

С. А. АНДРОНАТИ¹, Т. Л. КАРАСЕВА¹, Я. Р. КРИВЕНКО¹,
В. И. ПАВЛОВСКИЙ¹, О. В. ОНУФРИЕНКО², А. А. ШАНДРА²

НООТРОПНЫЕ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНА

Поступила 17.03.16

Среди восьми недавно синтезированных 3-фталимидоацилокси- и фталимидоацилоксиэтокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов выявлены три соединения, повышающие показатели когнитивных функций белых крыс на 24–43 % по сравнению с таковыми у животных контрольной группы. В тесте водного лабиринта Морриса эти агенты в дозах 10 мг/кг положительно влияли на показатель долговременной памяти в отличие от гормона лептина (10 нМ), который улучшал показатель кратковременной памяти, не влияя на долговременную память. Пирацетам улучшал показатели как кратковременной, так и долговременной памяти, но лишь в дозах порядка 400 мг/кг. Введение упомянутых трех тестируемых соединений обуславливало у крыс снижение мощности дельта-ритма ЭЭГ и одновременное возрастание мощностей тета- и (особенно) бета-осцилляций. Все восемь тестируемых соединений в дозах 10 мг/кг проявляли выраженное антигипоксическое действие в условиях острой гипоксии замкнутого пространства в опытах на мышах. Наибольшая эффективность обнаружилась у двух соединений, которые увеличивали время выживания мышей соответственно на 76 и 50 % относительно контроля. Таким образом, восемь тестируемых соединений наряду с высокой антигипоксической активностью демонстрируют несколько необычный для бенздиазепинов аспект фармакологической активности – они улучшают долговременную память, обучаемость и оказывают специфическое влияние на характеристики ЭЭГ. Соединения этого ряда малотоксичны; их LD₅₀ превышает 550 мг/кг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бенздиазепины, память, обучение, антигипоксическая активность, мощность ритмов ЭЭГ.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что такие производные бенздиазепина, как 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, демонстрируют различные фармакологические свойства; среди них имеются анксиолитические, анорексигенные, противосудорожные, снотворные и седативные агенты. Ранее было обнаружено, что мощный анксиолитик феназепам, «дневной» анксиолитик гизазепам и гипноседативный препарат циназепам (Левана IC) (рис. 1, А) в весьма малых дозах (0.05–0.5 мг/кг) улучшают показатели процесса обучения и формирования памяти у крыс в водном

лабиринте Морриса примерно так же, как и ноотроп пирацетам, используемый в гораздо более высокой дозе (400 мг/кг). Однако при увеличении дозы эффекты указанных трех препаратов ослабевали [1–4]. Ноотропные свойства были также выявлены у производных цис-3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и гормона насыщения лептина. Последний способствует улучшению процесса обучения крыс за счет воздействия на специфические молекулярные механизмы кратковременной памяти [5, 6]. Феназепам, гизазепам и циназепам проявляют также выраженную антигипоксическую активность, которая зависит от дозы и способа введения указанных препаратов [1–3].

В настоящей работе мы определяли ноотропные и антигипоксические свойства четырех 3-фталимидоацилоксибенздиазепинов (группа I, соединения 1–4), которые были синтезированы ранее, и полученных

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса (Украина).

² Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины (Украина).

Эл. почта: tkaraseva1@gmail.com (Т. Л. Карасева).

в ходе настоящего исследования четырех 3-фталимидоацилоксипроизводных (группа II, соединения 5–8) (рис. 1, Б).

Синтез и молекулярная структура соединений группы I были описаны ранее [7].

