

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-8-12

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИМА 4-БЕНЗОИЛПИРИДИНА — ГИЖ-298 И ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ТРЕВОЖНОЕ И ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОЕ СОСТОЯНИЯ, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И. О. Гайдуков*, С. А. Литвинова, Т. А. Воронина, Н. А. Гладышева, А. В. Волкова¹

В настоящем исследовании в экспериментах на самцах белых беспородных мышей установлено, что новое производное оксима 4-бензоилпиридина — соединение ГИЖ-298, наряду с выявленными ранее выраженными противосудоржными эффектами, оказывает позитивное влияние на эмоциональное поведение, в частности, на тревогу, которая является одним из основных коморбидных расстройств у больных эпилепсией. Показано, что соединение ГИЖ-298 (40 мг/кг), вальпроевая кислота (150 мг/кг) и мексидол (150 мг/кг) при однократном и курсовом (7 дней) введении (внутрибрюшинно) обладают выраженным анксиолитическим действием в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт”, достоверно увеличивая время нахождения животных в открытых рукавах лабиринта и число заходов в них. При этом анксиолитический эффект вальпроевой кислоты, но не ГИЖ-298 и мексидола, сопровождается седативным действием. Показано, что ГИЖ-298 не нарушает когнитивные функции в тесте “Оценка пространственной рабочей памяти в Y-образном лабиринте” и не оказывает антидепрессивного эффекта в тестах “Вынужденное плавание по Порсолту” и “Подвешивание за хвост”. Уникальное сочетание у соединения ГИЖ-298 противосудорожных и анксиолитических свойств определяется его влиянием на сенсомоторную кору и гипоталамус, которые участвуют как в проявлении судорожной активности, так и в регуляции эмоционального поведения, в том числе, тревожности.

Ключевые слова: оксим 4-бензоилпиридина ГИЖ-298; вальпроевая кислота; мексидол; эпилепсия; анксиолитический эффект; пространственная рабочая память; депрессивноподобное поведение.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия, независимо от этиологии (наследственная, приобретенная), часто сопровождается психическими и когнитивными расстройствами: депрессией, тревогой, агрессией, психозами, нарушениями памяти, слабоумием, изменением личности и др. [4, 11], и эти коморбидные заболевания оказывают влияние на качество жизни больных иногда даже более существенное, чем сами судороги. Особенно часто психические и когнитивные нарушения возникают при эпилепсии у детей, в том числе с высоким риском суицида у подростков [9]. У больных эпилепсией наблюдаются различные типы тревожных и депрессивных состояний, и для их лечения используется традиционная терапия анксиолитиками и антидепрессантами. Большинство применяемых в настоящее время противоэпилептических лекарственных средств (ЛС) не оказывают существенного влияния на тревожное состояние у больных эпилепсией, а некоторые, например, зонисамид, усиливают его и вызывают психотические эпизоды [10]. Только у двух современных ЛС — прегабалина и вальпроевой кислоты (ВК) — выявлен анксиолитиче-

ский эффект при лечении пациентов с генерализованным тревожным расстройством [11, 14] и в плацебо-контролируемом исследовании на добровольцах в тесте оценки тревожности при компьютерной игре [6]. Психические и когнитивные нарушения часто наблюдаются при эпилептическом статусе, который определяется как ключевой фактор, способствующий развитию этих дефицитов [6].

В ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” было синтезировано и изучено оригинальное производное оксима 4-бензоилпиридина — соединение ГИЖ-298, которое проявило активность на различных моделях генерализованной и очаговой эпилепсии, эпилептического статуса и не уступало по активности и эффективности ВК [2, 3, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния соединения ГИЖ-298 в сравнении с ВК на тревожное и депрессивноподобное состояния и когнитивные функции в эксперименте на мышах.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на самцах белых беспородных мышей массой 20 – 26 г, которые были получены из филиала “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Животные содержались в условиях лабораторного вивария при 12-часовом

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

* e-mail: gaidukov01@rambler.ru

световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму в соответствии с ГОСТ 33216-2014 и 33215-2014. Организация и проведение экспериментальных работ осуществлялись в соответствии с нормативами международных рекомендаций (Директива 2010/63 EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” (Протокол № 1 комиссии по биомедицинской этике от 21 января 2021 г.).

