

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2023 Том 15 №4

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2023 Vol. 15 №4

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.174>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

# Изучение нейротропных свойств новых противоэпилептических азотсодержащих препаратов

Р.Г. Пароникян<sup>1</sup>, Г.Г. Авакян<sup>2</sup>, В.Н. Авакян<sup>3</sup>, Е.Г. Пароникян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственная некоммерческая организация «Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии» Национальной академии наук Республики Армения (пр-т Азатутян, д. 26, Ереван 0014, Армения)

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, Москва 117513, Россия)

<sup>3</sup> Центр реабилитационной и традиционной медицины «Альт-Мед» (ул. Акопа Акопяна, д. 3/15, Ереван 0054, Армения)

Для контактов: Рузанна Гарниковна Пароникян, e-mail: [paronikyanruzanna@gmail.com](mailto:paronikyanruzanna@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** в экспериментальном исследовании оценить эффективность новых азотсодержащих соединений для купирования эпилептиформных состояний и провести молекулярное моделирование нового нейротропного препарата.

**Материал и методы.** Проводилось изучение противосудорожной и психотропной активности шести новых синтезированных в Институте тонкой органической химии гетероциклических соединений: № 1 (тетрагидробензотиенопиримидин), № 2 (пиридопиримидин), № 3 (пиранотриазолопиримидин), № 4 (тиоалкилпиранотриазолопиримидин), № 5 (пиразолилтетрагидротиеноизохинолин) и № 6 (тиоксопиранопиримидин). Опыты выполняли на 300 белых аутбредных мышках-самцах массой 18–24 г и 48 крысах-самцах массой 120–150 г. Противосудорожный спектр действия исследовали на мышках по тестам «максимальный электрошок», «коразоловые судороги». Психотропные свойства соединений определяли по тестам: «приподнятый крестообразный лабиринт», «открытое поле», «конфликтная ситуация». Нейротоксические эффекты соединений оценивали по нарушению координации движений в тесте «вращающийся стержень». Сравнение проводили с препаратами пуфемид (3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид), этосуксимид и диазепам.

**Результаты.** У новых азотсодержащих препаратов выявлена высокая противосудорожная активность, особенно по тесту «коразоловые судороги». Все отобранные соединения обладали противосудорожным, анксиолитическим, седативным или активирующим поведением действием. Соединение № 1 (N3212) наиболее эффективно (эффективная 50% доза 16 мг/кг) по антагонизму с коразолом. По данному показателю оно статистически достоверно превосходит этосуксимид в 10 раз и пуфемид в 5 раз. Соединение является наименее токсичным (летальная 50% доза 2300 мг/кг) и имеет низкую нейротоксичность (токсичная 50% доза 660 мг/кг). Терапевтический и защитный индексы соединения превосходят этосуксимид в 17 и 13 раз, а пуфемид – в 6 и 8 раз соответственно.

**Заключение.** Исследуемые соединения превосходят известные используемые в медицинской практике препараты пуфемид и этосуксимид. Отобранное среди них соединение N3212 может найти применение как противосудорожный препарат с психотропными свойствами.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Азотсодержащие препараты, противосудорожная активность, психотропная активность, молекулярный докинг.

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 07.11.2023. В доработанном виде: 08.12.2023. Принята к печати: 14.12.2023. Опубликовано: 15.12.2023.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке Республики Армения в рамках научных проектов №№ 21Т-3С101 и 21Т-1Д231.

**Вклад авторов**

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования**

Пароникян Р.Г., Авакян Г.Г., Авакян В.Н., Пароникян Е.Г. Изучение нейротропных свойств новых противоэпилептических азотсодержащих препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (4): 318–325. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.174>.

**Assessing neurotropic effects of new antiepileptic nitrogen-containing drugs**

R.G. Paronikyan<sup>1</sup>, G.G. Avakyan<sup>2</sup>, V.N. Avakyan<sup>3</sup>, E.G. Paronikyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (26 Azatutyan Ave., Yerevan 0014, Armenia)

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (1 bldg 7 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

<sup>3</sup> Center of Rehabilitation, Preventive and Traditional Medicine “AltMed” (3/15 Akop Akopyan Str., Yerevan 0054, Armenia)

**Corresponding author:** Ruzanna G. Paronikyan, e-mail: [paronikyanruzanna@gmail.com](mailto:paronikyanruzanna@gmail.com)

**SUMMARY**

**Objective:** to evaluate an effectiveness of new nitrogen-containing compounds for alleviating epileptiform conditions in animal experimental study, and conduct molecular modeling of a new neurotropic drug.

