

## References

- Moriette G, Rameix S, Azria E, et al. Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone. *Arch Pediatr.* 2010;17(5):518-526.
- Shunko EE, Yablon OS. Dity z duzhe maloyu masoyu tila: suchasni problemy organizatsii medychnoi dopomogy, intensyvnoi terapii ta vyhodzhuvannya [Very low birth weight infants: the problems of organization of medical care and intensive therapy]. *Zhinochyy likar [Women's doctor]*. 2007;4:13.
- Poudel P, Budhathoki S. Perinatal characteristics and outcome of ELBW infants at NICU of a developing country: an experience at eastern Nepal. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(5): 441-447.
- Haghighi L, Nojomi M, Mohabbatian B, et al. Survival predictors of preterm neonates: hospital based study in Iran (2010-2011). *Iran J Reprod Med.* 2013;11(12):957-964.
- Thakur N, Saili A, Kumar A, et al. Predictors of mortality of extremely low birthweight babies in a tertiary care centre of a developing country. *Postgrad Med J.* 2013; 9(1058): 79-684.
- Thirarinsdottir BK, Georgsdottir I, Johannsson JH, et al. Extremely low birthweight infants in Iceland 1991-95. Risk factors for perinatal and neonatal death. *Laeknabladid.* 2009;95(2):105.
- Mukhopadhyay K, Louis D, Mahajan R, et al. Predictors of Mortality and Major Morbidities in Extremely Low Birth Weight Neonates. *Indian Pediatrics.* 2013;50:1119-1123.
- Claas MJ, Bruinse HW, Van der Heide-Jalving M, et al. Changes in Survival and Neonatal Morbidity in Infants with a Birth Weight of 750 g or Less. *Neonatology.* 2010;98(3):278-288.
- Lee HC, Bennett MV, Schulman J, et al. Accounting for variation in length of NICU stay for extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2013;33(11):872-876.
- Goldstein RF, Cotten CM, Shankaran S, et al. Influence of gestational age on death and neurodevelopmental outcome in premature infants with severe intracranial hemorrhage. *J Perinatol.* 2013;33(1):25-32.
- Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, et al. Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants: Added Role of Neonatal Infection. *Pediatrics.* 2009;123:313-318.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics.* 2010;126:865-873.
- Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with Candida infection. *J Pediatr.* 2013;163(4):961-967.
- Xia B, Tang J, Xiong Y, et al. Peripherally inserted central catheters and the incidence of candidal sepsis in VLBW and ELBW infants: is sepsis increased? *World J Pediatr.* 2010;6(2):154-157.
- Alleman BW, Bell EF, Li L, et al. Individual and center-level factors affecting mortality among extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2013;132(1):175-184.
- Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X, et al. Trends in survival among extremely low birth weight infants (less than 1000 g) without significant bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2012;12:63.

## The neuropharmacological study of diumancal and decursinol – a new generation of calcium antagonists

\*R. Abdullayeva, E. Agaev

Department of Pharmacology, Medical University of Azerbaijan, Baku

Corresponding author: abdu\_rashida@mail.ru. Manuscript received April 22, 2014; accepted May 15, 2014

### Abstract

**Background:** The present study investigated the influence of diumancal and decursinol on the level of monoamines and products of lipid peroxidation within the different brain structures (hypothalamus, frontal cortex, striatum) and the importance of presynaptic and postsynaptic parts of catecholaminergic system of the brain in their mechanism of action.

**Material and methods:** The study was conducted on 520 white male rats, 150-220 g weight. The substances were administered intraperitoneally in the following dosages: diumancal – 0.1 mg/kg; 0.5 mg/kg; 1 mg/kg; decursinol – 1 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg and verapamil – 5 mg/kg; 15 mg/kg.

**Results:** The study revealed that diumancal and decursinol have dose dependent, two-phase action: in low dosage they activate, while in high dosage they suppress behavioral activity of rats. The use of pharmacological analyzers (слонидин 0.05 мг/кг, апоморфин 0.1 мг/кг; 1 мг/кг, α-methyltyrosine 200 мг/кг, propranolol 15 мг/кг) allowed to reveal the importance of pre- and postsynaptic catecholaminergic mechanisms of the brain in the mechanism of action of diumancal and decursinol. During trials both drugs increased serotonin level in hypothalamus, corpus striatum and frontal cortex, decreased norepinephrine in hypothalamus and frontal cortex and dopamine in corpus striatum. The level of dopamine in hypothalamus and frontal cortex decreased after administration of low doses of diumancal and decursinol and did not change under the influence of high doses.