МЕТОДИКА

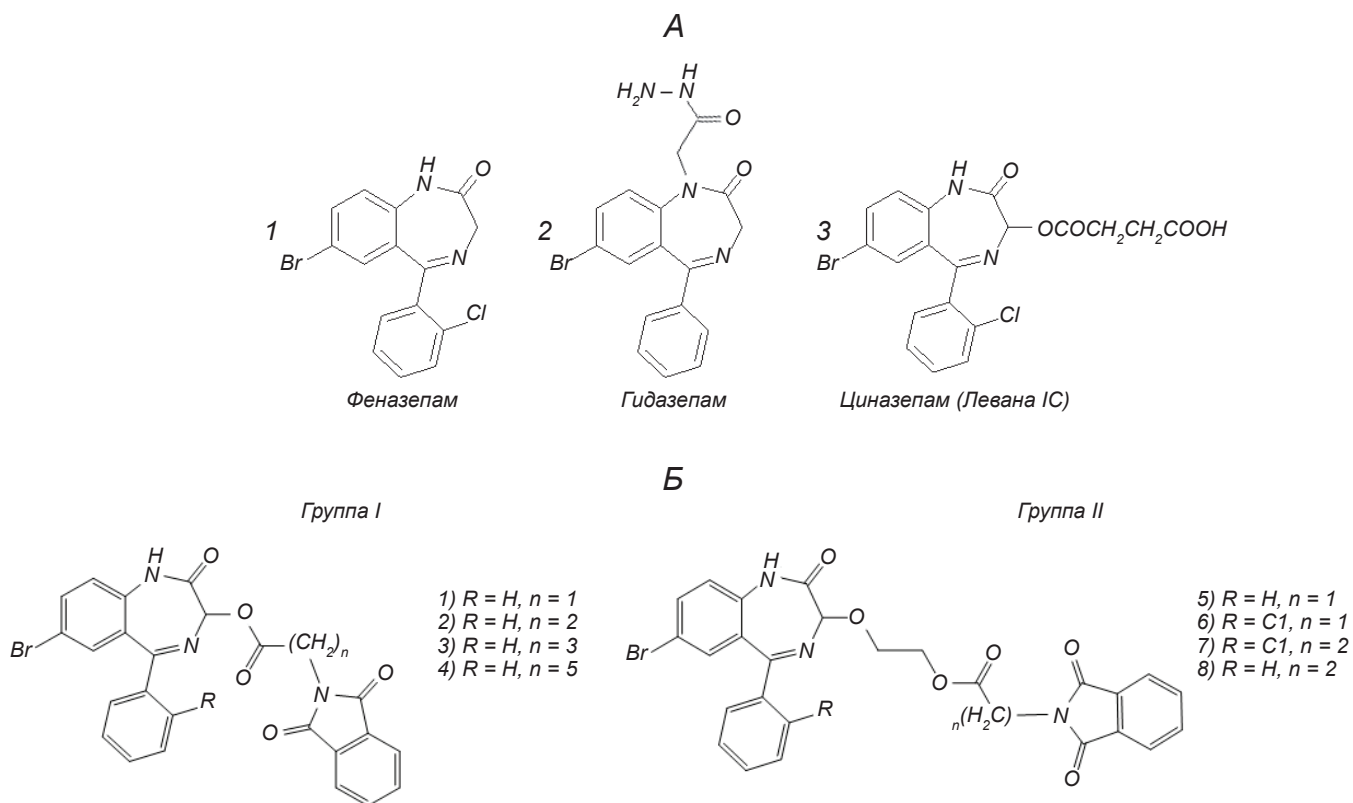
Соединения 5–8 (рис. 1, Б, группа II) были получены с помощью конденсации хлорангидридов фталимидокислот с 3-(2-гидроксиэтокси)-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онами (рис. 2) в присутствии пиридина в безводном хлороформе при 0–5 °С.

Молекулярная структура соединений 5–8 (рис. 1, Б) была подтверждена результатами масс-спектрометрии и спектроскопии ¹Н-ЯМР.

Получение 7-бром-5-фенил-3-(фталимидоацетил)оксиэтокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она

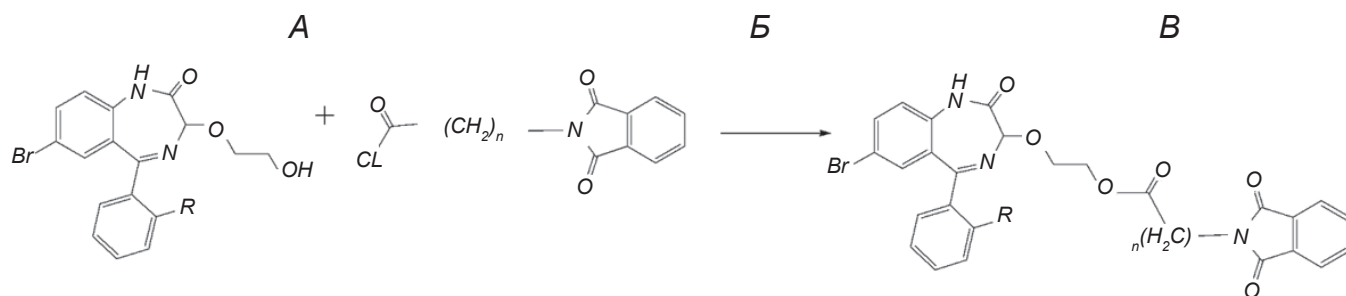
(соединения 5). В 10 мл безводного хлороформа растворяли 2 г (5.33 ммоль) 7-бром-3-(2-гидроксиэтокси)-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (рис. 2, А) и добавляли 0.4 мл пиридина. Смесь охлаждали до 0 °С при перемешивании и добавляли раствор хлорангидрида 2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)этановой кислоты в 10 мл безводного хлороформа (Б). После перемешивания в течение 2 ч смесь оставляли на 12 ч. Затем реакцию смесь трижды промывали водой, добиваясь нейтральной реакции; хлороформ упаривали в ротационном испарителе при пониженном давлении. Оставшееся масло кристаллизировали из раствора в этиловом спирте (В). Выпавшие кристаллы соединения 5 отфильтровывали. Выход этого соединения составлял 80 % (2.4 г). Температура плавления полученного препарата равнялась 249–256 °С.