В исследовании использовали оригинальное соединение ГИЖ-298 (O-(2-морфолиноэтил)оксим 4-бензоилпиридина оксалат) и ЛС сравнения – ВК (Sigma Aldrich), амитриптилин (Sigma Aldrich) и мексидол (фирма “Вектор-Фарм”). Мышей делили на группы по 10 животных в каждой. Вещества или физиологический раствор (контроль) вводили внутрибрюшинно (в/б) однократно или курсом (ежедневно 7 или 14 дней), в последний раз за 30 мин до начала эксперимента.

Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) использовали для изучения анксиолитического действия веществ [1]. Установка ПКЛ состояла из крестообразно расходящихся от центральной площадки ($5 \times 5 \times 5$ см) под прямым углом 4 рукавов ($5 \times 5 \times 30$ см): двух противоположных, открытых рукавов (без стенок) и двух закрытых, темных; ПКЛ приподнят на 30 см от пола. Непосредственно перед началом эксперимента животных выдерживали (5 мин) в темных клетках. Затем животное помещали в ПКЛ на центральную площадку, головой к открытому рукаву и в течение 5 мин регистрировали время пребывания животных в открытых рукавах, закрытых рукавах и на центральной площадке, количество заходов в открытые и закрытые рукава и латентный период выхода из центральной площадки. Анксиолитический эффект вещества оценивали по увеличению числа заходов в светлые рукава и времени нахождения в них, без увеличения общего числа заходов. По общему числу заходов в открытые и закрытые рукава оценивали общую двигательную активность. Соединение ГИЖ-298 (20 и 40 мг/кг, в/б) и ВК (150 мг/кг, в/б) вводили мышам ежедневно в течение 7 дней.

Тест “Вынужденное плавание по Порсолту” (ВПП) и тест “Подвешивание за хвост” (ПЗХ) использовали для оценки депрессивноподобного поведения. В **тесте ВПП** [12] установка состояла из 5 пластиковых цилиндров высотой 30 см и диаметром 10 см (ООО “НПК Открытая наука”, Россия), которые заполняли водой температурой 25 ± 1 °С до отметки 20 см. Смена воды осуществлялась после каждой группы животных. Мышь помещали в цилиндр на 6 мин и регистрировали время плавания и время иммобилизации (движения хвостом или ограниченные движения конечностями для поддержания головы над поверхно-

стью воды). В **тесте ПЗХ** мышь подвешивали за середину хвоста при помощи лейкопластыря на перекладину, находящуюся на высоте 50 см над поверхностью стола, и в течение 5 мин фиксировали суммарное время эпизодов иммобилизации (полная неподвижность мыши). Показателем депрессивноподобного поведения в обоих тестах является сумма эпизодов иммобилизации животного, а критерием антидепрессивной активности вещества — уменьшение суммарной длительности иммобилизации. ГИЖ-298 (20 и 40 мг/кг) и амитриптилин (10 мг/кг) вводили в/б в течение 14 дней.

Тест Y-образного лабиринта использовали для изучения влияния веществ на пространственную рабочую память. Y-образный лабиринт (ООО “НПК Открытая наука”) представляет собой три соединенных под углом 120° непрозрачных рукава, обозначаемых как А, В, С. Тест выполняли в соответствии с протоколом Стэнфордского университета [7]. Поведение мышей в Y-образном лабиринте обусловлено врожденным любопытством грызунов исследовать ранее не посещенные области. Животное с хорошей рабочей памятью помнит рукава лабиринта, которые оно посещало ранее, и переходит в другие рукава. Высокий процент последовательных правильных чередований рукавов (АВС, ВСА и т.д.) оценивается как хорошая кратковременная память. Наоборот, пребывание мыши в ранее посещенном рукаве (ААВ, ВВС и т.д.) без правильного последовательного чередования оценивается как нарушение рабочей памяти. Животное помещали в рукав А и в течение 5 мин регистрировали число правильных чередований и общее число заходов в рукава. ГИЖ-298 вводили в/б однократно (60 мг/кг) и в течение 14 дней (20 и 40 мг/кг). ВК (100 мг/кг/в/б) вводили однократно.