**Conclusions:** Diumancal and decursinol decrease the formation of products of lipid peroxidation, increased during stress, and possibly have antioxidant action.

**Key words:** diumancal, decursinol, behavioral activity, catecholaminergic system, lipid peroxidation.

## Нейрофармакологическое изучение эффектов диуманкала и декурсинола – антагонистов кальция нового поколения

### Введение

В современном мире стремительное развитие науки и техники характеризуется динамичным увеличением таких нежелательных проявлений, как различные психоневротические нарушения и психические патологии. Для

фармакологической коррекции данных заболеваний широко используются психоактивные лекарственные средства различных групп (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы и др.). Практически каждому лекарственному средству из данных групп, в той или иной

степени, присущи сильные побочные эффекты. Следовательно, поиск новых лекарственных препаратов, обладающих нейротропной активностью и вызывающих минимальные побочные явления, остается одной из самых актуальных проблем психофармакологии.

Известно, что ионы кальция играют важную роль в регулировании физиологических функций организма со стороны нервной системы [1]. Изменения в системе ионов кальция являются причиной серьезных нарушений в нейромедиаторных процессах и приводят к существенным изменениям чувствительности экзогенных лигандов к соответствующим рецепторам [2, 3]. Исследование электрической активности головного мозга показывает, что хотя антагонисты кальция (АК) не оказывают значительного воздействия на нормальную электрическую активность нейронов, тем не менее они проявляют высокую фармакологическую активность в различных патологических ситуациях [4].

Нарушение оптимального уровня данных ионов в нервных клетках приводит к ускорению метаболических процессов в нейронах, а также увеличению свободных радикалов и метаболитов арахидоновой кислоты. Это, в свою очередь, приводит к активизации ряда труднорегулируемых в пределах клетки нейробиохимических реакций и последующему повреждению и смерти нейронов. Известно, что АК оказывают стабилизирующее и антиоксидантное воздействие на мембрану клетки посредством снижения накопления ионов кальция в самой клетке [5, 6, 7].

Принимая во внимание литературные данные о незаменимой роли ионов кальция в обеспечении активности нейронов и о психоактивных свойствах АК, было проведено нейрофармакологическое изучение диуманкала и декурсинола – АК нового поколения, входящих в группу производных 2 Н<sub>1</sub> бензопирана 2-она.

Диуманкал – 7,7'-этилендиоксисбензопирандион-2,2' по химическому составу относится к синтетическим лекарственным веществам. Терапевтическая эффективность, безопасность и фармакокинетические показатели диуманкала были детально изучены в доклинических исследованиях [8]. В кардиологической практике диуманкал успешно применяется как антиангинальное, антиишемическое и антиаритмическое средство [9, 10].

Декурсинол по химической структуре является 2,2-диметил-3-окси-3,4-дигидропирано-5,6:6,7-кумарином. Декурсинол был синтезирован из корней *Seseli grandivittatum* (жабрицы крупно-канальцевой, семейство *Apiaceae*) широко распространенной в Шахбузском районе Нахичеванской АР [11]. Каждый из препаратов наряду с кальциевыми каналами L-типа проявляет чувствительность к каналам N- и T-типа, обладающих способностью модулировать выделение таких нейромедиаторов как дофамин, норэпинефрин, серотонин, ацетилхолин и ГАМК [10, 12]. В литературных источниках отсутствует информация о воздействии диуманкала и декурсинола на катехоламинергические нейромедиаторные системы. В связи с этим, данное исследова-

ние направлено на изучение воздействия диуманкала и декурсинола на уровень моноаминов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных структурах головного мозга, а также роль пре- и постсинаптических звеньев катехоламинергической системы в механизме действия этих веществ.

### Материал и методы

Исследования проводились на 520 самцах белых беспородных крыс весом 150-220 гр. Для исключения воздействия биологических ритмов на физическую активность и нейробиохимические процессы в головном мозге крыс, опыты проводились утром в одно и то же время. Температура в экспериментальной комнате поддерживалась на уровне 20-22°C. Содержание и кормление животных, а также опыты проводились в соответствии с этическими нормами. Количество животных, задействованных в опытах, соответствовало числу достаточному для получения статистически достоверных результатов.

