

## АНКСИОСЕДАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ГЕТЕРИЛ(АРИЛ)СОДЕРЖАЩИХ ГЕКСАГИДРОБЕНЗОФУРАНОНОВ

И. Н. Тюренков<sup>1</sup>, В. В. Багметова<sup>1</sup>, О. В. Иванова<sup>1</sup>, В. М. Берестовицкая<sup>2</sup>,  
О. С. Васильева<sup>2</sup>, Е. С. Остроглядов<sup>2</sup>

Исследованы анксиоседативные свойства соединений ряда 2-гидроксиимино-3-(индол-3-ил)[арил]-4-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидробензофуранонов в тестах “открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт” и “конфликтная ситуация” по Vogel. Установлено, что все изученные вещества проявляют седативное действие, независимо от характера заместителей, однако, анксиолитический эффект определяется присутствием индольного радикала в третьем положении молекулы гексагидробензофурана.

**Ключевые слова:** гетерил(арил)содержащие производные гексагидробензофурана, анксиолитические свойства, седативные свойства

### ВВЕДЕНИЕ

Бензофурановый цикл входит в состав молекул многих природных соединений и синтетических лекарственных средств [4]. Например, системы, содержащие бензофурановое кольцо, являются структурными компонентами сесквитерпеноидов лигуларона и изолигуларона [3]. Модифицированное кольцо бензофурана присутствует в составе молекул противогрибкового антибиотика гризеофульвина, нейролептика дроперидола, антиаритмического средства амиодарона и многих других [5]. Среди соединений бензофуранового ряда известны также вещества, обладающие антидепрессантным, анксиолитическим, антипсихотическим действием, ноотропными свойствами [8, 10]. В нейрохимических исследованиях показана их способность изменять холинергическую, адренергическую нейротрансдукцию, угнетать моноаминоксидазу, взаимодействовать с гистаминовыми и серотониновыми рецепторами [6, 9, 12, 13]. В настоящее время проходят клинические испытания вилазодон — селективный агонист 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов и одновременно ингибитор обратного захвата серотонина, являющийся производным бензофурана. Изучена его терапевтическая эффективность при лечении депрессивных состояний [14, 15]. Не менее важную группу гетероциклических соединений представляют и вещества, в структуре которых присутствуют индольные фармакофоры, так как к ним относятся антидепрессант индопан, антигистаминное средство диазолин, β-адреноблокатор бопиндолол и другие.

Таким образом, можно считать, что поиск веществ с нейropsychотропным действием в ряду индол(арил)-производных бензофурана является перспективным направлением исследований. Этому и посвящена данная работа. Нами изучены анксиоседативные свойства гетерил- и фенилсодержащих оксимов гексагидробензофуранонов, а именно — соединений ряда 2-гидроксиимино-3-(индол-3-ил)[арил]-4-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидробензофуранов (I – VIII) (табл. 1).

Индолсодержащие оксимы гексагидробензофуранонов (I – V) получены по описанной нами ранее методике [1], а вещества (VI – VIII) — по литературной прописи [11].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

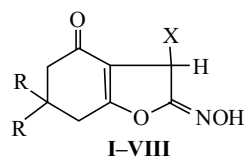
Анксиоседативные свойства веществ (I – VIII) изучены с использованием стандартных тестов “открытое поле” (ОП) [7], “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) [2], а также модели “методика конфликтной ситуации” (вариант Vogel), основанной на столкновении оборонительного и пищевого рефлексов [2]. Исследование выполнено на крысах самцах линии Вистар массой 200 – 220 г. Животные были получены из ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово” РАМН (Ленинградская область). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. “Об утверждении правил лабораторной практики” (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Исследуемые вещества вводили в дозах, составляющих 1/10 от молекулярной массы: вещество (I) — 34 мг/кг, (II) — 41 мг/кг, (III) — 30 мг/кг, (IV) — 31 мг/кг, (V) — 39 мг/кг, (VI) — 24 мг/кг, (VII) —

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов; 1; e-mail: vlgmed@avtlg.ru

<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Таблица 1. Структуры и молекулярные массы индолил(арил)содержащих оксимов гексагидробензофуранонов



№	R	X	Молекулярная масса, г/моль	№	R	X	Молекулярная масса, г/моль
I	CH <sub>3</sub>		338	V	H		386
II	CH <sub>3</sub>		414	VI	H		243
III	H		296	VII	H		257
IV	H		310	VIII	H		277,5

26 мг/кг и (VIII) — 28 мг/кг. Введение осуществляли в желудок, вещества растворяли в 2 % крахмальной слизи, приготовление растворов проводили непосредственно перед опытом. Все вещества вводили однократно за 60 мин до выполнения тестов. Контрольная группа животных получала раствор крахмальной слизи в эквивалентном объеме. Результаты статистически обрабатывали с помощью рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Данна для множественных сравнений, критерия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат.