**Material and methods.** The anticonvulsant and psychotropic effects of six new heterocyclic compounds synthesized at the Institute of Fine Organic Chemistry were analyzed: No. 1 (tetrahydrobenzothienopyrimidine), No. 2 (pyridopyrimidine), No. 3 (pyranotriazolopyridine), No. 4 (thioalkylpyranotriazolopyridine), No. 5 (pyrazolyltetrahydrothienoisoquinoline), and No. 6 (thioxopyranopyridine). Experiments were carried out with 300 white outbred male mice weighing 18–24 g and 48 male rats weighing 120–150 g. The anticonvulsant spectrum of action was assessed in mice using the following tests: maximum electric shock, corazole-induced seizure. The psychotropic compound-related properties were analyzed using the following tests: elevated plus maze, open field, conflict situation. The neurotoxic compound-related effects were evaluated by incoordination of movements in rotating rod test. Comparison was performed with pufemide (3-(p-isopropoxyphenyl)succinimide), ethosuximide and diazepam.

**Results.** The new nitrogen-containing drugs were revealed to exhibit high anticonvulsant activity, especially observed in corazole-induced seizure test. All select compounds have anticonvulsant, anxiolytic, psychosedative or behavior-activating effects. Compound No. 1 (N3212) is the most effective (median effective dose is 16 mg/kg) in antagonism to corazole action and is significantly superior to ethosuximide and pufemide exceeding by 10- and 5-fold, respectively. The compound shows least toxic (median lethal dose is 2300 mg/kg) and low neurotoxic (median toxic dose is 660 mg/kg) effects. Therapeutic and protective indices for Compound No. 1 exceeds that of ethosuximide by 17- and 13-fold, and of pufemide by 6- and 8-fold, respectively.

**Conclusion.** The select compounds are superior to the approved drugs used in medical practice, pufemide and ethosuximide. A Compound N3212 selected among them may find application as an anticonvulsant drug with psychotropic effects.

**KEYWORDS**

Nitrogen-containing drugs, anticonvulsant effect, psychotropic effect, molecular docking.

**ARTICLE INFORMATION**

**Received:** 07.11.2023. **Revision received:** 08.12.2023. **Accepted:** 14.12.2023. **Published:** 15.12.2023.

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

**Funding**

The research was carried out with the financial support of the Committee for Science of the Republic of Armenia within scientific projects No. 21T-3C101 and 21T-1D231.

**Authors' contribution**

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Paronikyan R.G., Avakyan G.G., Avakyan V.N., Paronikyan E.G. Assessing neurotropic effects of new antiepileptic nitrogen-containing drugs. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (4): 318–325 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.174>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

По данным Всемирной организации здравоохранения, сейчас в мире около 50 млн человек страдают эпилептиформными нарушениями. В последние годы арсенал противосудорожных средств ощутимо расширился. Благодаря этому терапия больных эпилепсией стала более дифференцированной, избирательной и индивидуальной.

Современная фармакотерапия эпилепсий и эпилептических синдромов осуществляется за счет противосудорожных и противоэпилептических препаратов (ПЭП) с инновационными механизмами действия на мишени патологической эпилептической системы [1–3]. С точки зрения механизма действия фармакотерапия направлена на регуляцию нейротрансмиттерных белков-мишеней, обеспечивающих процесс переноса анионов и катионов, который способствует снижению электроактивности клеток. Одним из таких механизмов является коразоловый путь действия – он приводит к угнетению нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты А (англ. gamma-aminobutyric acid A, GABA<sub>A</sub>), играющего важную роль в процессах сигналинга [4]. С другой стороны, транспортер серотонина (англ. serotonin transporter, SERT) и рецептор 5-HT<sub>1A</sub> вовлечены в моноаминогенный путь эпилептогенеза [5].

Мы провели экспериментальное исследование нейротропного действия новых противосудорожных азотсодержащих соединений, синтезированных в Институте тонкой органической химии ГНКО «Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии» Национальной академии наук Республики Армения (НАН РА).

**Цель** – в экспериментальном исследовании оценить эффективность новых азотсодержащих соединений для купирования эпилептиформных состояний и провести молекулярное моделирование нового нейротропного препарата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Препараты сравнения / Comparators

Выполняли изучение нейротропной активности шести новых синтезированных в Институте тонкой органической химии ГНКО «Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии» НАН РА соединений – производных различных азотсодержащих препаратов – № 1 (производное бензотиенопиримидина, N3212), № 2 (производное пиридопиримидина), № 3 (производное триазолопиримидина), № 4 (литиевое производное дилантина (5,5-дифенилгидантоина), № 5 (производное тиеноизохинолина) и № 6 (производное пиропиримидина).

Сравнение проводили с пуфемидом, синтезированным в 1980-х гг. в Институте тонкой органической химии НАН РА, а также с применяемыми в лечебной практике известными препаратами этосуксимид и диазепам [6].

### Дозировки / Dosages

Исследуемые соединения вводили в диапазоне доз 12,5–100 мг/кг, препарат сравнения диазепам – в дозах 0,1–2,0 мг/кг, пуфемид – в дозе 200 мг/кг, этосуксимид – в дозах 150–300 мг/кг внутривенно за 45 мин до введения коразола в виде суспензии с карбоксиметилцеллюлозой и твин-80.