Поведение крыс исследовалось посредством метода «открытое поле». Для создания модели нейробиохимической патологии использовались различные фармакологические анализаторы, на фоне которых изучались изменения в поведенческих реакциях животных. При проведении нейробиохимических исследований использовались спектрофлуорометрические методы, используя одномоментный метод определения моноаминов, предложенный Б. М. Коганом и Н. В. Нечаевым [13]. Биохимические анализы по определению продуктов ПОЛ в биологических мембранах проводились в «Спектрофотометр-26». В ходе исследования проводилось сравнение диуманкала (ЛД<sub>50</sub> 2500 мг/кг) в дозе 0,1; 0,5; 1 мг/кг и декурсинола (ЛД<sub>50</sub> 175 мг/кг) в дозе 1; 5; 10 мг/кг с классическим АК верапамилом в дозе 15; 25 мг/кг. Апоморфин (0,1; 1 мг/кг), клонидин (0,05 мг/кг), α-метилтирозин (200 мг/кг) и пропранолол (15 мг/кг) были введены в брюшную полость. Животным из контрольной группы был введен 0,9%-ый раствор NaCl в брюшную полость. Статистический анализ результатов исследования проведен непараметрическим методом Вилкоксона-Манна-Уитни с использованием таких программ как MS EXCEL, SPSS и S-PLUS.

### Результаты и обсуждение

Фармакоэтиологическое исследование показало увеличение ( $p < 0,05$ ) горизонтальной и вертикальной активности и обнюхивание на 56%, 40%, и 43% соответственно, под влиянием диуманкала в дозе 0,1 мг/кг, но не привел к статистически значимым изменениям в показателях груминга и дефекации. Так как диуманкал в дозе 0,5 мг/кг не привел к статистически значимым изменениям в поведении подопытных животных, данная доза была исключена из последующих стадий исследования. При повышении дозы диуманкала до 1 мг/кг отмечалось подавление всех двигательных реакций – горизонтальная активность снизилась на 59%, груминг – на 39%, вертикальная активность – на 28%, обнюхивание – на 44%, и дефекационных болюсов – на 10% ( $p < 0,05$ ). В параллельных

опытах декурсинол в дозе 1 мг/кг приводит к статистически достоверной стимуляции горизонтальной двигательной активности. В проведенном опыте наблюдалась активация и других поведенческих показателей, несмотря на статистическую недостоверность полученных результатов. Следует отметить, что изменения, вызванные декурсинолом в дозе 1 мг/кг, оказались более слабыми по сравнению с действием малых доз диуманкала (0,1 мг/кг). Повышение дозы декурсинола до 5 мг/кг не привело к статистически значимым изменениям в поведенческих реакциях, применение данной дозировки было исключено из последующих стадий исследования. Повышение дозы декурсинола до 10 мг/кг привело к эффекту подавления поведенческих реакций крыс аналогичное действию диуманкала в дозе 1 мг/кг. В конечном результате, горизонтальная активность снизилась на 50%, вертикальная активность – на 22%, обнюхивание – на 33%, и груминг – на 29%.

Изменения в двигательной активности животных, зависящие от дозировки диуманкала и декурсинола, можно связать с воздействием этих веществ на соответствующие каналные системы. В некоторых научных источниках встречаются предположения, что антагонисты кальция в малых дозах открывают, а в больших дозах блокируют кальциевые каналы [14]. Изменения в поведении, вызванные диуманкалом и декурсинолом, не отличаются от изменений, вызванных классическим АК – верапамилем (15-25 мг/кг), что позволяет охарактеризовать оба вещества как потенциально активных представителей группы АК.

С целью определения роли пресинаптических норадренергических рецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола, было изучено воздействие каждого из этих веществ на поведенческие реакции крыс на фоне малых доз клонидина. Клонидин (0,05 мг/кг) привел к резкому подавлению поведенческих реакций крыс. Применение диуманкала (0,1 мг/кг) на фоне клонидина привело к повышению горизонтальной активности в 1,3 раза, и вертикальной активности в 1,5 раза, при этом по другим параметрам статистически достоверных изменений не отмечалось. По показателю вертикальной активности декурсинол (1 мг/кг), в отличие от диуманкала, более эффективно устраняет седативное действие клонидина.