В тесте “открытое поле” оценивали спонтанную двигательную активность (ДА) животных по числу пересеченных квадратов; суммарную ориентировочно-исследовательскую активность (ОИА) по сумме стоек и заглядываний в отверстия. Число посещений центральной ярко освещенной зоны (аверсивной для норных грызунов), свободных стоек, болюсов и актов груминга трактовали как показатели уровня тревожности животного.

Анксиолитический эффект веществ в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” оценивали по изменению времени пребывания животных на центральной площадке, в открытых (ОР) и закрытых (ЗР) рукавах, количеству стоек в ЗР и ОР, числу свешиваний с ОР и количеству заходов в центральную зону. Регистрацию показателей в тесте конфликтной ситуации в модификации Vogel (латентный период, ЛП – первого взятия и количество наказуемых взятий воды из поилки) проводили после 48-часовой водной депривации животных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте “открытое поле” под влиянием оксимов гексагидробензофуранонов, содержащих индольные (I, II, IV, V) и п-хлорфенильный (VII) заместители, у животных снижались ДА и суммарный показатель ОИА, что, вероятно, связано с проявлением седативных свойств у исследуемых веществ (табл. 2). При этом, снижение исследовательской активности у крыс под влиянием веществ (I, II, V) отражалось преимущественно на показателе осторожности и тревоги (число пристеночных вертикальных стоек), что свидетельствует о подавлении у животных эмоционального реагирования на новизну обстановки и может быть проявлением седативного и анксиолитического действия исследуемых веществ. При введении веществ (IV, VII) у животных в испытуемых группах снижались показатели суммарной ориентировочно-исследовательской активности (количество пристеночных вертикальных стоек и заглядываний в отверстия), что является следствием их седативного действия. У животных на фоне введения гексагидробензофуранов (I–VIII) статистически значимо по сравнению с контрольной группой снижалось количество пересеченных квадратов. При этом вещества (VI, VIII) в меньшей степени влияли на данный показатель по сравнению с остальными соединениями исследуемого ряда. Вещество (III) существенно не влияло на характер поведения животных в открытом поле по сравнению с контрольной группой.

В тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” животные, получавшие соединения (I, III, V), достоверно больше времени проводили в ОР по сравнению

Таблица 2. Влияние гетерил(арил)содержащих гексагидробензофуранонон на психоэмоциональное состояние животных (M ± m)