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Excel 2016 и Stat Pluse 2008 (Analyst Soft Inc.) с использованием критериев Краскела – Уоллиса и Ньюмена – Кейлса. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Изучение анксиолитического действия соединения ГИЖ-298, вальпроевой кислоты и мексидола при курсовом применении (7 дней) в тесте ПКЛ

В ходе статистической обработки подтверждено достоверное влияние внутригруппового фактора (критерий Краскела — Уоллиса, $p < 0,05$). Установлено, что контрольные животные большую часть времени проводили в закрытых рукавах и совершали малое число заходов в открытые рукава (табл. 1). По сравнению с контролем, ГИЖ-298 в дозе 40 мг/кг (7 дней) достоверно увеличивал число заходов в открытые рукава (в 2 раза) и время, проведенное в открытых рука-

вах (в 2,6 раза), что свидетельствует о его выраженном анксиолитическом эффекте. При введении ГИЖ-298 в дозе 20 мг/кг наблюдалась тенденция к увеличению этих показателей. ГИЖ-298 в дозах 20 и 40 мг/кг не изменял по сравнению с контролем латентное время выхода из центральной площадки и время нахождения на ней, а также общее число переходов в открытые и закрытые рукава ПКЛ, что свидетельствует об отсутствии у него общего угнетающего действия (табл. 1).

ВК в дозе 150 мг/кг (7 дней), по сравнению с контролем, достоверно увеличивала время, проведенное в открытых рукавах (в 4,5 раза), что свидетельствует об анксиолитическом эффекте, но уменьшала (в 2,3 раза) число заходов в них. Наряду с этим, под влиянием ВК наблюдалось существенное увеличение латентного периода выхода из центральной площадки (в 18 раз) и снижение общего числа переходов в открытые и закрытые рукава ПКЛ (в 3,4 раза) (табл. 1), что отражает наличие у ВК выраженного седативного действия.

Мексидол в дозе 150 мг/кг (7 дней) достоверно увеличивал число заходов в открытые рукава (в 1,9 раза) и время, проведенное в открытых рукавах (в 2,7 раза), и уменьшал время, проведенное в закрытых рукавах (в 1,5 раза), что свидетельствует о его анксиолитическом эффекте. Вместе с тем, мексидол не оказывал седативного эффекта по показателям общего числа переходов и латентному времени (табл. 1).

Таким образом, соединение ГИЖ-298, ВК и мексидол обладают отчетливым анксиолитическим эффектом в тесте ПКЛ. При этом анксиолитический эффект ВК, но не ГИЖ-298 и мексидола, сопровождается седативным действием.

2. Изучение влияния соединения ГИЖ-298 и амитриптилина на депрессивноподобное поведение в тестах ВПП и ПЗХ

В ходе статистической обработки подтверждено достоверное влияние внутригруппового фактора (критерий Краскела — Уоллиса, $p < 0,05$). Установлено, что в тесте ВПП время иммобилизации у контрольных животных составляет 125,8 с за 6 мин наблюдения (табл. 2). Соединение ГИЖ-298 в дозах 20 и 40 мг/кг

(курс 14 дней) не вызывало достоверного изменения времени иммобилизации, по сравнению с контролем, что свидетельствует об отсутствии у него антидепрессивного эффекта. Амитриптилин (10 мг/кг, курс 14 дней) вызывал достоверное уменьшение времени иммобилизации мышей (табл. 2).

В тесте ПЗХ время иммобилизации у контрольных животных составило 128,4 с за 6 мин наблюдения (табл. 2). Соединение ГИЖ-298 в дозах 20 и 40 мг/кг (курс 14 дней) не вызывало достоверного изменения времени иммобилизации, по сравнению с контролем, тогда как амитриптилин (10 мг/кг, курс 14 дней) вызывал достоверное уменьшение времени иммобилизации мышей (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у соединения ГИЖ-298 антидепрессивной активности в тестах ВПП и ПЗХ, в противоположность амитриптилину, оказывающему выраженное антидепрессивное действие.

3. Изучение влияния ГИЖ-298 и вальпроевой кислоты на кратковременную пространственную память в тесте Y-образного лабиринта

Установлено, что у контрольных мышей процент правильного чередования рукавов (критерий, отражающий функцию кратковременной памяти) составил 55 % за 14,8 посещений (табл. 3). ГИЖ-298 (60 мг/кг, однократно и 20 и 40 мг/кг, курс 14 дней) и ВК (100 мг/кг, однократно) не нарушали исследовательское поведение животных и правильность чередования рукавов лабиринта. Процент правильных чередований рукавов достоверно не отличался от значений контрольной группы (табл. 3). Достоверное межгрупповое различие отсутствовало (критерий Краскелла — Уоллиса).