Назначение диуманкала и декурсинола в больших дозах на фоне клонидина усугубило седативное действие анализатора в отношении некоторых поведенческих параметров. Возможно, данное состояние возникает как результат блокады кальциевых каналов диуманкалом и декурсинолом в больших дозах, и однонаправленного воздействия постсинаптических тормозящих (действие антагонистов кальция) и пресинаптических стимулирующих (действие клонидина) механизмов на поведенческие параметры.

Результаты, полученные на данном этапе исследования, дают основание говорить об участии пресинаптических  $\alpha_2$  адренорецепторов в механизме действия малых доз диуманкала и декурсинола. Предположения о блоки-

рующем действии антагонистов кальция на пресинаптические  $\alpha_2$  адренорецепторы также подтверждаются различными литературными источниками [15, 16]. С другой стороны, устранение седативного действия клонидина дает основание для дальнейшего проведения экспериментальных исследований каждого из двух антагонистов кальция как потенциально активных препаратов с антидепрессантным действием.

С целью определения роли пресинаптических дофаминовых рецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола оба вещества были изучены на фоне апоморфина при дозе в 0,1 мг/кг. При данной дозе апоморфин, активизируя пресинаптические ДА рецепторы, приводит к замедлению высвобождения медиатора в синаптической щели.

В нашем исследовании назначение апоморфина вызвало угнетение поведенческих реакций крыс. Диуманкал и декурсинол в малых дозах не оказывают влияния на седацию, вызванную апоморфином. Данные вещества в больших дозах усиливают ( $p > 0,05$ ) седативный эффект апоморфина на такие компоненты поведенческих реакций как горизонтальная активность и обнюхивание, в то время как влияние на другие показатели незначительно. Усиление седативного эффекта при назначении диуманкала и декурсинола на фоне пресинаптических доз апоморфина объясняется блокадой кальциевых каналов при больших дозах АК, а также синергизмом седативному действию апоморфина. Полученные результаты указывают на несущественную роль пресинаптических дофаминовых рецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола, вне зависимости от их дозировки.

Действие диуманкала и декурсинола было изучено на фоне активизации постсинаптических дофаминергических рецепторов. На фоне высоких доз апоморфина (1 мг/кг) диуманкал и декурсинол, вне зависимости от дозы, не устраняют состояние дофаминергической гиперактивности, вызванное апоморфином. Данное обстоятельство дает основание говорить о том, что изменения в поведенческих реакциях белых крыс, вызванные применением диуманкала и декурсинола, не связаны с модуляциями постсинаптических дофаминовых рецепторов, а запускаются при помощи других механизмов. Согласно современным представлениям, диуманкал помимо влияния на кальциевые каналы, оказывает глутаматергическое воздействие, замедляет пресинаптический выброс ацетилхолина, и проявляет ГАМК-миметическую активность [12].

С целью определения роли постсинаптических адренорецепторов в механизме действия диуманкала и декурсинола, было исследовано воздействие каждого из этих веществ на фоне пропранолола. Пропранолол при дозе 15 мг/кг не привел к значительным изменениям в поведенческих реакциях крыс по сравнению с контрольной группой. Комбинация пропранолола с малыми дозами диуманкала и декурсинола не выявила статистически значимых различий в поведении животных. Вместе с тем, в группах животных, получающих большие дозы АК, отме-

чалась тенденция к усилению седативного эффекта, присущего диуманкалу и декурсинолу при этих дозах. Однако данный результат оказался статистически недостоверным. Результаты использования диуманкала и декурсинола в комбинации с пропранололом дают основание прийти к выводу, что роль  $\beta$  адренорецепторов в механизме действия малых доз данных веществ незначительна. Усиление седативного эффекта при применении больших доз АК в комбинации с пропранололом, дает основание предполагать, что  $\beta$  адренорецепторы задействованы в механизме действия этих веществ. В научной литературе есть сведения о блокирующем действии АК и производных бензопирана как на  $\alpha$ , так же и на постсинаптические  $\beta$  адренорецепторы [17, 8].