### Тесты / Tests

Опыты выполняли на 300 белых аутбредных мышак-самцах массой 18–24 г и 48 крысах-самцах массой 120–150 г. Противосудорожный спектр действия исследовали по тестам «коразоловые судороги», «максимальный электрошок» [7–10]. Психотропные свойства соединений изучали по тестам «приподнятый крестообразный лабиринт», «открытое поле», «конфликтная ситуация». Нейротоксические эффекты соединений оценивали по нарушению координации движений в тесте «вращающийся стержень» [7, 11–15].

Седативное, активирующее и противотревожное действие отобранных наиболее активных соединений изучали на крысах в тесте «открытое поле». Регистрацию спонтанного поведения у каждого отдельного животного осуществляли в течение 5 мин. О наличии седативного и активирующего действия судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений.

Анксиолитический эффект препарата оценивали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на мышак по увеличению числа заходов в открытые рукава и времени нахождения в них, без увеличения общей двигательной активности. При этом фиксировали время, проведенное в закрытых, открытых рукавах установки, в центре и количество заходов в закрытые рукава установки.

Исследовали также транквилизирующее действие соединений на модели «конфликтная ситуация». Конфликтную ситуацию у крыс создают путем столкновения двух мотиваций – питьевой и оборонительной. О наличии анксиолитического эффекта свидетельствует увеличение взятий воды, несмотря на получение электроболевого раздражения.

### Компьютерный анализ / Computer analysis

*In silico* исследование с использованием методов молекулярного докинга и компьютерного анализа проведено с применением различных мишеней. Молекулярные модели исследуемых соединений получены с помощью программного пакета Chem Office (PerkinElmer, США) [17]. Молекулярные модели исследуемых мишеней взяты из базы данных RCSB с идентификационными номерами SERT Transporter, GABA<sub>A</sub> receptor, 5-HT<sub>1A</sub> receptor.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Результаты экспериментов были статистически обработаны путем расчета их эффективных 50% доз (ЭД<sub>50</sub>), летальных 50% доз (ЛД<sub>50</sub>) и нейротоксических 50% доз (ТД<sub>50</sub>). Расчеты данных показателей и доверительных



интервалов проводили методом пробит-анализа по Litchfield и Wilcoxon [16]. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ( $M \pm m$ ). Пороговым значением, при котором результат признавали статистически значимым, считали значение  $p \leq 0,05$ .

Терапевтический индекс (ТИ) определяли по формуле:

$$ТИ = ЛД_{50} / ЭД_{50}$$

Защитный индекс (ЗИ) рассчитывали по формуле:

$$ЗИ = ТД_{50} / ЭД_{50}$$

### Этические аспекты / Ethical aspects

Исследования проводили согласно правилам Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 2010/63/EU), уход за животными и их содержание осуществляли в соответствии с рекомендациями руководства по содержанию и использованию лабораторных животных [18].

## РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

### Противосудорожное действие и токсичность / Anticonvulsant effect and toxicity

Как показано в таблице 1, соединения №№ 1, 2, 3, 5 и 6 имеют выраженный антикоразоловый эффект и превосходят функциональные аналоги (пufeмид и этосуксимид) в несколько раз. По остальным судорожным тестам соединения проявляют слабовыраженное действие. Соединение № 4 оказывает выраженное антиэлектрошоковое действие (оно является литиевым производным известного ПЭП фенитоин).

Изученные соединения малотоксичны и имеют высокие ТИ и ЗИ (см. табл. 1). По антикоразоловой активности все они уступают диазепаму, однако диазепам вызывает

миорелаксацию в очень низких дозах, в отличие от исследованных соединений, и имеет низкий ЗИ.

Соединение № 1 наиболее активно ( $ЭД_{50} = 16$  мг/кг) по антагонизму с коразолом. Оно статистически достоверно превосходит этосуксимид в 10 раз и пufeмид в 5 раз. Соединение является наименее токсичным ( $ЛД_{50} = 2300$  мг/кг) и имеет низкую нейротоксичность ( $ТД_{50} = 660$  мг/кг). ТИ и ЗИ соединения превосходят этосуксимид в 17 и 13 раз, а пufeмид – в 6 и 8 раз соответственно.

### Психотропные свойства / Psychotropic effects

В тесте «открытое поле» (табл. 2) соединение № 1 в дозе 50 мг/кг уменьшает число горизонтальных перемещений животных по сравнению с контрольной группой с 24,2 до 14,2, вертикальных перемещений – с 5,6 до 2,8, а количество обследованных ячеек увеличивается от 0,5 до 3,6. Аналогичный эффект дают соединения № 4 в дозе 25 мг/кг и пufeмид в дозе 200 мг/кг. Все остальные изученные соединения в тех же условиях, что и диазепам, приводят к увеличению количества горизонтальных перемещений и обнюхивания ячеек, а этосуксимид не дает эффекта.

