

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №3

www.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.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.244-254

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

Экспериментальное изучение противосудорожных и психотропных свойств пуфемиды, пиратидина и соединения N3212 в сравнении с известными противоэпилептическими препаратами

Пароникян Р. Г.¹, Авагян М. Н.², Арутюнян А. А.¹, Авакян Г. Г.³,
Литвинова С. А.⁴, Воронина Т. А.⁴

¹ *Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армении (пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван 0014, Армения)*

² *Отделение реабилитационной и традиционной медицины «АльтМед» Института хирургии Микаелян (ул. Асратян, д. 9, Ереван 0052, Армения)*

³ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)*

⁴ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» (ул. Балтийская, д. 8, Москва 125315, Россия)*

Для контактов: Пароникян Рузанна Гарниковна, e-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

Резюме

Цель – изучить спектры противосудорожного и психотропного действия и побочных эффектов препаратов пуфемиды, пиратидина и соединения N3012, разработанных в Институте тонкой органической химии Национальной академии наук Республики Армения (ИТОХ НАН).

Материалы и методы. Противосудорожный спектр действия исследовали по тестам: максимальный электрошок, коразоловые, камфорные, тиосемикарбазидные, пикротоксиновые, стрихниновые, амигда-киндлингковые судороги. Психотропные свойства соединений изучали по тестам: приподнятый крестообразный лабиринт, электрошоковая ретроградная амнезия, открытое поле. Нейротоксические эффекты соединений изучали по нарушению координации движений в тесте вращающегося стрежня и в тесте залезания на сетку.

Результаты. Показана высокая противосудорожная активность пуфемиды, пиратидина и соединения N3212, которые по силе и по спектру противосудорожной активности превосходят многие противоэпилептические препараты, малотоксичны и имеют большие индексы терапевтического и защитного действия. Пуфемид, пиратидин и соединение N3212 обладают рядом психотропных свойств, в частности, соединение N3212 оказывает анксиолитическое и ноотропное действие.

Заклучение. Исследование противоэпилептических и психотропных свойств новых соединений, разработанных в ИТОХ НАН, позволяет заключить, что пуфемид, пиратидин и соединение N3212 являются высокоактивными и малотоксичными веще-

ствами и перспективны для дальнейшего изучения и последующего внедрения в лечебную практику в качестве противозепилептических препаратов с психотропными свойствами.

Ключевые слова

Противозепилептические препараты, психотропные свойства, пуфемид, пиратидин, соединение N3212.

Статья поступила: 23.07.2019 г.; в доработанном виде: 20.08.2019 г.; принята к печати: 04.09.2019 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на X Юбилейном Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (19-20 апреля 2019 г., Сочи, Российская Федерация).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Пароникян Р. Г., Авагян М. Н., Арутюнян А. А., Авакян Г. Г., Литвинова С. А., Воронина Т. А. Экспериментальное изучение противосудорожных и психотропных свойств пуфемиды, пиратидина и соединения N3212 в сравнении с известными противозепилептическими препаратами. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (3): 244-254. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.244-254.

Experimental study of the anticonvulsant and psychotropic activities of pufemid, pyrathidine, and compound N3212 as compared with reference anti-epileptic drugs

Paronikyan R. G.¹, Avagyan M. N.², Harutyunyan A. A.¹, Avakyan G. G.³, Litvinova S. A.⁴, Voronina T. A.⁴

¹ The Institute of fine organic chemistry named after A. L. Mnjoyan scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of Republic of Armenia (26 Azatutyan Ave., Yerevan 0014, Armenia)

² Institute of Surgery Mikaelyan (9, Asratyan Str., Yerevan 0052, Armenia)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁴ Zakusov Institute of Pharmacology (8 Baltijskaja Str., Moscow 125315, Russia)

Corresponding author: Ruzanna G. Paronikyan, e-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

Summary

Aim: to study the anticonvulsant and psychotropic activities and side effects of pufemid, pyrathidine and compound N3012 developed at the Institute of Fine Organic Chemistry of the National Academy of Sciences.