Изучено влияние диуманкала и декурсинола на поведенческие реакции белых крыс на фоне  $\alpha$ -метилтирозина, истощающего эндогенные запасы биогенных аминов.  $\alpha$ -метилтирозин в дозе 200 мг/кг снижает запасы норадреналина (НА) на 40-50%, а дофамина (ДА) на 25-30% [18]. В основном снижение происходит за счет истощения лабильных запасов. Результаты исследования показали, что через 5 часов после инъекции  $\alpha$ -метилтирозина было отмечено резкое торможение в поведенческих реакциях крыс. Малые дозы диуманкала и декурсинола не устраи-

вают седативный эффект, вызванный  $\alpha$ -метилтирозином и не проявляют присущее им активизирующие действие в малых дозах. Учитывая, что под воздействием  $\alpha$ -метилтирозина истощаются, в первую очередь, лабильные запасы, то полученные результаты дают основание предположить участие лабильных запасов медиатора в активизирующем действии изученных АК в малых дозах. Подтверждение данных предположений требует проведения дальнейших нейрофармакологических и нейрохимических исследований.

С целью определения связи между изменениями в поведенческих реакциях крыс и содержанием моноаминов было изучено воздействие диуманкала и декурсинола на уровень (НА), дофамина (ДА) и серотонина (5-ОТ) в гипоталамусе, фронтальной коре и полосатом теле.

Как видно из полученных результатов (таб. 1) во фронтальной коре диуманкал в дозе 0,1 мг/кг снизил уровень НА на 10%; в дозе 1 мг/кг – на 25%; декурсинол в дозе 1 мг/кг – на 17%; в дозе 10 мг/кг – на 19%. Снижение уровня НА во фронтальной коре отмечается также и на фоне верапамила. Исследуемые вещества также снижают уровень НА в полосатом теле и гипоталамусе. Данный эффект наблюдается в полосатом теле лишь на фоне больших доз АК. Факт того, что АК снижают уро-

Таблица 1

**Влияние антагонистов кальция на уровень нейромедиаторов в различных структурах головного мозга крыс ( $p < 0,001$ ) нг/г**

Исследуемое вещество	Стриатум			Гипоталамус			НА	ДА	5-ОТ
	НА	ДА	5-ОТ	НА	ДА	5-ОТ			
Контроль NaCl 0,9%	563,8	642,1	414,9	689,6	756,6	526,9	548,1	582,0	346,1
Верапамил 2 мг\кг	598,6	502,3	495,4	574,9	769,6	501,3	386,8	600,9	403,8
Верапамил 15 мг\кг	409,0	443,3	516,1	500,5	543,1	604,0	384,6	483,9	413,5
Диуманкал 0,1 мг\кг	606,8	584,3	465,6	617,8	774,4	535,9	493,6	612,8	390,8
Диуманкал 1 мг\кг	401,6	553,6	472,5	527,3	683,9	622,9	416,0	468,6	426,1
Декурсинол 1 мг\кг	582,9	544,1	461,4	601,6	689,1	595,8	456,8	597,1	384,1
Декурсинол 10 мг\кг	469,5	464,5	519,3	581,8	613,4	586,4	445,1	469,0	443,9

вень НА в структурах мозга и вызывают изменения в метаболизме, нашел отражение и в других исследованиях [19, 20]. Следовательно, участие данной системы в действии диуманкала и декурсинола на поведенческие реакции крыс не вызывает сомнений.

В малых дозах верапамил, диуманкал и декурсинол во фронтальной коре, а верапамил и диуманкал в гипоталамусе не вызывают статистически значимых изменений уровня ДА, в то время как в больших дозах приводят к значительному снижению уровня ДА во всех вышеуказанных структурах. Снижение уровня ДА в структурах мозга под действием диуманкала и декурсинола при учете непосредственного участия кальциевых каналов N-типа в высвобождении ДА [21, 22] находит свое логическое подтверждение.

Следует отметить, что исследуемые АК увеличивают уровень 5-ОТ во всех структурах мозга. Лишь в полоса-

том теле под воздействием малых доз диуманкала и верапамила значительно меняется уровень 5-ОТ. Наиболее высокое повышение уровня 5-ОТ (28%) наблюдается во фронтальной коре под воздействием декурсинола (доза 10 мг/кг).

В последних научных исследованиях есть данные об участии АК в обмене 5-ОТ и полученные в ходе наших исследований результаты подтверждают научные предположения ряда авторов [23, 24].

Результаты наших исследований показали, что наряду с кальциевыми каналами, изменения в моноаминергических процессах также играют важную роль в механизме действия диуманкала и декурсинола. Выявление роли норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем в механизме действия АК подтверждает их потенциальное психоактивное действие и дает основание для проведения более широких исследо-

ваний в данном направлении. Результаты данного исследования могут быть использованы при разработке и подготовке новых тактик лечения по фармакологической коррекции психоневротических нарушений в доклинических и экспериментальных исследованиях.

