

## АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДИАЗЕПИНО[1,2- $\alpha$ ]БЕНЗИМИДАЗОЛА СОЕДИНЕНИЯ ДАБ-21 С ОСНОВНЫМИ ЛИГАНДАМИ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ\*

*Д.В. Мальцев<sup>1,2</sup>, А.А. Спасов<sup>1,2</sup>, М.В. Мирошников<sup>1</sup>, М.О. Скрипка<sup>1</sup>,  
Ю.Ю. Дементенко<sup>1</sup>, Е.М. Черникова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
кафедра фармакологии и биоинформатики;

<sup>2</sup>ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», лаборатория экспериментальной фармакологии

Для соединения под шифром ДАБ-21 показан выраженный нейropsychотропный потенциал. В настоящем исследовании рассмотрены возможные направления влияния изучаемой субстанции на базовые медиаторные системы ЦНС. По результатам исследования было обнаружено бензодиазепиноподобное действие ДАБ-21 в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» с флумазенилом, потенцирование эффектов фенамина, некоторый серотонинактивирующий эффект в тесте с 5-ГТФ, слабый  $\alpha_2$ -адреноблокирующий эффект, выявленный с помощью теста «Клофелиновая гипотермия». Также выявлен  $D_2$ -активирующий эффект по данным теста с галоперидолом, слабый М-холинолитический эффект в тесте с ареколином и слабое MAO-ингибирующее действие, предполагаемого на основании антагонизма с резерпином, а также результатов теста с L-ДОФА. Для соединения не отмечено взаимодействия с никотином и апоморфином. Нейромедиаторный профиль соединения ДАБ-21 представляет интерес для дальнейшего изучения и уточнения механизма действия данного вещества.

**Ключевые слова:** ДАБ-21, новые соединения, анксиолизис, депрессия, *in vivo*, ГАМК, 5-ГТФ, фенамин, L-ДОФА.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-131-136

## ANALYSIS OF INTERACTION OF THE DIAZEPINO[1,2- $\alpha$ ]BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE COMPOUND DAB-21 WITH THE MAIN NEUROMEDIATOR SYSTEMS LIGANDS

*D.V. Maltsev<sup>1,2</sup>, A.A. Spasov<sup>1,2</sup>, M.V. Miroshnikov<sup>1</sup>, M.O. Skripka<sup>1</sup>, Yu.Yu. Dementenko<sup>1</sup>, E.M. Chernikova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Department of pharmacology and bioinformatics

<sup>2</sup>SBI «Volgograd Medical Research Center», laboratory of experimental pharmacology

For the substance under the code DAB-21, a pronounced neuropsychotropic potential was previously shown. In this study, possible directions of the influence of the studied substance on basic mediator systems of the CNS are considered. According to the results of the study, a benzodiazepine-like effect of DAB-21 was found in the «Elevated plus maze» test with flumazenil, as well as potentiation of the effects of phenamine, and some serotonergic effect in the test with 5-GTP, and a weak  $\alpha_2$ -adrenoblocking effect, revealed using the «Clotelinic hypothermia» test. There was also a  $D_2$ -activating effect according to the haloperidol test, a weak M-anticholinergic effect in the arecoline test. Some MAO-inhibitory effect was found, suggested by antagonism with reserpine, as well as the results of the L-DOPA test. The compound did not interact with nicotine and apomorphine. The neurotransmitter profile of the compound DAB-21 is of interest for further study and clarification of the mechanism of action of the substance.

**Key words:** DAB-21, new compounds, anxiolysis, depression, *in vivo*, GABA, 5-HTP, phenamine, L-DOPA.

В ранее проведенных исследованиях была показана перспективная анксиолитическая и антидепрессивная активности производного диазепино[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола под шифром ДАБ-21 [2, 4].

Для производных диазепина характерны выраженные нейropsychотропные свойства, в то время как для бензимидазолов отмечены противомигренозные,

психостимулирующие, противосудорожные и многие другие фармакологические эффекты [3].