Таким образом, изучение исследовательской активности указывает на то, что соединения №№ 1 и 4 вызывают некоторый седативный эффект, уменьшая двигательную активность животных, в отличие от диазепама и всех остальных соединений (№№ 2, 3, 5, 6), которые оказывают активирующее действие. Одновременно все отобранные соединения, как и диазепам, увеличивают количество обследованных ячеек, что указывает на антитревожное действие веществ. Все отобранные соединения статистически значимо увеличивают число взятий воды, несмотря на электрошоковое раздражение, т.е. проявляется анксиолитическое действие. Такой же эффект наблюдается у диазепама и пufeмида, в отличие от этосуксимида. Число взятий воды на модели «конфликтная ситуация» увеличивается от 2,5 (контроль) до 14,6 в случае соединения № 1. Фактически, как соединение

Таблица 1. Антагонизм по коразолу и токсичность соединений №№ 1–6 и препаратов сравнения

Table 1. The anti-corazole effects and toxicity level for compounds No. 1–6 and comparators

Соединение / препарат // Compound / drug	ЭД <sub>50</sub> (95% ДИ*), мг/кг / ED <sub>50</sub> (95% CI*), mg/kg	ЛД <sub>50</sub> (95% ДИ*), мг/кг / LD <sub>50</sub> (95% CI*), mg/kg	ТД <sub>50</sub> (95% ДИ*), мг/кг / TD <sub>50</sub> (95% CI*), mg/kg	ТИ / TI	ЗИ / PI
№ 1 / No. 1	16 (10,32+24,8)**	2300 (2000+2645)**	660 (528+825)**	143,75	41,25
№ 2 / No. 2	35 (28+43,75)**	780 (600+1014)**	480 (369+624)**	22,28	13,70
№ 3 / No. 3	21 (11,6+37,8)**	1350 (900+2025)**	580 (475+708)**	64,30	27,60
№ 4 / No. 4	25 (16,6+37,5)***	250 (172,4+362,5)**	64,5 (43+96,8)**	10,00	2,60
№ 5 / No. 5	28 (16+49)**	1200 (983,6+1464)**	785 (628+981)**	42,85	28,0
№ 6 / No. 6	33 (24,8+43,8)**	1250 (1000+1562,5)**	620 (504+762,6)**	37,88	18,79
Этосуксимид / Ethosuximide	155 (117,5+204,5)**	1325 (1200+1462)**	520 (412,6+655)**	8,55	3,35
Пуфемида / Pufemide	86 (58,1+127,3)**	2150 (1930+2390)**	450 (366+553,5)**	25,00	5,25
Диазепам / Diazepam	0,5 (0,4+0,7)**	180 (128,5+252,0)**	2,7 (1,4+5,5)**	360,00	5,40

**Примечание.** ЭД – эффективная доза; ЛД – летальная доза; ТД – токсичная доза; ТИ – терапевтический индекс; ЗИ – защитный индекс. \* Рассчитаны по методу Литчфильда и Уилкоксона. \*\* Антагонизм по коразолу/электрошоку,  $p \leq 0,05$ . \*\*\* Соединение № 4 проявляет только антиэлектрошоковое действие.

**Note.** ED – effective dose; LD – lethal dose; TD – toxic dose; TI – therapeutic index; PI – protective index. \* Calculated using the Litchfield and Wilcoxon's method. \*\* Corazole/electric shock antagonism,  $p \leq 0,05$ . \*\*\* Compound No. 4 exhibits anti-electric shock effect only.

**Таблица 2.** Исследовательская и анксиолитическая активность соединений №№ 1–6 и препаратов сравнения на моделях «открытое поле» и «конфликтная ситуация»**Table 2.** Research and anxiolytic activity of compounds No. 1–6 and comparators in open field and conflict situation models

Соединение / препарат // Compound / drug	Доза, мг/кг // Dose, mg/kg	Количество за 5 мин, n / Quantity per 5 min, n			Число взятий воды на модели «конфликтная ситуация», n / Number of water draws in "conflict situation" model, n
		Горизонтальных перемещений / Horizontal movements	Вертикальных перемещений / Vertical movements	Обследованных ячеек / Examined wells	
Контроль / Control	–	24,2±1,7	5,6±2,1	0,5±0,4	2,5±0,5
№ 1 / No. 1	50	14,2±1,2*	2,8±1,1	3,6±0,4*	14,6±3,0*
№ 2 / No. 2	50	45,8±7,9*	7,4±1,5	3,4±0,8*	12,2±3,6*
№ 3 / No. 3	50	35,6±5,7*	5,4±2,9	4,2±0,3*	28,6±8,0*
№ 4 / No. 4	25	13,8±5,2*	2,4±1,5	3,8±0,9*	15,4±2,6*
№ 5 / No. 5	50	32,8±4,8*	5,4±1,0	3,0±0,7*	17,6±2,3*
№ 6 / No. 6	50	38,6±3,8*	4,4±0,9	3,0±0,8*	13,5±2,8*
Пуфемид / Pufemide	200	12,0±3,1*	2,6±0,75	1,5±0,3*	14,1±2,7*
Этосуксимид / Ethosuximide	300	26,8±4,4	5,6±1,5	0,8±0,3	3,4±1,5
Диазепам / Diazepam	2	43,6±4,2*	8,4±1,0	5,0±1,3*	9,2±2,1*