Для определения роли процессов ПОЛ в механизме действия диуманкала и декурсинола, были изучены изменения уровней диеновых конъюгатов (ДК), гидропероксидов (ГП) и малонового диальдегида (МДА) в структурах головного мозга крыс под действием данных веществ. Исследования выявили, что диуманкал в дозе 1 мг/кг вызывает статистически недостоверное снижение уровня МДА и ГП в гипоталамусе и полосатом теле, но повышает уровень ДК на 10% (таб. 2). Декурсинол в дозе 10 мг/кг снижает уровень ГП на 4% ниже, чем у крыс из контрольной группы. В то время как уровень МДА и ДК оказался выше на 4-5%. Верапамил в дозе 15 мг/кг повышает уровень ДК в гипоталамусе на 30%, ГП – на 11%, МДА – на 6%. При применении диуманкала в дозе 1 мг/кг наблюдается статистически недостоверное снижение уровня ПОЛ во фронтальной коре. Декурсинол в дозе 10 мг/кг не оказывает значительного влияния на уровень ГП и МДА, но повышает уровень ДК на 12% по сравнению с контрольной группой. Верапамил во фронтальной коре повышает уровень ГП на 4%, МДА – на 10%, ДК – на 12%.

При применении диуманкала в дозе 1 мг/кг в полосатом теле наблюдалось незначительное снижение (статистически недостоверное) уровня ГП и МДА, а повышение уровня ДК – на 17%. Декурсинол в дозе 10 мг/кг снизил уровень ГП на 4%, но повысил уровень МДА и ДК на 4% и 8%, соответственно. Верапамил в дозе 15 мг/кг привел к повышению уровня ГП на 14%, МДА – на 8%, и ДК – на 11%. Факт того, что АК в больших дозах повышают уровень ДК, можно объяснить не специфическими особенностями их действия, а неспецифическими эффектами, возникающими при данных дозах.

В ходе проводимых опытов, учитывая гиперпродукцию активных форм кислорода в патогенезе стресса, определился уровень ПОЛ на фоне стресса. Для созда-

ния стрессовой модели подопытные животные подвергались болевому раздражению в 2 мА на протяжении 3-х дней. Для опыта были подобраны эмоционально лабильные животные. Наблюдалось статистически значимое увеличение продуктов ПОЛ у животных, подвергшихся стрессу, по сравнению с контрольной группой.

Наиболее высокое увеличение продуктов ПОЛ отмечалось в полосатом теле, при этом уровень ДК повысился в 1,7 раз, ГП – в 1,5 раз, и МДА – в 1,6 раз. В гипоталамусе отмечалось увеличение уровня МДА. Диуманкал в дозе 1 мг/кг в гипоталамусе снизил уровень ДК на 7%, ГП – на 18%, МДА – на 26%. При дозировке декурсинола 10 мг/кг в гипоталамусе отмечалось снижение уровня ДК на 5%, ГП – на 11,5%, МДА – на 12%. Несмотря на то, что воздействие верапамила на уровень ГП и МДА оказалось слабее, чем у производных 2 Н<sub>1</sub> бензопиран 2-она, воздействие на уровень ДК оказалось аналогичным. Во фронтальной коре каждый из исследуемых АК имел одинаковое воздействие, т.е. привел к снижению уровня ГП на 17-19%. При дозе диуманкала 1 мг/кг и верапамила 15 мг/кг уровень МДА снизился на 19%, а при дозе декурсинола 10 мг/кг – на 16%.

Наиболее незначительные изменения уровня ДК отмечались во фронтальной коре. Несмотря на снижение данного показателя под действием диуманкала на 9%, при применении декурсинола и верапамила отмечалось снижение на 0,8%, что указывает на отсутствие статистической достоверности. По сравнению с животными, подвергавшимися стрессу, под действием диуманкала в дозе 1 мг/кг в полосатом теле отмечалось снижение ГП на 15%, МДА – на 16%, и ДК – на 10%. В полосатом теле декурсинол в дозировке 10 мг/кг привел к снижению уровня ГП на 24%, МДА – на 22%, и ДК – на 10%. Наиболее значимое воздействие на уровень МДА (снижение на 26%) в полосатом теле оказал верапамил в дозе 15 мг/кг. В сравнении с декурсинолом, верапамил показал более слабое действие, снизив уровень ГП на 18%.