Аналогично были получены соединения 6–8 (рис. 1, Б).



Р и с. 1. Структурные формулы широко используемых анксиолитиков (А; 1 – феназепам, 2 – гидазепам, 3 – циназепам, Левана IC) и тестированных производных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (Б, соединения 1–8).

Р и с. 1. Структурні формули широко використовуваних анксиолітиків (А; 1 – феназепам, 2 – гідазепам, 3 – циназепам, Левана IC) і тестованих похідних 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (Б, сполуки 1–8).



Р и с. 2. Принцип получения соединений 5–8.

Р и с. 2. Принцип отримання сполук 5–8.

Условия экспериментов. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 160–180 г и мышах-самцах массой 18–20 г. Животных содержали на стандартной лабораторной диете при естественном освещении. Исследуемые соединения вводили внутривенно в виде суспензии с Tween-80 («Serva», США). Животным контрольных групп вводили эквивалентные объемы водно-твиновой взвеси. Лептин («Sigma-Aldrich», США) вводили в дозе 10 нмоль в соответствии с рекомендациями производителя [8]. Исследуемые соединения и водно-твиновую взвесь вводили из расчета 0.2 мл на 100 г массы крысы и 0.1 мл на 10 г массы мыши.

Исследование поведенческих характеристик. Динамику эмоциональных реакций и некоторые поведенческие характеристики крыс изучали, регистрируя феномен экстраполяционного избегания в водном бассейне. Экспериментальная установка представляла собой цилиндрическую емкость (диаметр 35 см, высота 40 см), наполненную водой (температура 22 °С, слой воды 17.5 см). В центре сосуда был укреплен прозрачный стеклянный цилиндр диаметром 9 и высотой 22 см, нижний край которого был погружен в воду на глубину 2 см. Крыс помещали внутрь цилиндра хвостом вниз и наблюдали за их поведением на протяжении 2 мин. Регистрировали латентный период выраженных проявлений двигательной активности, число безуспешных попыток избегания (реализуемых в форме прыжков) и латентный период подныривания под край цилиндра. После совершения подныривания или в случае его отсутствия в пределах тест-периода крысу изымали из установки по истечении срока тестирования [9].

Водный лабиринт Морриса был предложен для оценки пространственной ориентации и формирования памяти [10] и нашел широчайшее приме-

нение в различного рода нейробиологических исследованиях. Имеются ряд вариантов подобных экспериментов; в настоящей работе использована незначительно модифицированная версия данного теста, описанная ранее [11].

Скрининг антигипоксической устойчивости проводили на мышах в условиях острой гипоксии замкнутого пространства (ГЗП). Подопытных мышей размещали в изолированных гермокамерах объемом 200 см³. Каждая группа состояла из 10 животных; наблюдение продолжалось до момента их гибели. Антигипоксический эффект оценивали соответственно показателю средней продолжительности (мин) сохранения жизнеспособности относительно аналогичного показателя в контроле, принятого за 100 %, рассчитывая коэффициент антигипоксической защиты $K_z = T_i/T_k$, где T_i – средняя продолжительность жизни животных в экспериментальной группе, а T_k – средняя продолжительность жизни в контрольной группе, находящейся вне камеры [12].

Влияние исследуемых соединений на показатели ЭЭГ. Крысам-самцам под нембуталовым наркозом (40 мг/кг) имплантировали отводящие электроды во фронтальные и окципитальные отделы коры головного мозга билатерально. В качестве препарата сравнения использовали пирацетам в дозе 400 мг/кг («Дарница», Украина). Пирацетам и соединения 2, 6 и 7 вводили внутривенно в виде эмульсии в Твин-80 в дозах 10 мг/кг через трое суток после оперативного вмешательства. Запись ЭЭГ осуществляли на жесткий диск компьютера, используя каналы цифрового преобразования с частотой дискретизации 256 с⁻¹. ЭЭГ отводили биполярно: 1 – фронтальная кора слева – затылочная кора слева; 2 – фронтальная кора справа – затылочная кора справа; 3 – фронтальная кора слева – фронтальная кора