Ввиду большого разнообразия спектров фармакологической активности привилегированных подструктур, входящих в состав изучаемой субстанции, становится очевидна необходимость проведения фармакологического анализа соединения на возможность проявления различных нейромедиаторных взаимодействий.

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00164.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить возможные взаимодействия соединения ДАБ-21 с основными лигандами нейромедиаторных систем методами фармакологического анализа *in vivo*.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 224 белых аутбредных мышах-самцах массой 18–22 г и 16 белых аутбредных крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из ФГУП «ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл., Россия), разделенных методом случайного выбора на равные группы ( $n = 8$ ). Животные содержались в условиях вивария с естественным световым режимом на стандартной пищевой диете лабораторных животных без ограничения доступа к еде и воде (ГОСТ Р 50258-92), с соблюдением «Международных рекомендаций по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях» (2017). Выполнение работы соответствует параметрам по доклиническим исследованиям (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 № 43232). Производное диазепино[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола соединение ДАБ-21 синтезировано НИИ ФОХ ЮФУ г. Ростова-на-Дону [1].

При исследовании возможного взаимодействия ДАБ-21 с базовыми нейромедиаторными системами использовались методики *in vivo*, позволяющие оценить активность субстанции ДАБ-21 в отношении адренергической, серотонинергической, дофаминергической, холинергической и ГАМК-ергической систем, а также MAO-ингибирующую активность соединения. Эксперименты выполнены в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [6].

Для первичной оценки взаимодействия ДАБ-21 с ГАМК-ергической системой использовался тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» на мышах с применением антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила (ACS, США, 1 мг/кг). В качестве препарата сравнения использован диазепам (2 мг/кг). Доза ДАБ-21 была рассчитана эквивалентно диазепаму и составила 2,52 мг/кг. Группа контроля получала растворитель (дистиллированную воду) в эквивалентном объеме: 0,1 мл на 10 г веса животного. Опытные группы получали: 1) диазепам (2 мг/кг); 2) диазепам (2 мг/кг) и флумазенил (1 мг/кг, за 30 минут до введения диазепама); 3) ДАБ-21 (2,52 мг/кг); 4) ДАБ-21 (2,52 мг/кг) и флумазенил (1 мг/кг, за 30 мин до введения ДАБ-21). Все вещества вводились мышам атравматичным зондом внутрижелудочно, тестовое наблюдение начиналось через 30 мин после их введения. Регистрировались параметры: время (с) и число

выходов мышей в открытый рукав, общее число переходов, число свешиваний и болюсов.

Для выявления неспецифического катехоламинергического действия ДАБ-21 применен тест «Фенаминовая стереотипия»: 1) контрольная группа мышей получала фенамин (5 мг/кг, в/б); 2) опытная группа получала ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) за 30 мин до введения фенамина. Фиксировался латентный период возникновения беспокойства животных (мин), длительность двигательной активности (мин), а также длительность стереотипии (с). Для детализации полученных данных применялись тесты для верификации серотонинергической, дофаминергической и адренергической активностей ДАБ-21.

Для анализа влияния ДАБ-21 на серотонинергическую нейротрансмиссию использовался тест «5-гидрокситриптофанового гиперкинеза» на мышах: как известно, введение 5-ГТФ приводит к возникновению у мышей резких встряхиваний головой в результате активации 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов. В эксперименте использованы: 1) группа контроля (5-ГТФ, «Sigma», США, 300 мг/кг, в/б); 2) опытная группа (ДАБ-21, 2,52 мг/кг, в/ж, за 30 мин до введения 5-ГТФ). Число встряхиваний головой оценивалось каждые 10 минут в экспериментальных группах на протяжении 60 мин после введения 5-ГТФ.