Полученные результаты указывают на наличие потенциальной антиоксидантной активности у производных 2 Н<sub>1</sub> бензопиран 2-она, что расширяет их терапев-

Таблица 2

**Влияние антагонистов кальция на уровень продуктов ПОЛ в различных структурах головного мозга крыс на фоне стресса**

Вещества	Гипоталамус			Фронтальная кора			Полосатое тело		
	ГП	МДА	ДК	ГП	МДА	ДК	ГП	МДА	ДК
Контроль	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Диуманкал 1 мг/кг	97	95	110	98	96	96	94	91	117
Декурсинол 10 мг/кг	96	105	104	100	99	112	96	104	108
Верапамил 15 мг/кг	111	106	129	104	110	112	114	108	111
Стресс	122	159	141	109	125	128	153	169	173
Диуманкал 1 мг/кг	82	74	93	83	81	91	85	84	90
Декурсинол 10 мг/кг	88	78	95	81	84	99	76	78	89
Верапамил 15 мг/кг	95	84	93	83	81	99	82	74	87

Примечание: контрольная группа принимается условно за 100%.

тическое применение. Наблюдаемая у диуманкала и декурсинола антиоксидантная активность связана не только с блокированием кальциевых каналов и антигипоксантами свойствами препаратов, но и с мембраностабилизирующим действием, возникающим в результате изменения химических свойств вязкости липидов в клеточной мембране, благодаря наличию у данных препаратов липофильных свойств.

### Заклучение

1. На основе метода «открытое поле», экспериментально было выявлено, что диуманкал и декурсинол в малых дозах приводят к стимуляции, а в больших дозах к подавлению поведенческих параметров. Вызванные изменения дают основание полагать, что данные препараты обладают нейротропной активностью, и в основе тропности к нейромедиаторным процессам лежит дозировка препаратов.

2. Диуманкал (0,1 мг/кг) и декурсинол (1 мг/кг) частично снимают седативное действие клонидина (0,05 мг/кг), но не оказывают влияния на седативное действие апоморфина (0,1 мг/кг). Данное обстоятельство указывает на участие пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов в проявлении фармакологического эффекта диуманкала и декурсинола. Исследования, проводимые на фоне  $\alpha$ -метилтирозина, дают основание полагать, что лабильные запасы медиатора принимают участие в двигательной активации, вызванной малыми дозами диуманкала и декурсинола.

3. Исследования диуманкала и декурсинола на фоне пропранолола, показали, что постсинаптические  $\beta$  адренорецепторы заинтересованы в механизме действия данных препаратов. Исследования диуманкала и декурсинола с применением апоморфина (1 мг/кг) показали, что постсинаптические дофаминергические рецепторы не принимают участия в механизме действия данных препаратов.

4. Нейрохимическое исследование диуманкала и декурсинола показывает, что при остром эксперименте данные препараты повышают уровень серотонина во всех исследуемых структурах головного мозга крысы, но снижают уровень НА в гипоталамусе и фронтальной коре и уровень ДА в полосатом теле. Лишь большие дозы диуманкала и декурсинола снижают уровень ДА в гипоталамусе и лобной доле, и уровень НА в полосатом теле.

5. На фоне стресса диуманкал и декурсинол проявляют антиоксидантную активность, снижая уровень продуктов перекисного окисления липидов в структурах головного мозга крысы.

### References

1. Lacinova L. Voltage-dependent calcium channels. *General Physiology and Biophysics*. 2005;1:1-78.
2. Momiyama T. Calcium channel subtypes mediating central synaptic transmission. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 2002;119:235-240.
3. Sabrià J, Pastor C, Clos M, et al. Involvement of voltage-sensitive calcium channels in the presynaptic regulation of noradrenaline release in rat brain cortex and hippocampus. *J Neurochem*. 1995;64:2567-2571.
4. Siesjo B. Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. *Eur. Neurol*. 1990;30:3-9.