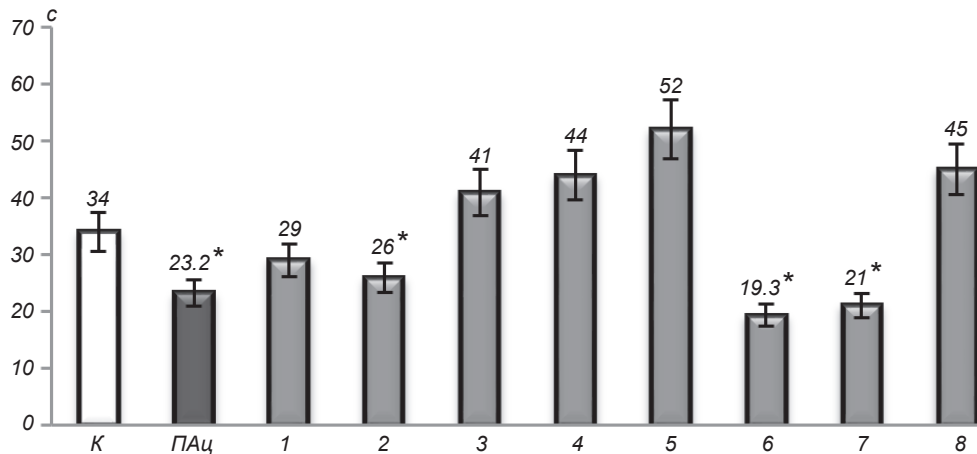
справа; 4 – затылочная кора слева – затылочная кора справа. Контрольные показатели ЭЭГ регистрировали в течение 20 мин после внутрибрюшинного введения физиологического раствора крысам контрольной группы (10 животных) и в течение 130 мин после введения исследуемых соединений крысам экспериментальных групп. Анализ файлов ЭЭГ осуществляли off-line с помощью программы «Analist 2» по алгоритму полупериодного анализа. Выделяли следующие частотные диапазоны (ритмы) регистрируемых ЭЭГ: дельта – 0.5–3.5, тета – 4–7, альфа – 8–14, бета – 15–25 и гамма – 25–40 Гц. В их пределах определяли следующие параметры: среднюю амплитуду (мкВ), среднюю частоту (Гц) и расчетную мощность (усл. ед.). Анализ ЭЭГ-файлов длительностью 1.0 с проводили с интервалами 30 с, после чего находили средние значения за пятиминутный период регистрации. Упомянутые показатели ЭЭГ рассчитывали в пределах временных интервалов 0–10, 30–40, 60–70, 90–100 и 110–130 мин после введения исследуемых соединений.

Статистическую обработку числовых данных осуществляли с использованием пакета программ «Statistika v.5,0», а также программы «Microsoft Excel». Вычисляли средние арифметические; их межгрупповые различия оценивали согласно критерию Стьюдента. Эти различия считали статистически достоверными при $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании поведенческого теста с экстраполяционным избеганием было установлено, что среди 3-фталимидацилокси- и фталимидацилоксиэтокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов (препаратов 1-8) соединения 2, 6 и 7 существенно улучшали показатель когнитивной активности крыс в данном тесте по сравнению с контролем. Это проявлялось в достоверно меньших усредненных значениях латентного периода успешного движения подныривания (рис. 3). Соединения 2, 6 и 7 в дозе 10 мг/кг обуславливали сокращение латентного периода подныривания на 24, 43 и 38 % соответственно по сравнению с контрольным значением. Пирацетам также обеспечивал сравнимое уменьшение задержки данного движения (в среднем на 32 %), но лишь в случае использования значительно более высокой дозы – 400 мг/кг (т. е. в 40 раз большей).

Представляло естественный интерес выявить влияние соединений 2, 6 и 7 в дозе 10 мг/кг (16.4–18.8 мкМ) на показатели кратковременной и долговременной памяти крыс в тесте водного лабиринта Морриса. Ноотропный эффект в этих условиях оценивали по сокращению времени отыскивания скрытой в воде платформы; измерения выполняли в первый и 10-й день тестирования. Послед-



Р и с. 3. Влияния пирацетама (ПАц, 400 мг/кг) и соединений 1–8 (10 мг/кг) на экстраполяционное поведение крыс в тесте избегания в водном бассейне.

По вертикали – латентный период подныривания (с). К – контроль. Показаны средние значения \pm ошибка среднего; звездочками отмечены случаи достоверных отличий от контроля ($P < 0.05$).