Таким образом, ГИЖ-298 (60 мг/кг) при однократном и курсовом применении (20 и 40 мг/кг), так же как и ВК (100 мг/кг, однократно), не нарушает пространственную кратковременную память у мышей в тесте Y-образного лабиринта.

Таким образом, установлено, что, наряду с выявленными ранее выраженными противосудорожными

Таблица 1. Анксиолитическое действие соединения ГИЖ-298, вальпроевой кислоты и мексидола в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт”

Группы, доза	ЛП, с	Время на центральной площадке, с	Число заходов в закрытые рукава, а.е.	Время в закрытых рукавах, с	Число заходов в открытые рукава, а.е.	Время в открытых рукавах, с	Общее число переходов, а.е.
Контроль, физиологический раствор	1,4 ± 0,6	80,2 ± 12,4	18,3 ± 1,7	187,4 ± 7,4	5,6 ± 1,3	31,0 ± 9,4	23,9 ± 2,6
ГИЖ-298, 20 мг/кг	1,6 ± 0,6	96,1 ± 5,2	15,0 ± 1,1	156,8 ± 9,0	7,0 ± 0,8	45,5 ± 5,2	22,0 ± 1,7
ГИЖ-298, 40 мг/кг	3,3 ± 0,9	87,4 ± 7,7	17,0 ± 1,6	137,2 ± 14,5*	11,1 ± 1,3**	81,0 ± 9,8**	26,9 ± 3,0
ВК, 150 мг/кг	25,0 ± 4,6**	36,4 ± 13,0**	4,6 ± 1,3	91,4 ± 15,5*	2,4 ± 0,5	150,7 ± 30,4**	7,0 ± 1,3*
Мексидол, 150 мг/кг	1,8 ± 0,7	89,2 ± 11,5	11,3 ± 2,1	126,8 ± 11,7*	10,6 ± 1,2*	84,1 ± 7,2**	19,4 ± 1,8

Примечание: ЛП — латентное время выхода с центральной площадки. Достоверность по сравнению с группой контроля: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (критерий Ньюмена — Кейлса). ВК — вальпроевая кислота.

эффектами [2, 3, 8] соединения ГИЖ-298, оно оказывает позитивное влияние на эмоциональное поведение, в частности, на тревогу, которая является одним из основных коморбидных расстройств у больных эпилепсией. Кроме того, показано, что ГИЖ-298 не нарушает когнитивные функции, что важно потому, что при эпилепсии и приеме противоэпилептических ЛС они часто ухудшаются. Выявленный нами анксиолитический эффект ВК (ингибитора ГАМК-трансаминазы) подтверждается и другими авторами на различных экспериментальных моделях тревожных состояний, в том числе и в тесте ПКЛ [5].

Развитие коморбидных психических и когнитивных нарушений у больных эпилепсией зависит от многих причин: расположения в мозге эпилептического очага, типа противоэпилептических ЛС и продолжительности их применения [11]. Специфичность и выраженность эмоционально-поведенческих и когнитивных нарушений при эпилепсии, так же как и судорожных проявлений, прежде всего, определяется структурами мозга, которые поражаются при эпилепсии [11, 13]. У многих больных фокальной эпилепсией очаги Эпи-активности располагаются в моторной коре и лимбической системе, т.е. в тех же самых областях мозга, которые ответственны за эмоциональное поведение, и активация нейронных цепей лимбического круга, включающего миндалину, гиппокамп и гипоталамус, не только генерирует судорожную активность, но и играет ключевую роль в нейробиологии тревоги [11, 13]. Особое место среди структур лимбической системы принадлежит гипоталамусу, который обеспечивает не только постоянство внутренней среды (гомеостаз и обменные процессы и др.), но и участвует в осуществлении эмоциональных реакций, имея связи практически со всеми отделами ЦНС, включая гипофиз, кору, гиппокамп, миндалину [13]. В перивентрикулярных ядрах гипоталамуса находится центр наказаний, раздражение которого провоцирует страх, неудовольствие, вы-

зывает сильную боль и активную реакцию избегания, а в латеральных отделах — центр ярости (гнева), раздражение которого провоцирует сильнейший стресс и агрессию; в гипоталамусе находится также основной центр удовольствий (награды). Среди типов эпилептических состояний особо выделена гипоталамическая (геластическая) эпилепсия, которая часто переходит в генерализованную эпилептическую энцефалопатию с тяжелыми Эпи-приступами и расстройствами эмоциональной и когнитивной сферы.