Materials and methods. Anticonvulsant activities were tested using the following models of experimental seizures: maximum electric shock, corazol, camphor, thiosemicarbazide, picrotoxin, strychnine, amigdala-kindling convulsions. The psychotropic activities of the tested compounds were investigated using the "elevated plus maze", "electroshock retrograde amnesia", and the "open field" models. The neurotoxicity of the compounds was assessed by the level of impaired motor coordination in the "rotating rod" test and in the "grid climbing" test.

Results. Pufemid, pyrathidine, and compound N3212 demonstrated high anticonvulsant activity that was superior to the reference antiepileptic drugs; in addition, the tested compounds had low toxicity and high indicators of therapeutic and protective effects. Pufemid, pyrathidine and compound N3212 showed psychotropic activities: e.g., compound N3212 had anxiolytic and nootropic effects.

Conclusion. The tested compounds – pufemid, pyrathidine and compound N3212 – are highly efficient and low-toxic substances and are, therefore, promising for further preclinical and clinical studies as anti-epileptic drugs with psychotropic activities.

Key words

Antiepileptic drugs, psychotropic activities, pufemide, pyrathidine, compound N3212.

Received: 23.07.2019; in the revised form: 20.08.2019; accepted: 04.09.2019.

Meeting Presentation

This study was presented at the X Anniversary International Forum of Epileptologist's CIS/ EurAsEC "Epilepsy and Paroxysmal Conditions" (April 19-20, 2019, Sochi, Russian Federation).

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Paronikyan R.G., Avagyan M.N., Harutyunyan A.A., Avakyan G.G., Litvinova S.A., Voronina T.A. Experimental study of the anticonvulsant and psychotropic activities of pufemid, pyrathidine, and compound N3212 as compared with reference anti-epileptic drugs. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 11 (3): 244-254 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.244-254.

Введение / Introduction

В Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения (НАН РА) в течение многих лет проводятся исследования по выявлению новых соединений, обладающих противосудорожной активностью. Были выявлены эффективные противосудорожные (противоэпилептические) соединения среди пиранотиенопиримидинов, тиенопиримидинов, морфолинопропанолов, бензохиназолонов, нейроминокислот [1-5] и введено в производственную практику противоэпилептическое лекарственное средство пуфемид-3-(п-изопропоксифенил) сукцинимид. Пуфемид является высокоэффективным противоэпилептическим препаратом (ПЭП), применяемым при различных формах малой эпилепсии, а также при височной эпилепсии [6-8]. По сравнению с известными зарубежными ПЭП пуфемид отличается отсутствием снотворного действия и низкой токсичностью. В институте на стадии доклинических исследований находится нейротропный препарат – пиратидин, который является производным пиранотиенопиримидина [9,10]. Пиратидин обладает выраженным антиконвульсивным действием и по основному действию превосходит многие известные ПЭП. Препарат исследовался в лаборатории психофармакологии ИТОХ, а также в Институте фармакологии РАМН и Центральном институте химии ВАН ВНР. Соединение N3212 – новое производное пиримидина (тетрагидробензотиенопиримидин) – является потенциальным противоэпилептическим препаратом, которое может найти применение в медицинской практике [11].

Цель – изучение противосудорожных и психотропных свойств препаратов пуфемид, пиратидин и соединения N3012 с оценкой их возможных побочных эффектов в сравнительном аспекте с известными психотропными и противоэпилептическими препаратами.

Материалы и методы / Materials and methods

Опыты проводились в дневное время, при естественном освещении на 740 белых аутбредных мышках-самцах массой 18-24 г и 780 крысах-самцах линии Вистар массой 150-220 г. Для всех препаратов по каждому тесту были использованы 20 животных. Животные содержались в стандартных условиях, со свободным доступом к пище и воде. Схемы проведенных исследований представлены в **таблицах 1 и 2**.

Этические аспекты

Исследования с животными проводились согласно правилам «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), уход и содержание животных осуществлялись в соответ-

ствии с рекомендациями руководства по содержанию и использованию лабораторных животных [12].