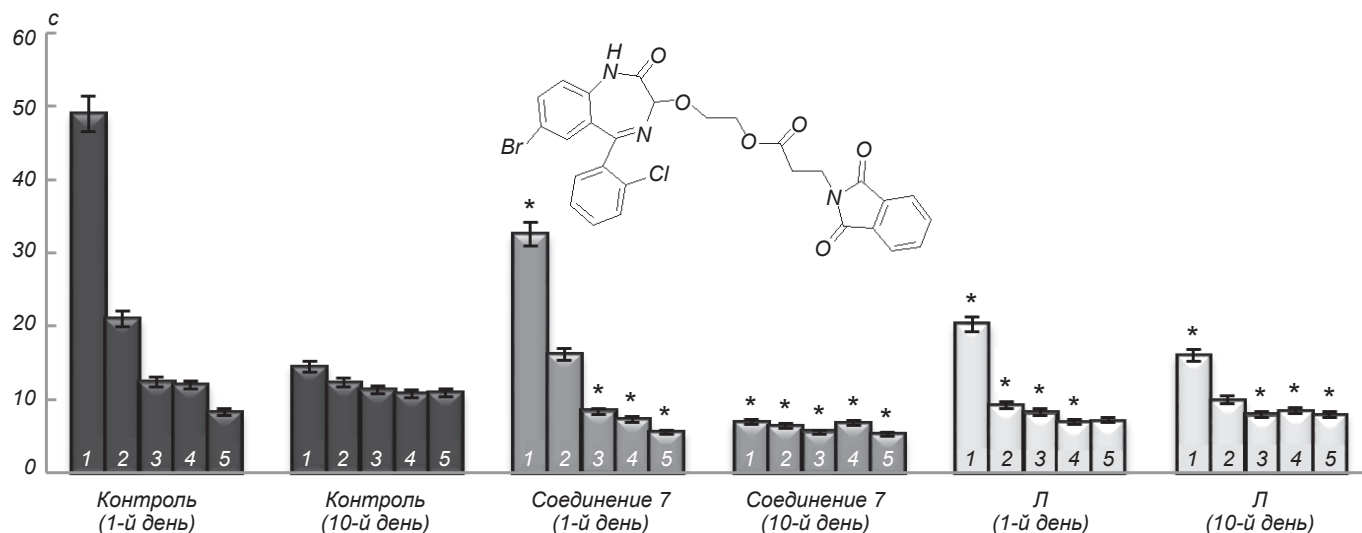
Р и с. 3. Впливи пірацетаму (ПАц, 400 мг/кг) і сполук 1–8 (10 мг/кг) на екстраполяційну поведінку щурів у тесті уникання у водному басейні.

нее проводили по протоколу без предварительного ознакомления, что обуславливало изначально низкий уровень обучаемости в первый день. Крысы, которым вводили соединения 6 и 7, были способны в первый день быстрее распознавать сектор со спасательной платформой по сравнению с животными контрольной группы. Разница составляла 20–30 %, что указывает на явное улучшение процесса обучения и формирования пространственной памяти (в пределах начальных фаз обработки информации, формирования временных связей и их закрепления). Соединение 2 в первый день тестирования не проявляло ноотропных свойств. Среднее время обнаружения платформы крысами, получившими этот препарат, составляло в среднем 20 с, как и в контрольной группе (рис. 4).

При тестировании через 10 дней исследуемые соединения 2, 6 и 7 обеспечивали значительно более выраженное сокращение времени нахождения платформы по сравнению с таковым в контрольной группе (в среднем на 28, 32 и 48 % соответственно). Эти результаты указывают на улучшение формирования долговременной памяти (хранения и воспроизведения соответствующих временных связей). Наиболее высокую ноотропную активность проявляло соединение 7, которое в дозе 10 мг/кг (16.4 мкМ) улучшало показатель кратковременной памяти на 30, а долговременной – на 48 % по

сравнению с контролем. Среднее время нахождения платформы животными контрольной группой составляло 20.2 и 12.0 с в первый и на 10-й день эксперимента соответственно. Крысы же, которым вводили соединение 7, находили скрытую в воде платформу значительно быстрее – в среднем за 14.3 с в первый день и за 6.3 с на 10-й день (рис. 5). Однократное введение лептина в дозе 10 нМ обеспечивало улучшение показателя кратковременной памяти в водном лабиринте на 53, а долговременной – на 10 % по сравнению с контролем.