**Примечание.** \* Статистически значимая разница по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* Significant difference compared with control group ( $p \leq 0,05$ ).

№ 1, так и все изученные соединения проявляют транквилизирующее действие.

На экспериментальной модели «приподнятый крестообразный лабиринт» введение соединения № 1 в дозах 50 и 100 мг/кг сопровождается у животных отсутствием эффекта страха (животные достаточно времени проводят в открытых рукавах), в отличие от контроля, где присутствует феномен страха. Соединение № 1 в дозе 100 мг/кг уменьшает время нахождения мышей в темных рукавах от 257 до 5,6 с и увеличивает время в открытых рукавах до 58 с (табл. 3).

Число входов в темные рукава не меняется по сравнению с контролем после введения этосуксимида, пуфемид, диазепам. Соединение № 1 в дозах 50 и 100 мг/кг уменьшает число входов в темные рукава, увеличивает время нахождения в центре. Это может свидетельствовать о появлении некой защитной реакции «против страха и безысходности». Аналогичная картина наблюдается и с препаратами №№ 2, 3, 5, 6 в дозе 50 мг/кг, № 4 в дозе 25 мг/кг и у диазепам в дозе 2 мг/кг. Пуфемид и этосуксимид не обладают таким свойством. Время нахождения в открытых рукавах указывает, что все отобранные со-

**Таблица 3.** Влияние соединений №№ 1–6 и препаратов сравнения на модели «приподнятый крестообразный лабиринт» (5 мин исследований)**Table 3.** Effects of compounds No. 1–6 and comparators on elevated plus-maze model (5 min studies)

Соединение / препарат // Compound / drug	Доза, мг/кг // Dose, mg/kg	Время нахождения в закрытых рукавах (95% ДИ*), с / Time in closed arms (95% CI*), sec	Число входов в темные рукава (95% ДИ*), n / Entries to dark closed arm (95% CI*), n	Время нахождения в центре (95% ДИ*), с / Time in center (95% CI*), sec	Время нахождения в открытых рукавах (95% ДИ*), с / Time in open arms (95% CI*), sec
Контроль / Control	–	257,4 (224,3÷290,5)	6,2 (3,0÷9,4)	42,6 (8,4÷76,8)	–
№ 1 / No. 1	100	5,6 (0,6÷10,6)**	3,0 (2,2÷3,8)	236,0 (189,0÷295,5)	58,0 (46,0÷72,5)**
№ 2 / No. 2	50	58,0 (46,4÷72,5)**	5,8 (4,6÷7,3)	80,6 (67,2÷96,7)	36,4 (29,0÷45,5)**
№ 3 / No. 3	50	133,0 (78,2÷187,8)**	5,6 (4,6÷6,72)	79,0 (45,0÷110,8)**	88,0 (70,0÷110)**
№ 4 / No. 4	25	200,6 (171,0÷230,3)**	7,4 (6,7÷8,1)	80,0 (70,0÷105,9)**	11,4 (6,0÷16,5)**
№ 5 / No. 5	50	199,4 (180,8÷218,0)**	5,0 (2,9÷7,1)	90,8 (76,0÷105,7)	9,8 (4,0÷15,5)**
№ 6 / No. 6	50	233,8 (175,0÷202,3)**	3,8 (2,8÷4,8)	44,6 (16,8÷72,0)	–
Пуфемид / Pufemide	200	272,0 (256,1÷287,8)	8,6 (3,0÷13,9)	28,0 (12,1÷43,9)	–
Этосуксимид / Ethosuximide	300	245,2 (212,9÷277,5)	8,0 (5,6÷10,6)	52,8 (19,7÷85,9)	–
Диазепам / Diazepam	2	200,5 (167,0÷240,6)	5,5 (2,7÷8,9)	42,5 (11,2÷73,8)	57,0 (47,5÷68,0)**

**Примечание.** \* Рассчитаны по методу Литчфилда и Уилкоксона. \*\* Статистически значимая разница по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* Calculated using the Litchfield and Wilcoxon's method. \*\* Significant difference compared with control group ( $p \leq 0,05$ ).

единения обладают анксиолитическим действием, которое особенно выражено у соединения № 3 (88 с).