Изменение дофаминергической передачи под действием ДАБ-21 оценивалось в тестах «Апоморфиновая стереотипия» и «Галоперидоловая катаlepsия». В тесте «Апоморфиновой стереотипии» (мыши): 1) группа контроля получала апоморфин («ICN Biomedical», США, 1 мг/кг, в/б); 2) опытная группа – ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) за 30 мин до введения апоморфина. Результаты оценивались по балльной шкале каждые 30 мин эксперимента на протяжении 120 мин: 0 баллов – отсутствие стереотипии, 1 балл – отдельные стереотипные движения (в том числе непостоянное приноживание), 2 балла – наличие непродолжительно длящейся интенсивной стереотипии (в том числе лизания и грызения), 3 балла – постоянная и интенсивная стереотипия [5]. В тесте «Галоперидоловой катаlepsии» оценивалась способность крыс к сохранению заданной непривычной позы. Были задействованы: 1) группа контроля (галоперидол, ЗАО «Биннофарм», Россия, 3 мг/кг, в/б); 2) опытная группа (ДАБ-21, 2,52 мг/кг, в/ж, за 30 мин до введения галоперидола). Выраженность катаlepsии оценивалась в баллах каждые 30 мин эксперимента на протяжении 120 минут по шкале С. Моруго (1962) [8]: 1 балл – передняя лапа крысы слегка отводится и помещается на подставку высотой 3 см; 2 балла – крыса стоит на задних лапах, одна передняя помещена на подставку высотой 10 см; 3 балла – крыса стоит на передних лапах, одна задняя лапа помещена на подставку высотой 10 см.

Оценка взаимодействия ДАБ-21 с адренергической системой производилась с помощью тестов, основанных на гипотермическом эффекте клофелина и резерпина. В тесте «Клофелиновая гипотермия» на мышах задействованы: 1) группа интактного контроля; 2) контрольная группа, получавшая клофелин (АО «Органика», Россия, 0,1 мг/кг, в/б); 3) опытная группа, получавшая ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) за 30 мин до введения клофелина. Оценивалось изменение ректальной температуры мышей с помощью термодатчика AnD DT-623 (A&D, Китай) при погружении электрода на глубину 1,5–1,8 см каждые 30 мин эксперимента на протяжении 120 минут. Тест «Резерпиновая гипотермия» на мышах включал: 1) интактный контроль; 2) контроль с резерпином («Польфа», Польша, 2,5 мг/кг, в/б); 3) опытную группу, получавшую ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) за 30 мин до введения резерпина. Оценивалось изменение ректальной температуры мышей до введения резерпина, а также через 240 и 270 мин эксперимента.

Наличие MAO-ингибирующей активности ДАБ-21 проверяли тестом «Стереотипии, обусловленной L-ДОФА». Первая группа контроля получала L-ДОФА («Sigma», США, 500 мг/кг, в/ж), вторая группа контроля – L-ДОФА (100 мг/кг, в/ж), опытная группа – L-ДОФА (100 мг/кг, в/ж) и ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж). Выраженность стереотипии подсчитывали в баллах через 30, 60 и 90 мин после начала эксперимента, балльная шкала была аналогична таковой для теста «Апоморфиновая стереотипия».

Для определения степени центрального M-холинэргического потенциала ДАБ-21 применялся тест с ареколином, при применении которого у мышей развивались гиперсаливация и тремор: 1) контрольная группа мышей получала ареколин в дозе 15 мг/кг в/б; 2) опытная группа получала ДАБ-21 в дозе 2,52 мг/кг в/ж за 30 мин до введения ареколина.

Регистрация длительности тремора (с) и латентного периода его возникновения (с) проводилась сразу после введения ареколина.