Показатели	Контроль	Соединение I	Соединение II	Соединение III	Соединение IV	Соединение V	Соединение VI	Соединение VII	Соединение VIII	
Влияние исследуемых соединений на поведение животных в тесте "открытое поле"										
Двигательная активность	46,7 ± 3,54	26,5 ± 1,6**	27,1 ± 1,86**	49,3 ± 4,2	12,86 ± 2,76**	38 ± 2,4*	24,57 ± 3,28**	9,43 ± 3,12**	27,14 ± 5,3**	
Количество заглядываний в отверстия	2,4 ± 0,41	1,4 ± 0,56	4,1 ± 0,23**	1,6 ± 0,72	0,86 ± 0,34*	2,6 ± 0,27	1,57 ± 0,61	1 ± 0,31*	2 ± 0,53	
Количество свободных стоек	0	0	0,4 ± 0,16	0	0	0	0	0,14 ± 0,14	0,29 ± 0,18	
Количество пристеночных стоек	13 ± 0,94	6,5 ± 0,78**	7,2 ± 0,76**	11,1 ± 0,74	4,7 ± 1,6**	9 ± 0,73**	10,71 ± 2,33	3,14 ± 1,16**	8,14 ± 1,9	
Сумма показателей ОИА	15,4 ± 0,96	7,9 ± 0,89**	11,7 ± 0,79**	12,7 ± 0,73*	5,57 ± 1,85**	11,6 ± 0,7**	12,29 ± 2,44	4,29 ± 1,19**	10,43 ± 1,94	
Количество заходов в центр	0,29 ± 0,18	0	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,17	0,29 ± 0,18	0,3 ± 0,15	0,14 ± 0,14	0,29 ± 0,18	0,43 ± 0,2	
Количество актов кратковременного груминга	1,5 ± 0,37	1,4 ± 0,31	0,9 ± 0,23	1,3 ± 0,26	1,71 ± 0,64	1,6 ± 0,31	1,57 ± 0,48	1,29 ± 0,52	2,86 ± 1,06	
Количество фекальных боллусов	0,3 ± 0,18	0,5 ± 0,17	0,5 ± 0,17	0,5 ± 0,17	1,57 ± 0,43*	0,6 ± 0,16	0,29 ± 0,18	3 ± 0,38**	2,43 ± 0,53**	
Влияние исследуемых соединений на поведение животных в тесте "приподнятый крестообразный лабиринт"										
Время в ОР, с	35,2 ± 4,45	51,6 ± 4,03*	45,8 ± 4,73	65,29 ± 3,21**	13 ± 2	64,67 ± 6,45*	14 ± 3	16 ± 2,65*	14,5 ± 4,5	
Время в ЗР, с	155,6 ± 5,74	152 ± 8,54	153,7 ± 8,99	132,1 ± 11,68	173,3 ± 2,65*	139,2 ± 11,68	173,1 ± 2,4*	172 ± 2,94*	173,8 ± 2,75*	
Сумма показателей локомоторной активности (стойки + переходы)	6,6 ± 0,51	3,7 ± 0,42**	6,1 ± 0,43	8,1 ± 0,43*	5,14 ± 0,67	7,2 ± 0,84	5,86 ± 0,63	5 ± 0,82	4,57 ± 0,37	
Количество свешиваний с платформы	0,2 ± 0,16	0,3 ± 0,15	0,6 ± 0,27	1,7 ± 0,62	0	0,2 ± 0,2	0	0,14 ± 0,14	0	
Количество животных, зашедших в ОР (%)	50 %	50 %	50 %	70 %**	60 %	20 %**	30 %**	20 %**	20 %**	
Влияние исследуемых соединений на поведение животных в конфликтной ситуации в модификации Вогеля										
ЛП 1-го нака- зываемого взя- тия, с	50 ± 7,16	21,29 ± 4,62*	8,43 ± 1,36**	32,57 ± 2,23*	76,14 ± 19,9	36 ± 5,23	38,86 ± 18,94	28,43 ± 8,94*	180,86 ± 29,09**	
Кол-во нака- зываемых взятий воды	3,14 ± 0,77	7,57 ± 0,9**	5,86 ± 0,77*	7,43 ± 0,75**	4,71 ± 1,23	6,42 ± 0,61*	4,43 ± 1,11	2,86 ± 1,01	1,57 ± 0,3	

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений, непараметрический U- критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат. ОИА — суммарная ориентировочно-исследовательская активность. ОР — открытые, ОЗ — закрытые рукава. ЛП — латентный период.

с контрольной группой, что свидетельствует о снижении у животных уровня тревоги, страха и наличии анксиолитических свойств у исследуемых веществ. Помимо этого, под влиянием индоллилбензофурана (III) у животных повышалось число стоек и переходов между рукавами лабиринта и увеличивалось число свешиваний с платформы. Такое поведение испытуемых животных в условиях модели ситуативной тревожности в тесте ПКЛ, в совокупности с другими изменениями показателей теста, указывает на способность соединения (III) подавлять страх высоты и ярко освещенного открытого пространства, то есть оказывать анксиоли-

тическое действие. Снижение локомоторной активности крыс после введения вещества (I) подтверждает наличие у него седативного эффекта, выявленного в тесте ОП. Введение животным фенол- (VI – VIII) и индолсодержащих (IV) бензофуранов достоверно, по сравнению с контрольной группой, увеличивало время пребывания их в ЗР лабиринта; сокращалось количество животных, зашедших в ОР, и время, проведенное в них. Учитывая выявленный в тесте ОП седативный эффект соединений (IV, VI – VIII), не представляется возможным корректно оценить их влияние на тревожность животных в тесте ПКЛ, так как снижение числа

выходов в ОР и времени, проводимого в них, может быть следствием психоугнетающего действия исследуемых веществ. Описанное поведение в тесте ПКЛ крыс, получавших бензофураны (IV, VI – VIII), возможно обусловлено их анксиогенным действием. Вещество (II) не оказывало достоверного влияния на показатели поведения крыс в тесте ПКЛ.