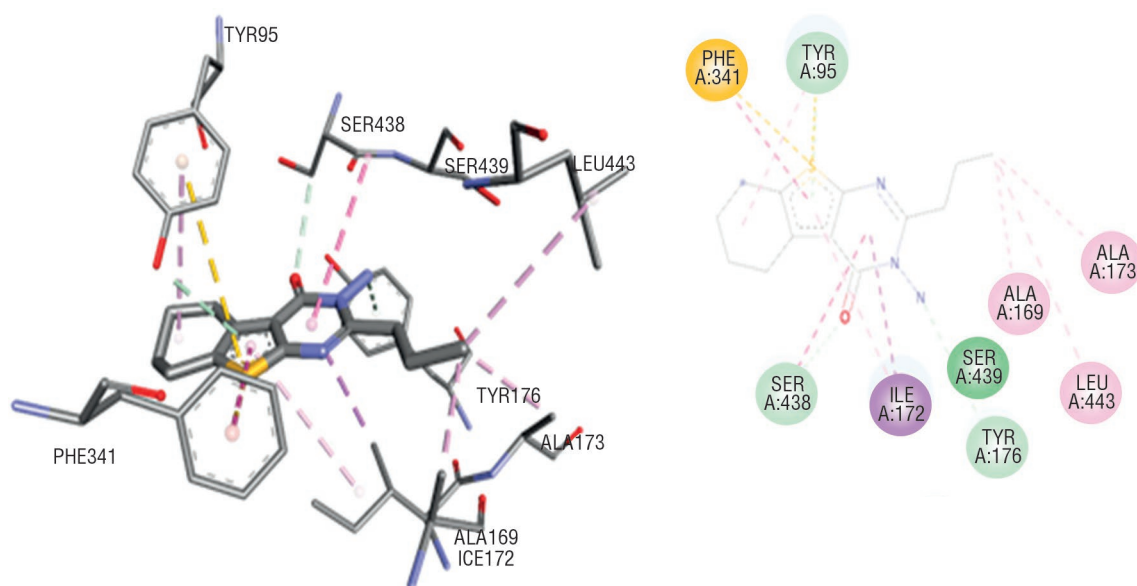
## Докинг-исследование / Docking research

Исходя из полученных результатов исследований указанных нейротропных препаратов, молекулярный докинг был проведен с применением различных мишеней ( $GABA_A$ , 5-HT1A и SERT) с наиболее активным соединением № 1 (N3212).

Соединение N3212, по сути, взаимодействует со всеми исследуемыми мишенями, но при этом является уникальным для SERT и 5-HT1A, в основном проявляя

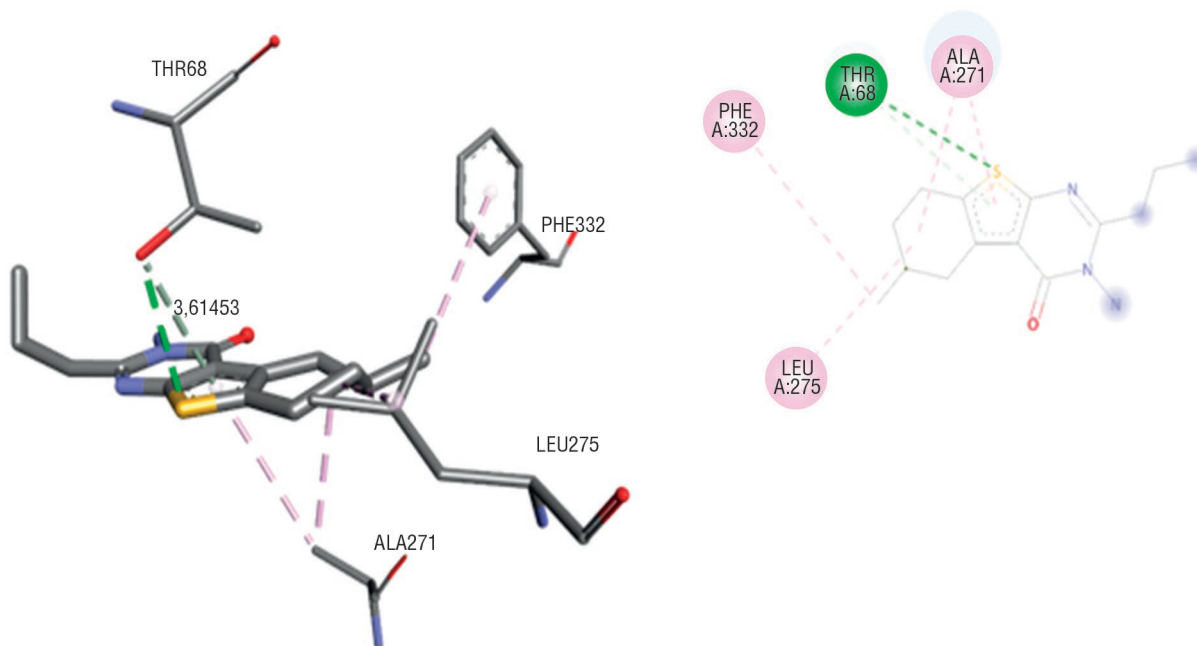
избирательный характер взаимодействия. С SERT наблюдаются как гидрофобные, так и электростатические типы связей, что может привести к стабильному комплексообразованию. Необходимо отметить, что водородных связей при построении конформационных карт не обнаружено. Наблюдается также образование сульфидного мостика с Phe341, который является одним из ключевых аминокислотных остатков активного центра SERT (рис. 1).