N-холинотропный потенциал ДАБ-21 оценивался в тесте «Никотинового тремора»: 1) первая группа контроля получала никотин (2 мг/кг), в результате чего у животных развивался тремор, но судорог не наблюдалось; 2) вторая группа контроля получала никотин (4 мг/кг), что приводило к развитию судорог у 100 % мышей; 3) первая опытная группа получала ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) за 30 мин до введения никотина (2 мг/кг); 4) вторая опытная группа получала ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) за 30 мин до введения никотина (4 мг/кг). Результаты теста оценивались процентным отношением животных, у которых развивались судороги или тремор, к общему числу животных в группе.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Делайла – Вилкоксона – Лилиефорса для малых выборок. Для непараметрического распределения данных применен критерий Краскелла – Уоллиса и пост-тест Данна. Для парных сравнений использовали U-критерий Манна – Уитни. Вычисления реализованы в программе GraphPad Prism v.5.0. Результаты представлены в виде  $M \pm SEM$ ,  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам теста с флумазенилом в «Приподнятом крестообразном лабиринте» показано, что флумазенил устраняет анксиолитический эффект диазепама и ДАБ-21: время, проведенное мышами в светлом рукаве установки, снизилось практически в 20 раз для диазепама и в 10 раз для ДАБ-21. Количество выходов в светлый рукав в группах диазепама и ДАБ-21 под влиянием флумазенила было снижено (табл. 1).

Таблица 1

Влияние введения флумазенила (1 мг/кг, в/ж) на поведение мышей в установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» при введении соединения ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) и диазепама (2 мг/кг, в/ж),  $M \pm SEM$

Показатель	Количество переходов (общее)	Время нахождения в открытом рукаве (с)	Количество выходов в открытый рукав	Количество свешиваний	Количество болюсов
Контроль	2,2 ± 0,4	13,50 ± 6,17	0,70 ± 0,33	5,00 ± 0,52	2,50 ± 0,72
Диазепам	9,30 ± 0,42*	100,80 ± 5,68*	4,00 ± 0,45*	16,70 ± 0,88	0,20 ± 0,17*
Флумазенил + Диазепам	3,3 ± 0,8	5,5 ± 5,5	0,30 ± 0,33	3,20 ± 0,87	0,70 ± 0,33
ДАБ-21	11,50 ± 0,76*	112,00 ± 6,65*	4,80 ± 0,17*	19,50 ± 1,38*	0,20 ± 0,17*
Флумазенил + ДАБ-21	3,80 ± 0,75	13,2 ± 9,6	0,70 ± 0,42	3,80 ± 0,87	0,80 ± 0,31

\*Данные достоверны по отношению к контролю ( $p \leq 0,05$ , критерий Краскелла – Уоллиса и пост-тест Данна).

При изучении стимулирующих эффектов фенамина длительность двигательной активности мышей, получавших фенамин (5 мг/кг, в/б), составила (1,60 ± 0,13) мин, а в группе ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) – (3,50 ± 0,58) мин. Латентный период возникновения беспокойства был снижен с (5,40 ± 0,86) мин в группе контроля до (5,10 ± 0,40) мин в группе ДАБ-21. Длительность стереотипии в группе контроля (фенамина) составила (218,40 ± 24,05) с, в то время как в группе ДАБ-21 – (596,70 ± 3,80) с. По всем показателям теста «Фенаминовой стереотипии» для группы соединения ДАБ-21 показано статистически значимое увеличение уровня эффектов фенамина ( $p \leq 0,05$ ).

В эксперименте «Клофелиновая гипотермия» ректальная температура мышей интактного контроля в начале теста составила (38,0 ± 0,04) °С, через 120 мин – (37,70 ± 0,16) °С. В группе мышей, получавших клофелин, ректальная температура упала с (38,10 ± 0,07) °С в начале эксперимента до (37,20 ± 0,10) °С через 120 мин, что статистически значимо отличается от показателей группы интактного контроля ( $p \leq 0,05$ ). В группе ДАБ-21 показатель составил (37,90 ± 0,03) °С в начале теста и (37,50 ± 0,15) °С на 120-й мин. Не показано статистически достоверного различия ректальной температуры мышей, получавших ДАБ-21, с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ).