В исследованиях, выполненных нами ранее [2, 3, 8], показано, что на стадии формирования Эпи-системы структурными мишенями действия соединения ГИЖ-298 являются Эпи-очаги в гипоталамусе и ипсилатеральной сенсомоторной коре, а на стадии стабилизации Эпи-системы эффект соединения направлен на доминирующие очаги Эпи-активности в гипоталамусе и контрлатеральной сенсомоторной коре. Таким образом, ГИЖ-298 оказывает влияние на структуры мозга, играющие ключевую роль как в развитии судорожных припадков, так и в изменении эмоционального поведения.

Можно полагать, что уникальное сочетание у соединения ГИЖ-298 противосудорожных и анксиолитических свойств определяется его влиянием на сенсомоторную кору, которая является основным исполнительным органом произвольных движений, и на гипоталамус, который участвует не только в проявлении судорожной активности, но и в регуляции эмоционального поведения, в том числе тревожности.

ВЫВОДЫ

1. Производное оксима 4-бензоилпиридина ГИЖ-298 (40 мг/кг), так же как вальпроевая кислота (150 мг/кг) и мексидол (150 мг/кг), при курсовом введении (7 дней) обладают отчетливым анксиолитическим эффектом в тесте приподнятого крестообразного

Таблица 2. Изучение антидепрессивных свойств ГИЖ-298 и амитриптилина у мышей в тестах “Вынужденное плавание по Порсолту” и “Подвешивание за хвост”

Группа животных	Доза, мг/кг, 14 дней	Время иммобилизации, с
Тест “Вынужденное плавание по Порсолту”		
Контроль	-	125,8 ± 19,7
ГИЖ-298	20	101,9 ± 20,8
ГИЖ-298	40	146,3 ± 11,8
Амитриптилин	10	10,4 ± 4,6*
Тест “Подвешивание за хвост”		
Контроль	-	128,4 ± 2,8
ГИЖ-298	20	132,9 ± 6,0
ГИЖ-298	40	119 ± 6,6
Амитриптилин	10	41,7 ± 6,2*

* Достоверность отличий от группы контроля, при $p < 0,05$ (критерий Ньюмена – Кейлса).

Таблица 3. Влияние ГИЖ-298 и вальпроевой кислоты на кратковременную пространственную память в тесте Y-образного лабиринта

Группы животных, доза	Правильные чередования, %	Количество входов в рукава, а.е.
Контроль, физиологический раствор, однократно	55,0 ± 2,9	14,8 ± 3,8
ГИЖ-298, 60 мг/кг, однократно	46,6 ± 6,3	17,2 ± 2,7
Вальпроевая кислота, 100 мг/к, однократно	50,6 ± 6,1	24,2 ± 2,6
Контроль, физиологический раствор, курс 14 дней	46,05 ± 6,92	9,20 ± 1,40
ГИЖ-298, 20 мг/кг, курс 14 дней	48,51 ± 6,09	9,27 ± 1,22
ГИЖ-298, 40 мг/кг, курс 14 дней	47,2 ± 10,6	8,9 ± 1,5

лабиринта; анксиолитический эффект вальпроевой кислоты, но не ГИЖ-298 и мексидола, сопровождается седативным действием.

2. Соединение ГИЖ-298 (20 и 40 мг/кг, курс 14 дней) не оказывает влияния на депрессивноподобное состояние у мышей в тестах “Вынужденное плавание по Порсолту” и “Подвешивание за хвост”.

3. ГИЖ-298 (60 мг/кг) при однократном и курсовом применении (20 и 40 мг/кг) и вальпроевая кислота (100 мг/кг, однократно) не нарушают пространственную кратковременную память у мышей в тесте Y-образного лабиринта.