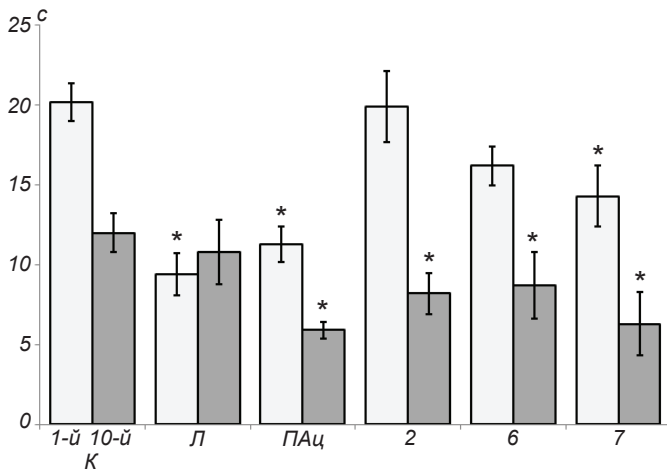
Таким образом, наиболее активное в данном тесте соединение (препарат 7) оказывало заметное позитивное влияние на процессы первоначальной обработки информации, ее фиксации и консолидации (в первый день), но при этом в большей степени влияло на извлечение памятного следа через 10 дней. Эта особенность отличает данный агент от лептина и пирацетама. Гормон лептин (10 нМ) преимущественно влияет на начальные фазы обработки информации (первый день), т. е. улучшал кратковременную память крыс. Пирацетам (400 мг/кг) проявлял высокую ноотропную активность и в первый день исследования (улучшал показатель кратковременной памяти на 44 %), и на последующих этапах, значительно увеличивая показатель долговременной памяти – через 10 дней на 51 %.



Р и с. 4. Влияние соединения 7 в дозе 10 мг/кг (16.4 мкМ) и лептина (Л, 10 нМ) на процессы формирования памяти, способность к обучению и длительную память в тесте водного лабиринта Морриса в опытах на крысах (1–5 – последовательные тестирования; $n = 10$; $*P \leq 0.05$).

Р и с. 4. Вплив сполуки 7 у дозі 10 мг/кг (16.4 мкМ) і лептину (Л, 10 нМ) на процеси формування пам'яті, здатність до навчання та довгострокову пам'ять у тесті водного лабіринту Морріса в досліді на щурах (1–5 – послідовні тестування; $n = 10$; $*P \leq 0.05$).

Результаты изучения особенностей ЭЭГ-активности экспериментальных крыс с использованием хронически вживленных электродов показали, что исследуемые соединения 2, 6 и 7 в дозах 10 мг/кг обуславливали специфические изменения мощности различных ритмов; данные изменения были в определенной степени подобны таковым под влиянием пирацетама, но демонстрировали и некоторые отличия. Наиболее значимыми эффектами этих соединений было возрастание мощностей тета-ритма (средние инкременты 18, 23 и 26 %; $P < 0.05$) и особенно усиление высокочастотного компонента ЭЭГ – бета-ритма (инкременты 54.51 и 67 % соответственно; $P < 0.01$) а также снижение мощности дельта-активности (на 18–25 %; $P < 0.05$). Менее выраженные изменения активности (некоторое недостоверное усиление, <7 %) проявлялись в альфа- и гамма-диапазонах. Пирацетам в дозе 400 мг/кг обуславливал неспецифическое возрастание мощности всех ритмов ЭЭГ. Некоторое увеличение мощности наблюдалось у альфа- и бета-осцилляций (в среднем на 4 и 27 % соответственно), но возрастала и мощность дельта-ритма (на 16 %; $P < 0.05$). Приросты мощностей тета- и гамма-колебаний под влиянием пирацетама были недостоверными (<10 %).



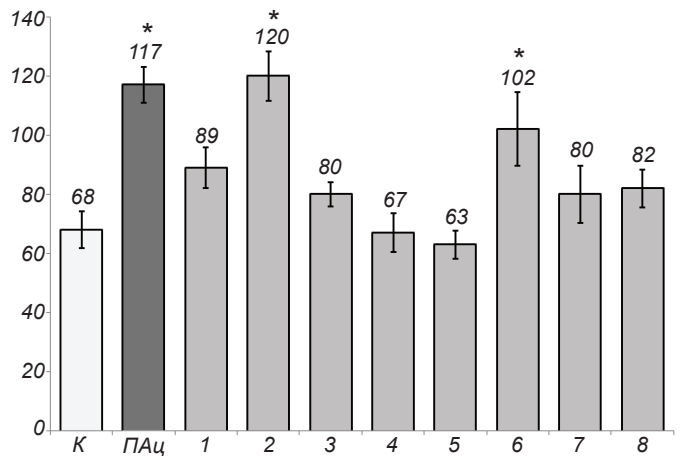
Р и с. 5. Влияние лептина (*L*, 10 нМ), пирацетама (*ПАц*, 400 мг/кг) и соединений 2, 6 и 7 (10 мг/кг) на показатели памяти крыс в тесте водного лабиринта Морриса. *K* – группа контроля; во всех группах $n = 10$. Светлые столбцы – значения задержки нахождения платформы (*c*) в первый день тестирования, заштрихованные столбцы – то же на 10-й день. Звездочками отмечены случаи достоверных отличий показателей от контрольных значений.