В тесте «Резерпиновая гипотермия» в группе интактного контроля ректальная температура мышей в начале эксперимента составила (38,10 ± 0,04) °С и оставалась на том же уровне на протяжении 270 мин наблюдения. Гипотермический эффект резерпина проявлялся в снижении температуры тела мышей на 0,7 °С через 4,5 часа теста, что статистически достоверно отличается от интактного контроля ( $p \leq 0,05$ ). В группе ДАБ-21 на 270-й мин теста температура соответствовала уровню интактного контроля (табл. 2).

Таблица 2

Влияние применения соединения ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) на гипотермические эффекты резерпина (2,5 мг/кг, в/б), мыши, М ± SEM

Время измерения	Ректальная температура, °С		
	интактный контроль	контроль (резерпин, 2,5 мг/кг)	ДАБ-21 (2,52 мг/кг) + резерпин (2,5 мг/кг)
0 (исход)	38,10 ± 0,04	38,10 ± 0,04	38,00 ± 0,01
4 ч	38,10 ± 0,05	37,30 ± 0,90*	37,60 ± 0,85*
4,5 ч	38,10 ± 0,03	37,40 ± 0,12*	37,80 ± 0,10

\*Данные статистически значимы по отношению к контролю ( $p \leq 0,05$ , критерий Краскелла – Уоллиса с посттестом Данна).

Выраженность «Стереотипии, обусловленной L-ДОФА» (500 мг/кг, в/ж) на 30-й мин наблюдения составила (2,30 ± 0,33) балла, на 90-й – снизилась вдвое. Под действием L-ДОФА (100 мг/кг, в/ж) двигательной стереотипии мышей не наблюдалось на протяжении всего эксперимента. Под действием ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) эффект L-ДОФА (100 мг/кг, в/ж) на 30-й мин наблюдения составил (1,30 ± 0,33) балла, а на 90-й – около трети от указанного уровня, что говорит о незначительном потенцировании действия L-ДОФА в малых дозах ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Влияние введения соединения ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) на эффекты L-ДОФА (100 и 500 мг/кг, в/ж), мыши, М ± SEM

Мин	Выраженность стереотипии, баллы		
	контроль 1 (L-ДОФА 500 мг/кг)	контроль 2 (L-ДОФА 100 мг/кг)	ДАБ-21 + L-ДОФА 100 мг/кг
30	2,30 ± 0,33	0,00 ± 0,01*	1,30 ± 0,33
60	1,70 ± 0,33	0,00 ± 0,01*	0,50 ± 0,22
90	1,20 ± 0,17	0,00 ± 0,01*	0,50 ± 0,34

\*Данные достоверны по отношению к контролю 1 ( $p \leq 0,05$ , критерий Краскелла – Уоллиса и посттест Данна).

В тесте «5-гидрокситриптофаного гиперкинеза» в группе контроля число встряхиваний головой составило (9,80 ± 1,92) на 10-й мин и (0,20 ± 0,17) на 60-й мин. В группе, получавшей ДАБ-21, наблюдали потенцирование эффектов 5-ГТФ: на 10-й мин показатель составил (14,30 ± 4,12), а на 60-й – (5,80 ± 3,69) ( $p \leq 0,05$ ).

В тесте «Апоморфиновой стереотипии» выраженность стереотипии в группе контроля (апоморфин, 1 мг/кг, в/б) составила (1,60 ± 0,25) балла на 30-й мин и (0,60 ± 0,25) балла на 120-й мин эксперимента. В группе мышей, получавших ДАБ-21, показатель составил (1,00 ± 0,32) баллов в начале теста и (0,40 ± 0,25) – на 120-й мин, что говорит об отсутствии статистически значимого отличия между группами ( $p \leq 0,05$ ).

В эксперименте «Галоперидоловой каталепсии» выраженность каталепсии в группе галоперидола (3 мг/кг, в/б) на 15-й мин наблюдения составила (2,20 ± 0,54) балла, на 120-й мин – (2,70 ± 0,33) балла. Под действием ДАБ-21 (2,52 мг/кг, в/ж) показатель достоверно снижался до (1,30 ± 0,49) баллов на 15-й мин и (1,50 ± 0,22) – на 120-й ( $p \leq 0,05$ ).