На рисунке 2 представлены результаты комплекса соединения N3212 с 5-HT1A, где визуализируются в основном гидрофобные взаимодействия. Что касается водородной связи, то рассчитанная дистанция связи является



**Рисунок 1.** Комплексообразование и конформационная карта соединения N3212 с транспортером серотонина

**Figure 1.** Complexation and conformational map between Compound N3212 and serotonin transporter



**Рисунок 2.** Комплексообразование и конформационная карта соединения N3212 с рецептором 5-HT1A

**Figure 2.** Complexation and conformational map between Compound N3212 and 5-HT1A receptor

максимальной, для верификации данной связи необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, можно констатировать, что соединение N3212 взаимодействует с рецепторами 5-HT<sub>1A</sub>, SERT и GABA<sub>A</sub>, что указывает на совпадение *in silico* исследований с результатами *in vivo* исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Выявлены новые соединения, синтезированные в ГНКО «Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии» НАН РА и обладающие про-

тивосудорожным, анксиолитическим, психоседативным или активирующим действием одновременно. Отобранные соединения по многим исследованным показателям превосходят некоторые применяемые в медицинской практике психотропные препараты и перспективны для дальнейшего изучения и последующего внедрения в качестве ПЭП с психотропными свойствами.

На основе полученных пространственно-энергетических значений и конформационных карт соединения N3212 определено, что оно взаимодействует с рецепторами SERT, 5-HT<sub>1A</sub> и GABA<sub>A</sub>, что указывает на совпадение *in silico* исследований с результатами *in vivo* исследований.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (4): 46–9.
2. Пароникян Р.Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 40–6. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046>.
3. Пароникян Р.Г., Авакян М.Н., Арутюнян А.А. и др. Экспериментальное изучение противосудорожных и психотропных свойств пufeмида, пиратидина и соединения N3212 в сравнении с известными противоэпилептическими препаратами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (3): 244–54. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.244-254>.
4. Treiman D.M. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (Suppl. 3): 8–12. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x>.
5. Svob Strac D., Pivac N., Smolders I.J., et al. Monoaminergic mechanisms in epilepsy may offer innovative therapeutic opportunity for monoaminergic multi-target drugs. *Front Neurosci*. 2016; 10: 492. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00492>.
6. Vogel H.G. Psychotropic and neurotropic activity. In: Vogel H.G. (Ed.) *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*. 3<sup>rd</sup> ed. Springer; 2008: 565–876.
7. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л. и др. (ред.) *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2012; 235–50.
8. Purpura D.P., Penry J.K. *Experimental models of epilepsy – a manual for the laboratory worker*. 1<sup>st</sup> ed. New-York: Raven Press; 1972: 615 pp.
9. Yuen E., Trocóniz I. Can pentylenetetrazole and maximal electroshock rodent seizure models quantitatively predict antiepileptic efficacy in humans? *Seizure*. 2015; 24: 21–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.11.006>.
10. File S.E. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav Brain Res*. 2001; 125 (1-2): 151–7. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00292-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00292-3).
11. Crawley J.N. Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav*. 1981; 15 (5): 695–9. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90007-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90007-1).
12. Stanford S.C. The open field test: reinventing the wheel. *J Psychopharmacol*. 2007; 21 (2): 134–5. <https://doi.org/10.1177/0269881107073199>.
13. Pelow S., File S.E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986; 24 (3): 525–9. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90552-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90552-6).
14. Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc*. 1957; 46 (3): 208–9. <https://doi.org/10.1002/jps.3030460322>.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна; 2020: 1216 с.
16. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Медгиз; 1963: 152 с.
17. Baidya A.T.K., Ghosh K., Amin S.A., et al. In silico modelling, identification of crucial molecular fingerprints, and prediction of new possible substrates of human organic cationic transporters 1 and 2. *New J Chem*. 2020; 44 (10): 4129–43. <https://doi.org/10.1039/C9NJ05825G>.
18. Гарбер Д.С., Барби Р.В., Билицки Д.Т. и др. *Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных*. 8-е изд. М.: Ирбис; 2017: 304 с.

