиях гипоксии и свидетельствуют об угнетении ЦНС. Однако после введения ВМ-606 эти изменения были менее выражены, чем после воздействия гипоксии. Предварительное введение соединения животным до воздействия гипоксии существенно снижало изменения эмоциональной реактивности, эмоциональной тревожности и ориентировочно-исследовательской деятельности по сравнению с контрольной группой, что может быть связано со стресс-протекторным действием соединения ВМ-606.

В тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” у крыс в условиях нормоксии на фоне ВМ-606 достоверно увеличивался показатель времени пребывания в открытой части лабиринта (на 10 %) и уменьшалось время пребывания в закрытых рукавах, что свидетельствует о снижении уровня эмоциональной тревожности и повышении ориентировочно-исследовательской активности.

После воздействия острой гипоксии с гиперкапнией крысы проявляли высокий уровень тревоги, что выражалось в значительном снижении времени нахождения в открытых рукавах лабиринта, числа выглядываний из закрытых частей, выходов в центр и свешиваний с краев лабиринта. На фоне ВМ-606 в условиях гипоксии увеличивалось время пребывания животных в открытой части лабиринта в 2 раза, однако другие показатели не отличались достоверно от контрольной группы животных (табл. 3).

Результаты исследования поведения животных в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” свидетельствуют о том, что ВМ-606 снижает эмоциональную тревожность в условиях нормоксии и уменьшает ее выраженность в условиях воздействия гипоксии.

Введение интактным мышам гексенала в дозе 40 мг/кг вызывало у них сон длительностью 19,2 мин, время засыпания составляло 2,3 мин. Предварительное введение соединения ВМ-606 увеличивало продолжительность гексеналового сна мышей в среднем в 1,5 раза и вызывало сокращение засыпания в 1,1 раза (табл. 4). Это значит, что соединение ВМ-606 усиливает снотворное действие гексенала.

Таким образом, на основании анализа результатов проведенного исследования можно заключить, что новое производное триазиноиндола под лабораторным шифром ВМ-606 изменяет поведение животных в обычных условиях как в тесте “открытое поле” (повышает эмоциональную реактивность, снижает эмоциональную тревожность, ориентировочно-исследовательскую деятельность, коэффициент подвижности), так и в тесте “приподнятый крестообразный лаби-

Таблица 3. Влияние ВМ-606 на поведение крыс в “приподнятом крестообразном лабиринте” в обычных условиях и после воздействия гипоксии с гиперкапнией ( $n = 8$ )

| Показатель       | Время в открытых рукавах |      | Время в закрытых рукавах |    | Число выглядываний | Число свешиваний |
|------------------|--------------------------|------|--------------------------|----|--------------------|------------------|
|                  | мин                      | %    | мин                      | %  |                    |                  |
| <i>Нормоксия</i> |                          |      |                          |    |                    |                  |
| Интактная гр.    | 1,33 ± 0,1               | 26,0 | 3,5 ± 0,1                | 70 | 10,2 ± 1,1         | 5,5 ± 0,9        |
| ВМ-606           | 1,83 ± 0,1*              | 36,6 | 3,1 ± 0,2*               | 62 | 8,3 ± 0,6*         | 4,8 ± 0,6        |
| <i>Гипоксия</i>  |                          |      |                          |    |                    |                  |
| Контроль         | 0,25 ± 0,1*              | 5,0  | 4,75 ± 0,2*              | 95 | 1,1 ± 0,1*         | 0,7 ± 0,1*       |
| ВМ-606           | 0,58 ± 0,1**             | 11,6 | 4,5 ± 0,3                | 90 | 1,1 ± 0,1          | 0,95 ± 0,1       |

Таблица 4. Влияние VM-606 на продолжительность гексеналового сна у мышей ( $n = 8$ )

| Показатель    | Время засыпания, мин | Время сна, мин |
|---------------|----------------------|----------------|
| Интактная гр. | 2,26 ± 0,35          | 19,23 ± 1,21   |
| VM-606        | 2,05 ± 0,12*         | 28,84 ± 1,46*  |

ринг” (увеличивает время пребывания в открытых отсеках лабиринта и снижает в закрытых), что может свидетельствовать о его психоседативном действии на ЦНС. В условиях острой гипоксии соединение снижает выраженность изменений поведенческих реакций, развивающихся у животных в ответ на воздействие стрессорного гипоксического фактора. Такое действие можно объяснить наличием у соединения стресс-протекторных свойств, что согласуется с его психоседативной активностью. Предположение о психоседативном действии исследуемого соединения подтверждено в тесте “гексеналовый сон”, в котором показано, что соединение VM-606 усиливает снотворный эффект гексенала.

## ВЫВОДЫ

1. Производное триазиноиндола под шифром VM-606 оказывает психоседативное действие в обычных условиях, что проявляется снижением эмоциональной тревожности, ориентировочно-исследовательской деятельности и коэффициента подвижности животных, усилением гексеналового сна.

2. В условиях гипоксии с гиперкапнией соединение проявляет стресс-протекторные свойства, снижая вы-

раженность изменений поведенческих реакций животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Дикманов, В. Е. Новиков, *Вестн. СГМА*, спецвыпуск, 30 – 31 (2010).
2. В. В. Дикманов, В. Е. Новиков, В. В. Марышева, П. Д. Шабанов, *Патогенез*, **9**(3), 30 (2011).
3. И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, *Молекулярная фармакология антигипоксантов*, Изд-во Н. Л., Санкт-Петербург (2004).
4. В. В. Марышева, П. А. Торкунов, П. Д. Шабанов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(4), 55 – 59 (2002).
5. В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, *Фармакология гипоксии*, Изд-во СГМА, Смоленск (2007).
6. В. Е. Новиков, Н. Ф. Петухова, О. С. Левченкова, *Фармация и общественное здоровье*, Екатеринбург (2011), сс. 5 – 7.
7. В. П. Пошивалов, *Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения*, Изд-во Наука, Ленинград (1986).
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриева (ред.), Изд-во Медицина, Москва (2005).
9. П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган, *Метаболические корректоры гипоксии*, А. Б. Белевитин (ред.), Изд-во Информ-Навигатор, Санкт-Петербург (2010).
10. A. J. Young, S. Johnson, D. C. Steffens, *CNS Spectr*, **12**(1), 62 – 68 (2007).

Поступила 06.02.12

## EFFECT OF A NEW TRIAZINOINDOLE DERIVATIVE ON THE FUNCTIONAL STATE OF CNS IN ANIMALS UNDER NORMOXIA AND HYPOXIA CONDITIONS

V. E. Novikov<sup>1</sup>, V. V. Dikmanov<sup>1</sup> and V. V. Marysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, Smolensk, 214019, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Military Medical Academy, ul. Akad. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russia

The influence of the new triazinoindole derivative encoded VM-606 on the individual behavior of rats in the open-field and elevated-plus-maze tests has been studied under normal conditions and after exposure to hypoxia with hypercapnia. It is established that VM-606 at a dose of 50 mg/kg under normoxia conditions reduces emotional anxiety, orientation-investigation activity, and mobility factor, while under hypoxic conditions this drug reduces the severity of behavioral changes in test animals. The experiments on mice showed that the compound studied potentiates the hypnotic effect of hexenal. It is suggested that VM-606 exhibits psychosedative and stress-protector properties, which play a certain role in its antihypoxic effect.

**Key words:** Antihypoxants, triazinoindole derivatives, open-field test, elevated plus maze test, hexenal-induced sleep