Ареколиновый тремор у мышей в группе контроля (ареколин, 15 мг/кг, в/б) наблюдался на протяжении (489,50 ± 24,71) с, в группе ДАБ-21 – (427,30 ± 65,11) с. Латентный период возникновения тремора

с ( $72,50 \pm 4,67$ ) с в группе контроля был статистически значимо увеличен до ( $94,50 \pm 6,65$ ) с в группе соединения ДАБ-21 ( $p \leq 0,05$ ),

В эксперименте «Никотинового тремора» процент животных, у которых возник тремор, в первой контрольной группе, получавшей никотин (2 мг/кг, в/б), составил 100 %. Аналогичный уровень эффекта наблюдался для второй контрольной группы, получавшей никотин в дозе 4 мг/кг. У животных первой контрольной группы не развивались судороги; во второй контрольной группе судороги развивались в 100 % случаев. При тестировании ДАБ-21 на Н-холинергическую активность зарегистрированные значения полностью соответствовали контрольным ( $p \leq 0,05$ ).

По результатам теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» для соединения ДАБ-21 отмечен антагонизм с флумазенилом, что характерно для диазепаиновой структуры соединения и позволяет предположить ГАМК-ассоциированное действие изучаемого вещества, вероятно, опосредованное бензодиазепиновым сайтом связывания рецепторной макромолекулы. Выявление неспецифического катехоламинстимулирующего эффекта ДАБ-21, подкрепленного потенцированием действия фенамина, позволило инициировать ряд дополнительных исследований по детализации отмеченного действия.

В рамках теста «5-гидрокситриптофановый гиперкинез» потенцирование под влиянием ДАБ-21 эффектов 5-ГТФ позволяет отметить серотонин-активирующий эффект ДАБ-21. Для клофелина характерен постсинаптический  $\alpha_2$ -адреномиметический эффект. В тесте «Клофелиновой гипотермии» введение соединения ДАБ-21 приводило к слабому  $\alpha_2$ -адрено-блокирующему эффекту. Некоторый антагонизм с блокатором дофаминовых рецепторов II типа галоперидолом в тесте «Галоперидоловой катаlepsии» позволяет предположить  $D_2$ -активирующее действие ДАБ-21, что, согласно литературным данным [7], является одним из путей реализации антидепрессивного эффекта новых препаратов.

В тесте с резерпином было отмечено снижение эффектов индуктора на фоне действия ДАБ-21. Ввиду симпатолитической активности резерпина была выдвинута гипотеза о наличии у ДАБ-21 некоторого MAO-ингибирующего эффекта, что было проверено в дополнительном тесте с L-ДОФА. Поскольку известно, что двигательная стереотипия наблюдается у животных при введении высоких доз L-ДОФА, а при применении ингибиторов MAO указанный эффект наблюдается и в низких дозах, можно предположить наличие у ДАБ-21 MAO-ингибирующего эффекта.

Дополнительные тесты на холинергическую активность изучаемого соединения показали наличие слабого М-холинолитического эффекта ДАБ-21 без влияния на никотиновые рецепторы по результатам теста с ареколином и модели «Никотинового тремора».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным проведенного комплекса тестов, показан антагонистический тип взаимодействия соединения ДАБ-21 в дозе 2,52 мг/кг с флумазенилом, галоперидолом, клофелином и резерпином, а также потенцирование эффектов фенамина и серотонина. Влияния экспериментального соединения на эффекты никотина отмечено не было.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диваева Л.Н., Спасов А.А., Петров В.И. и др. 11-(4-трет-бутилбензил)- и фенацилзамещенные 2, 3, 4, 5-тетрагидро[1, 3]диазепино [1, 2-а]бензимидазола, обладающие анксиолитической активностью. Патент России № RU 2629022 C1. – 2017.
2. Мирошников М.В., Диваева Л.Н., Анисимова В.А. и др. Изучение анксиолитической активности новых производных диазепинобензимидазола под шифром ДАБ-21 и ДАБ-31 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – № 81 (5). – С. 160–161.
3. Спасов А.А., Диваева Л.Н., Мальцев Д.В. и др. Анксиолитический потенциал нового ряда производных диазепинобензимидазола // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 3 (67). – С. 19–23.
4. Таран А.С., Мальцев Д.В., Яковлев Д.С. и др. Изучение анксиолитической активности в ряду новых производных диазепинобензимидазола на установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – № 1 (53). – С. 24–26.
5. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 4. – Публ. 2-1. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf>.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ – М.: Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
7. Belujon P., Grace A.A. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2017. – No. 20 (12). – P. 1036–1046.
8. Cox B. & Potkonjak D. The effect of ambient temperature on the actions of tremorine on body temperature and on the concentration of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in rat brain // British Journal of Pharmacology and Chemotherapy. – 1967. – No. 31 (2). – P. 356–366.