Р и с. 5. Впливи лептину (*L*, 10 нМ) пірацетаму (*ПАц*, 400 мг/кг) і сполук 2, 6 і 7 (10 мг/кг) на показники пам'яті щурів у тесті водного лабіринту Морріса.

В целом наблюдаемые модификации ЭЭГ могут рассматриваться как усиление десинхронизации под влиянием соединений 2, 6 и 7, обладающих ноотропной активностью.

Как известно, десинхронизация ЭЭГ связана с усилением активирующих влияний стволовой ретикулярной формации, что сопровождается увеличением уровня бодрствования, а также снижением болевых порогов и порогов инициации судорожных феноменов. Выявленные изменения ЭЭГ под влиянием исследованных агентов следует интерпретировать как улучшение интегративной деятельности мозга, отмечаемое в условиях применения ноотропных соединений.

Антигипоксическое действие является одним из основных компонентов спектра фармакологической активности большинства ноотропов. Антигипоксическая активность соединений 1–8 оценивалась в условиях острой гипоксии замкнутого пространства. В ходе скринингового исследования выявилось, что из восьми тестируемых соединений шесть обладают достаточно выраженным антигипоксическим действием. Об этом свидетельствовало увеличение продолжительности жизни экспериментальных мышей в условиях острой гипоксии (рис. 6).



Р и с. 6. Антигипоксическое действие пирацетама (*ПАц*, 400 мг/кг) и соединений 1–8 (10 мг/кг) на продолжительность сохранения жизнеспособности мышей (мин) в тесте острой гипоксии замкнутого пространства. *K* – контроль; звездочками отмечены случаи достоверного превышения измеряемого показателя по сравнению с контролем.

Р и с. 6. Антигіпоксична дія пірацетаму (*ПАц*, 400 мг/кг) і сполук 1–8 (10 мг/кг) на тривалість збереження життєздатності мишей у тесті гострої гіпоксії замкнутого простору.

Согласно оценке показателя продолжительности жизни животных (Кз) опытных групп, наибольшая эффективность в данном случае обнаруживалась у соединений 2 и 6. После их введения длительность сохранения жизнеспособности мышей в условиях гипоксии замкнутого пространства возрастала соответственно на 76 и 50 % относительно контроля. Препарат сравнения пирацетам в гораздо более высокой дозе (400 мг/кг) увеличивал время жизни животных в условиях острой гипоксии по сравнению с контролем на 72 %.

Таким образом, результаты изучения нейротропных свойств производных 3-фталимидаоцилокси- и фталимидаоцилоксиэтокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (веществ 1–8) продемонстрировали, что эти агенты проявляют несколько необычный для бенздиазепинов спектр фармакологической активности – они улучшают показатели долговременной памяти и обучения (соединения 2, 6 и 7) и обладают высокой антигипоксической активностью (соединения 1, 2 и 6). Соединения данного ряда относятся к малотоксичным веществам; их ЛД₅₀ превышает 550 мг/кг. Соединения 2, 6 и 7 в весьма низких дозах (10 мг/кг) положительно влияли и на процессы первоочередной обработки полученной информации, её фиксации и консолидации (формирование кратковременной памяти), и особенно на процессы её извлечения через 10 дней после одноразового применения (долговременную память) в ходе всех пяти повторных предъявлений. По силе ноотропного эффекта исследуемые вещества вполне сопоставимы с препаратом сравнения пирацетамом, однако их тестированные дозы были в 40 раз меньшими. Следует отметить, что с увеличением длины цепи в третьем положении бенздиазепинового ядра производных 3-фталимидаоцилокси- и-фталимидаоцилоксиэтокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов их ноотропная активность увеличивается.

Исследование характеристик ЭЭГ показало, что после введения соединений 2, 6 и (особенно) 7 отмечались уменьшение мощности дельта-ритма и одновременное существенное возрастание мощности тета- и особенно бета-осцилляций. Указанные эффекты в ряде аспектов были сходными с таковыми после введения пирацетама в дозе 400 мг/кг, но все же отличались заметной спецификой.

Все стадии исследования соответствовали положениям Европейской Конвенции о защите животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (86/609/ЕЕС, 1986, Страсбург), и нормативам Комитетов по этике Физико-химического института им. А. В. Богатского НАН Украины и Одесского национального медицинского университета МЗ Украины.

Авторы данной работы – С. А. Андронати, Т. Л. Карасева, Я. Р. Кривенко, В. И. Павловский, О. В. Онуфриенко и А. А. Шандра – подтверждают отсутствие конфликтов любого рода относительно коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с исследованием, а также взаимоотношений соавторов статьи.

*С. А. Андронати¹, Т. Л. Карасева¹, Я. Р. Кривенко¹,
В. И. Павловский¹, О. В. Онуфриенко², О. А. Шандра²*

НООТРОПНІ ТА АНТИГІПОКСИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4- БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ

¹ Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Україна).