Изучение влияния индолсодержащих оксимов гексагидробензофуранонов (I – III, V) на поведение животных в тесте “конфликтная ситуация” (вариант Vogel) показало, что на фоне введения этих веществ статистически значимо (для I – III — достоверно) увеличивалось число наказуемых взятий воды из поилки и снижался период времени (ЛП) до первого наказуемого взятия воды, что свидетельствует о наличии у них анксиолитических свойств. В наибольшей степени этот эффект выражен у соединений (I, III), что согласуется с данными теста ПКЛ. Оксимы гексагидробензофуранонов (IV) и (VI) статистически значимо не влияли на поведение животных в конфликтной ситуации (вариант Vogel). Введение вещества (VII) достоверно по сравнению с контролем снижало ЛП первого взятия воды из поилки, однако не влияло на количество наказуемых взятий воды.

Таким образом, результаты изучения поведения крыс в тесте “конфликтная ситуация” (вариант Vogel) позволяют исключить наличие анксиогенного эффекта у веществ (IV, VI, VII).

При введении животным соединения (VIII) статистически значимо по сравнению с контролем увеличивался ЛП первого наказуемого взятия воды из поилки, но количество наказуемых попыток утолить жажду (основной показатель данной модели) не менялось. Увеличение латентного периода первого наказуемого подхода к поилке под действием вещества (VII) в совокупности с угнетением локомоторного поведения в тесте ОП, вероятно, свидетельствует о наличии у него седативного действия и подавлении питьевой мотивации у животных.

## ВЫВОДЫ

1. Вещества из ряда 2-гидроксиимино-3-(индол-3-ил)[арил]-4-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидробензофу-

ранов обладают в разной степени выраженными анксиоседативными свойствами. Все вещества проявляют седативное действие: VIII > IV, VI > VII > I, II, V > III, а соединения I, II, V и, в большей степени, III оказывают анксиолитическое действие.

2. Седативное действие исследованных производных гексагидробензофуранона, очевидно, связано с базисной структурой данных веществ, а анксиолитический эффект определяется присутствием индольного заместителя в третьем положении гексагидробензофуранона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Берестовицкая, О. С. Васильева, С. М. Александрова, *ЖОрХ*, 37(10), 1574 – 1575 (2001).
2. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА “Ремедиум”, Москва (2000), сс. 126 – 130.
3. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва (1996), с. 464.
4. Дж. Джоуль, К. Миллс, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва (2009), с. 728.
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Изд. 15-е, РИА Новая Волна, Москва (2007), с. 1206.
6. М. М. Тарасик, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ярославль (1975).
7. Р. А. Хаунина, И. П. Лапин, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 125 – 127 (1976).
8. F. Boess, J. De Vry, C. Erb, et al., *J. of Pharm. and Exper. Therap.*, 321(2), 716 – 725 (2007).
9. T. Esbenschade, G. Fox, K. Krueger, et al., *J. of Pharm. and Exper. Therap.*, 31(1)3, 165 – 175, (2005).
10. G. Fox, T. Esbenschade, J. Pan, et al., *J. of Pharm. and Exper. Therap.*, 313(1), 176 – 190 (2005).
11. P. Hrnčiar, I. Culak, *Collect. Czech. Chem. Commun*, 49(6), 1421 – 1431 (1984).
12. Z. Hughes, K. Starr, C. Langmead, et al., *Eur. J. of Pharm.*, 510(1 – 2), 49 – 57 (2005).
13. M. Page, J. Cryan, A. Sullivan, et al., *J. of Pharm. and Exper. Therap.*, 302(3), 1220 – 1228 (2002).
14. T. De Paulis, *Drugs*, 10(3), 193 – 201 (2007).
15. K. Rickels, M. Athanasiou, D. Robinson, et al., *J. of Clin. Psychiatry*, 70(3), 326 – 33 (2009).

Поступила 29.09.10

## ANXIOSEDATIVE PROPERTIES OF HETERYL(ARYL)-CONTAINING HEXAHYDROBENZOFURANON DERIVATIVES

I. N. Turenkov<sup>1</sup>, V. V. Bagmetova<sup>1</sup>, O. V. Ivanova<sup>1</sup>, V. M. Berestovitskaya<sup>2\*</sup>, O. S. Vasil'eva<sup>2</sup>, and E. S. Ostroglyadov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov la, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: vlmed@avtlg.ru

<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University, nab. Moiki 48, St. Petersburg. 191186, Russia; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

The anxiosedative properties of 2-hydroxyimino-3-indolyl(aryl)-4-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzofuranon derivatives have been studied using the open-field test, elevated plus-maze test, and conflict drinking procedure as developed by Vogel. It is established that all derivatives with both indole and aryl substituents produce a sedative effect. However, an anxiolytic effect is determined by the presence of indole substituent in the third position of the hexahydrobenzofuran molecule.

**Key words:** Heteryl(aryl)-containing hexahydrobenzofuranon derivatives, anxiolytic properties, sedative properties