REFERENCES

1. Divaeva L.N., Spasov A.A., Petrov V.I., et al. 11-(4-tert-butylbenzil)- i fenatsilzameshchonnnye 2, 3, 4, 5-tetragidro[1, 3]diazepino [1, 2-a]benzimidazola, obladayushchiye anksioliticheskoy aktivnost'yu. Patent Rossii № RU 2629022 C1 [11- (4-tert-butylbenzil)- and phenacyl-substituted 2, 3, 4, 5-tetrahydro [1, 3] diazepino [1, 2-a] benzimidazoles with anxiolytic activity. Russian Patent No. RU 2629022 C1]. 2017. (In Russ.; abstr. in Engl.)
2. Miroshnikov M.V., Divaeva L.N., Anisimova V.A., et al. Izucheniye anksioliticheskoy aktivnosti novykh proizvodnykh diazepinobenzimidazola pod shifrom DAB-21 i DAB-31 [Study of the anxiolytic activity of new diazepinobenzimidazole derivatives under the codes DAB-21 and DAB-31]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2018, no. 81 (S), pp. 160–161. (In Russ.; abstr. in Engl.)
3. Spasov A.A., Divaeva L.N., Maltsev D.V., et al. Anksioliticheskij potentsial novogo ryada proizvodnykh diazepinobenzimidazola [Anxiolytic potential of a new series of diazepinobenzimidazole derivatives]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Volgograd State Medical University], 2018, no. 3 (67), pp. 19–23. (In Russ.; abstr. in Engl.)
4. Taran A.S., Maltsev D.V., Yakovlev D.S., et al. Izucheniye anksioliticheskoy aktivnosti v ryadu novykh proizvodnykh diazepinobenzimidazola na ustanovke «Pripodnyatyy krestoobraznyy labirint» [Study of anxiolytic activity in a number of new diazepinobenzimidazole derivatives using the «Elevated plus maze» installation]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Journal of Medical Research], 2017, no. 1 (53), pp. 24–26. (In Russ.; abstr. in Engl.)
5. Tregubova I.A., Kosolapov V.A., Spasov A.A., Anisimova V.A. Mnemotropnaya i anksioliticheskaya aktivnost' meksidola i enoksifola [Mnemotropic and anxiolytic activity of mexidol and enoxifol]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Electronic edition* [Bulletin of new medical technologies. Electronic edition], 2015, no. 4. Publ. 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf>. (In Russ.; abstr. in Engl.)
6. Khabriev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow: Medicine Publishing House, 2005. 832 p. (In Russ.; abstr. in Engl.)
7. Belujon P., Grace A.A. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2017, no. 20 (12). pp. 1036–1046.
8. Cox B. & Potkonjak D. The effect of ambient temperature on the actions of tremorine on body temperature and on the concentration of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in rat brain. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 1967, no. 31 (2). pp. 356–366.

Контактная информация

Мальцев Дмитрий Васильевич – к. б. н., доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [maltsevdmitriy@rambler.ru](mailto:maltsevdmitriy@rambler.ru)