Работа поддержана Государственной программой (проект № 122020100281-9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, М. А. Яркова и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Ч. 1, Гл. 16, Гриф и К, Москва (2012).
2. И. О. Гайдуков, С. А. Литвинова, Т. А. Воронина и др., *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 9(2), 57 – 66 (2017); doi: 10.17749 / 2077-8333.2017.9.2.057-066.
3. А. Д. Дурнев, Т. А. Воронина, С. А. Литвинова, Л. Н. Неробкова, И. О. Гайдуков, Т. А. Гудашева, Л. А. Жмуренко, Г. В. Мокров, Патент РФ № 2643091 (2018).
4. В. А. Карлов, *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин (второе издание)*, Издательский дом “БИНОМ”, Москва (2019).
5. R. Corbett, S. Fielding, M. Cornfeldt, et al., *Psychopharmacol.*, **104**, 312 – 316 (1991).
6. L. D Cowan, *Dev. Disabil. Res. Rev.*, **8**, 171 – 181 (2002).
7. R. d’Isa, G. Comi, L. Leocani, *Sci. Rep.*, **11**, 21177 (2021); doi: 10.1038 / s41598-021-00402-7.
8. I. O. Gaydukov, T. A. Voronina, S. A. Litvinova, et al., *Med. Chem. Res.*, **29**(4), 783 – 792 (2020); doi: 10.1007 / s00044-020-02523-6.
9. A. Mazarati, P. Siddarth, R. A. Baldwin, et al., *Brain*, **131**, 2071 – 2083 (2008); doi: 10.1093 / brain / awn117.
10. T. Miyamoto, M. Kohsaka, T. Koyama, *Seizure*, **9**(1), 65 – 70 (2000); doi: 10.1053 / seiz.1999.0368.
11. M. Mula, *Epilepsia*, **54**(Suppl. 1), 13 – 18 (2013); doi: 10.1111 / epi.12101.
12. R. D. Porsolt, M. Le Pichon, M. Jalfre, *Nature*, **266**, 730 – 732 (1977); doi: 10.1038 / 266730a0.
13. M. A. Rogawski, W. Loscher, *Nat. Med.*, **10**, 685 – 692 (2004); doi: 10.1038 / nm1074.
14. S. Vayisoglu, *Psychiatry and Clin. Psychopharmacol.*, **27**(Issue 2), 202 – 204 (2017); doi: 10.1080 / 24750573.2017.1317382.

Поступила 26.04.22

EFFECTS OF NEW 4-BENZOYLPIRIDINE OXIME DERIVATIVE (COMPOUND GIZH-298) AND VALPROIC ACID ON ANXIETY SYMPTOMS, DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOR AND COGNITIVE FUNCTIONS IN EXPERIMENT

I. O. Gaidukov^{1,*}, S. A. Litvinova¹, T. A. Voronina¹, N. A. Gladysheva¹, and A. V. Volkova¹

¹ Research Zakusov Institute of Pharmacology, Baltiyskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

* e-mail: gaidukov01@rambler.ru

Experiments on male white outbred mice showed that a new 4-benzoylpyridine oxime derivative (compound GIZH-298) produced, along with previously revealed pronounced anticonvulsant action, a positive effect on the emotional behavior – in particular, on the anxiety which is one of the major comorbid disorders in patients with epilepsy. It has been established that GIZH-298 (40 mg/kg), valproic acid (VA, 150 mg/kg) and mexidol (150 mg/kg) upon both single and course (7 days) intraperitoneal administration produce a pronounced anxiolytic effect in the elevated plus maze test on mice, significantly increasing the number of visits and the time spent by animals in open arms of the maze. At the same time, the anxiolytic effect of VA, but not GIZH-298 and mexidol, was accompanied by a sedative action. It was found that GIZH-298 did not impair cognitive function in the test for “spatial working memory in Y-shaped maze” and did not have antidepressant effects in the “Porsolt’s forced swim” and “tail suspension” tests. The unique combination of anticonvulsant and anxiolytic properties in GIZH-298 is determined by its effect on the sensorimotor cortex and hypothalamus, which are involved both in the manifestation of convulsive activity and in the regulation of emotional behavior, including anxiety.

Keywords: 4-benzoylpyridine oxime; GIZH-298; valproic acid; mexidol; epilepsy; anxiolytic effect; spatial working memory; depressive-like behavior.