² Одеський національний медичний університет МОЗ України (Україна).

Резюме

Серед восьми нещодавно синтезованих 3-фталімідаоцилокси- та фталімідаоцилоксиетокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів виявлені три сполуки, що підвищують показники когнітивних функцій білих щурів на 24–43 % у порівнянні з такими у тварин контрольної групи. В тесті водного лабіринту Морріса ці агенти в дозах 10 мг/кг позитивно впливали на показник довгострокової пам'яті на відміну від гормону лептину (10 нМ), який покращував показник короткочасної пам'яті, не впливаючи на довготривалу пам'ять. Пірацетам покращував показники як короткочасної, так і довготривалої пам'яті, але тільки у дозах порядку 400 мг/кг. Уведення згаданих трьох тестованих сполук зумовлювало у щурів зниження потужності дельта-ритма ЕЕГ і одночасне зростання потужностей тета- і (особливо) бета-осциляцій. Усі вісім тестованих сполук у дозах 10 мг/кг проявляли виражену антигіпоксичну дію в умовах гострої гіпоксії замкнутого простору в дослідах на мишах. Найбільша ефективність виявлялась у двох сполук, які збільшували час виживання мишей відповідно на 76 і 50 % щодо контролю. Таким чином, вісім тестованих сполук поряд з високою антигіпоксичною активністю демонстрували дещо нетиповий для бенздіазепінів аспект фармакологічної активності – вони покращують довготривалу пам'ять, здатність до навчання і чинять специфічний вплив на характеристики ЕЕГ. Сполуки цього ряду є малотоксичними, їх LD₅₀ перевищує 550 мг/кг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко, *Транквилизаторы*, Наук. думка, Киев (1980).
2. С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский, *Феназепам*, Наук. думка, Киев (1982).
3. С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко и др., *Гидазепам*, Наук. думка, Киев (1992).
4. Т. Л. Карасьева, Л. В. Попова, С. А. Андронати, “Вивчення впливу анксиолітиків, похідних 1,4-бенздіазепінового ряду на процеси пам’яті в експериментах на щурах”, *Ліки*, **3/4**, 84-86 (2003).
5. А. А. Казакова, Т. Л. Карасева, В. И. Павловский и др., “Влияние производных цис-3-арилден(гетарилден)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов на когнитивные функции крыс”, *Вісн. психіатрії та психофармакотерапії*, **17**, № 1, 24-26 (2010).
6. Т. Л. Карасева, В. С. Битенский, С. Г. Соболева и др., “Нейротропные свойства лептина и его влияние на фармакологическую активность агонистов бенздиазепиновых и серотониновых (5-НТ_{1a}) рецепторов”, *Вісн. психіатрії та психофармакотерапії*, (25), № 2, 50-56 (2014).
7. С. А. Шестеренко, І. І. Романовська, В. І. Павловський та ін., “Вплив структури естерів 3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-ону на ступінь їх гідролізу, що каталізується карбоксилестеразою мікросомальної фракції печінки свині”, *Biotechnol. Acta*, **6**, № 2, 80-84 (2013).
8. Патент России «Применение антагонистов лептина для лечения резистентности к инсулину при диабете II типа», Й. Эртль, Г. Прайбиш, Г. Мюллер, опубл. 27.03.03, Бюл. № RU2201249С2.
9. J. Simpson and J. P. Kelly, “Impact of environmental enrichment in laboratory rats-behavioral and neurochemical aspects,” *Behav. Brain Res.*, **222**, No. 1, 246-264 (2011).
10. D. R. Morris, “Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat,” *J. Neurosci. Methods*, **11**, No. 1, 47-60 (1984).
11. И. Г. Лильп, Ф. З. Бизикоева, И. Полетаева, В. И. Иванов, “Межлинейные различия в способности к обучению мышей линий 101/НУ и СВА в водном лабиринте (модифицированный тест Морриса)”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **124**, 666-668 (1997).
12. Е. В. Митрошина, М. В. Ведунова, А. А. Миронов и др., “Нейропротекторное действие каннабиноида N-арахидоноилдофамина при моделировании острой гипобарической гипоксии мозга”, *Нейрол. вестн.*, **44**, № 1, 14-19 (2012).
13. M. Steriade, P. Gloor, R. R. Llinas, et al., “Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **76**, 481-508 (1990).
14. B. Nickel, H. O. Borbe, and I. Szelenyi, “Effect of selegiline and desmethyl-selegiline on cortical electric activity in rats,” *J. Neural Transm.*, **32**, 139-144 (1990).
15. С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*, Морион, Киев (2001).