## REFERENCES:

1. Avakian G.N. Modern epileptology. Problems and solutions. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2014; 6 (4): 46–9 (in Russ.).
2. Paronikyan R.G. Novel pyrimidine derivatives with anticonvulsant and psychotropic effects. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (3): 40–6 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046>.
3. Paronikyan R.G., Avagyan M.N., Harutyunyan A.A., et al. Experimental study of the anticonvulsant and psychotropic activities of pufemid, pyratidine, and compound N3212 as compared with reference antiepileptic drugs. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (3): 244–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.244-254>.
4. Treiman D.M. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (Suppl. 3): 8–12. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x>.
5. Svob Strac D., Pivac N., Smolders I.J., et al. Monoaminergic mechanisms in epilepsy may offer innovative therapeutic opportunity for monoaminergic multi-target drugs. *Front Neurosci*. 2016; 10: 492. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00492>.
6. Vogel H.G. Psychotropic and neurotropic activity. In: Vogel H.G. (Ed.) *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*. 3<sup>rd</sup> ed. Springer; 2008: 565–876.
7. Bunyatyan N.D., Vasilyev A.N., Verstaikova O.L., et al. (Eds.) *Guidelines for conducting preclinical studies of medicines*. Moscow: Grif & K; 2012; 235–50 (in Russ.).
8. Purpura D.P., Penry J.K. *Experimental models of epilepsy – a manual for the laboratory worker*. 1<sup>st</sup> ed. New-York: Raven Press; 1972: 615 pp.
9. Yuen E., Trocóniz I. Can pentylenetetrazole and maximal electroshock rodent seizure models quantitatively predict antiepileptic efficacy in humans? *Seizure*. 2015; 24: 21–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.11.006>.
10. File S.E. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav Brain Res*. 2001; 125 (1-2): 151–7. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00292-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00292-3).
11. Crawley J.N. Neuropharmacologic specificity of a simple animal



- model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981; 15 (5): 695–9. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90007-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90007-1).
12. Stanford S.C. The open field test: reinventing the wheel. *J Psychopharmacol.* 2007; 21 (2): 134–5. <https://doi.org/10.1177/0269881107073199>.
  13. Pelow S., File S.E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986; 24 (3): 525–9. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90552-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90552-6).
  14. Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc.* 1957; 46 (3): 208–9. <https://doi.org/10.1002/jps.3030460322>.
  15. Mashkovsky M.D. Medicinal products. Moscow: Novaya volna; 2020: 1216 pp. (in Russ.).
  16. Belenky M.L. Elements of quantitative assessment of pharmacological effect. Leningrad: Medgiz; 1963: 152 pp. (in Russ.).
  17. Baidya A.T.K., Ghosh K., Amin S.A., et al. In silico modelling, identification of crucial molecular fingerprints, and prediction of new possible substrates of human organic cationic transporters 1 and 2. *New J Chem.* 2020; 44 (10): 4129–43. <https://doi.org/10.1039/C9NJ05825G>.
  18. Garber Ja.C., Barbee R.W., Bielitzki J.T., et al. Guide for the care and use of laboratory animals. 8<sup>th</sup> ed. Washington: The National Academies Press; 2011: 215 pp. URL: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf> (accessed 30.10.2023).

## Сведения об авторах

**Пароникян Рузанна Гарниковна** – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник Института тонкой органической химии ГНКО «Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии» НАН РА (Ереван, Армения). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>; Scopus Author ID: 6507514418. E-mail: [paronikyanruzanna@gmail.com](mailto:paronikyanruzanna@gmail.com).

**Авакян Георгий Гагикович** – д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>; Scopus Author ID: 35794841000; РИНЦ SPIN-код: 3339-4590.

**Авакян Ваган Мкртичевич** – Центр реабилитационной и традиционной медицины «Альт-Мед» (Ереван, Армения). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0173-9638>.

**Пароникян Ерванд Гарникович** – д.х.н., профессор, заведующий лабораторией синтеза психотропных соединений Института тонкой органической химии ГНКО «Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии» НАН РА (Ереван, Армения). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-3599>; Scopus Author ID: 6508362250.

## About the authors

**Rusanna G. Paronikyan** – Dr. Biol. Sc., Associate Professor, Leading Researcher, Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS RA (Yerevan, Armenia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>; Scopus Author ID: 6507514418. E-mail: [paronikyanruzanna@gmail.com](mailto:paronikyanruzanna@gmail.com).

**Georgy G. Avakyan** – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>; Scopus Author ID: 35794841000; RSCI SPIN-code: 3339-4590.

**Vahan M. Avakyan** – Center of Rehabilitation, Preventive and Traditional Medicine “AltMed” (Yerevan, Armenia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0173-9638>.

**Ervand G. Paronikyan** – Dr. Chem. Sc., Professor, Head of Laboratory of Synthesis of Psychotropic Compounds, Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS RA (Yerevan, Armenia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-3599>; Scopus Author ID: 6508362250.