5. Ito Y, Araki N. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Neuroprotective effect of calcium antagonists. *Clin. Calcium*. 2010;20:83-88.
6. Berkels R, Egink G, Marsen T, et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension*. 2001;37:240-245.
7. Yao K, Ina Y, Nagashima K, et al. Antioxidant effects of calcium antagonists in rat brain homogenates. *Biol. Pharm. Bull*. 2000;23:766-769.
8. Abishev AZ, Agaev EM, Semenov EB. Antagonist ionov kaltsiya novogo pokoleniya [New generation antagonists of calcium channels]. Baku: AMU, 2003;236.
9. Agaev EM, Abishev AZ. Antagonist ionov kaltsiya sredstva dlya lecheniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Antagonists of calcium channels for the treatment of cardio-vascular diseases] (review). *Azerb. med. jurnal*. 2001;2:3-8.
10. Dyachuk GI. Proizvodnie kumarina-novaya gruppa serdechno-sosudistykh veshstv, vliyayushchikh na kaltsiyzavisimye protsessy [Coumarine derivatives, a new group of cardio-vascular compounds affecting calcium dependent processes]; Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [MD thesis abstract]. Sankt Peterburg, 1993;39.
11. Agaev EM. Razrabotka tekhnologii dekursinola-preparata kumarinovogo ryada iz korney jabritsi krupnokaltsevoy [Development of technology of decurcinol-coumarine derivative from Seseli Grandivatum]; Avtoref. dis. kand. farm. nauk [PhD thesis abstract]. Sankt Peterburgskiy khimiko-farmatsevticheskiy institut [Clinical-pharmaceutical institute of St. Petersburg]. 1993;22.
12. Stepanov KA. Tsentralnye efekty diumankala i drugikh novykh proizvodnykh benzopirana [Central effects of diumancal and other new derivatives of benzopirane]; Avtoref. dis. kand. farm. nauk [PhD thesis abstract]. Sankt Peterburgskiy Institut Toksikologii [Institute of Toxicology of St. Petersburg]. 2000;20.
13. Kogan BM, Nechaev NB. Chuvstvitelnyy i bistriy metod odnovremennogo opredeleniya dofamina, noradrenalina, serotoninina i oksindolukusnoy kisloty v odnoy probe [Sensitive and fast one-stage method of detection of dopamine, noradrenalin, serotonin and oxyindolacetic acid in one sample]. *Laborator. delo [Laboratory work]*. 1979;5:301-303.
14. Fulga I, Stroescu V. Experimental research on the effect of calcium channel blockers nifedipine and verapamil on the anxiety in mice. *Rom. J Physiol*. 1997;34:127-136.
15. Galzin A, Langer S. Presynaptic alpha 2-adrenoceptor antagonism by verapamil but not by diltiazem in rabbit hypothalamic slices. *Br. J Pharmacol*. 1983;78:571-577.
16. Srivastava S, Nath C. The differential effects of calcium channel blockers in the behavioural despair test in mice. *Pharmacol Res*. 2000;2:293-297.
17. Andersson K. Pharmacodynamic profiles of different calcium channel blockers. *Acta. Pharmacol. Toxicol*. 1986;58:31-42.
18. Kudrin VS, Klodt PM, Narkevich VB, et al. Neyrofarmakologicheskoe izuchenie effektivov sovmestnogo vvedeniya verapamila i olanzapina na sodержanie neyromediatorov v strukturax mozga kris Vistar [Neuropharmacological study effect of co administration of verapamil and olanzapine to the level of neuromediators on rat brain structures]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*. 2005;6:12-14.
19. Rech R, Borys H, Moore K. Alterations in behavior and brain catecholamine levels in rats treated with  $\alpha$ -methyltyrosine. *J Pharmacol. and Exp. Ther*. 1966;153:412-419.
20. Sabrià J, Pastor C, Clos M, et al. Involvement of voltage-sensitive calcium channels in the presynaptic regulation of noradrenaline release in rat brain cortex and hippocampus. *J Neurochem*. 1995;64:2567-2571.
21. Chaudieu I, Alonso R, Mount H, et al. Effects of L- and N-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel antagonists on excitatory amino acid-evoked dopamine release. *European Journal of Pharmacology*. 1992;220:203-209.
22. El Ayadi A, Afailal I, Errami M. Effects of voltage-sensitive calcium channel blockers on extracellular dopamine levels in rat striatum. *Metab. Brain Dis*. 2001;16:121-131.
23. Gaggi R, Dall'Olivo R, Roncada P, et al. Effects of isradipine and darodipine on serotonergic system of the rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1995;51:183-187.
24. Colado M, Alfaro M, López F, et al. The effect of dihydropyridine calcium channel agents on 5-HT metabolism in the CNS of the rat. *J Pharm. Pharmacol*. 1991;43:662-664.