Препараты сравнения

Исследование проводили с использованием противоэпилептических препаратов из разных химических классов – Депакин (вальпроат натрия), Люминал (фенобарбитал), Дифенин (фенитоин), Седуксен (диазепам), Милонтин (фенсуксимид), Заронтин (этосуксимид), Пуфемид (3-(п-Изопропоксифенил сукцинимид), Пиратидин. При исследовании препаратов на моделях амигдаларного киндлинга, ретроградной амнезии и теста открытого поля Седуксен (2 мг/кг), Люминал (20 мг/кг), Дифенин (40 мг/кг), Депакин (200 мг/кг), Пуфемид (200 мг/кг) и Пиратидин (4 мг/кг) вводились в максимально действующих терапевтических дозах, внутривенно в виде суспензии с твин-80 за 45 мин. до начала тестирования. Контрольным крысам вводился эмульгатор (в виде суспензии твин-80 с карбоксиметилцеллюлезой).

Исследование противосудорожных свойств

Противосудорожный спектр исследовали по тестам: коразоловые (ПТЗ) судороги (90 мг/кг, “Acros organics”, New Jersey, USA), максимальный электрошок (МЭШ), камфорные, тиосемикарбазидные (ТСК), пикротоксиновые, стрихнинные судороги [13-15]. Противосудорожный эффект веществ изучался также на модели парциальной эпилепсии, модели амигдаларного киндлинга [14]. С этой целью биполярные константановые электроды вживлялись наркотизированным уретаном (1000 мг/кг, внутривенно) животным в базолатеральные амигдаларные ядра, дорсальный гиппокамп, а индифферентный электрод – в носовую часть черепа. Координаты для вживления регистрирующих и раздражающих электродов определялись по атласу Paxinos, Watson [16]. Эксперименты начались спустя 1-2 недели после операции. Раздражение наносилось посредством стимулятора постоянного тока в область амигдалы животного в течение двух недель. Параметрами раздражения были прямоугольные импульсы длительностью 1 мс, частотой 100 гц в течении 1 сек. один раз в день для получения киндлинга амигдалы. Сила раздражения подбиралась соответственно порогу, для получения послеразрядов в амигдале и гиппокампе и колебалась от 200 до 400 мА. Степень выраженности пароксизмов при раскачке определялась по модифицированной шкале Racine. Биоэлектрическая регистрация производилась с помощью энцефалографа фирмы «Медикор» (Венгрия).

Исследование психотропных эффектов (анксиолитического и антиамнестического)

Анксиолитический эффект препарата оценивали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ)

Таблица 1. Схема исследования противосудорожных и психотропных эффектов на мышах.

Table 1. Studying the anticonvulsant and psychotropic effects: experiments with mice.

Препарат / Agent	Антикоразоловая активность / Anti-corazol activity	Антиэлектрошоковая активность / Electro-shock protection	Влияние на ориентировочный рефлекс / Effect on orienting reflex	Токсичность и/или миорелаксанта́ный эффект / Toxicity and/or myo-relaxing effect	Анксиолитический эффект по тесту ПКЛ / Anxiolytic effect with EPM test
Депакин / Depakine	+	+	+	+	–
Люминал / Luminal	+	+	+	+	–
Дифенин / Difenin	+	+	+	+	–
Седуксен / Seduxen	+	+	+	+	+
Милонтин / Milontin	+	+	+	+	–
Пуфемид / Pufemid	+	+	+	+	+
Пирати́дин / Pyrathidine	+	+	+	+	–
Заронти́н / Zarontin	+	–	–	+	+
N3212	+	+	–	+	+

Примечание. (+) – проведены исследования на 20 мышах; (–) – исследование не проводилось; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт.

Note. (+) studies with 20 mice were conducted; (–) study was not conducted; EPM is an elevated plus maze.

по увеличению числа заходов в открытые (светлые) рукава и времени нахождения в них, без увеличения общей двигательной активности [17,18]. При этом фиксировали время, проведенное в закрытых рукавах установки, в центре и количество заходов установки.

Для изучения влияния соединения и препаратов сравнения на мнестические функции у крыс вырабатывали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) с последующим воспроизведением рефлекса через 24 ч [19]. В качестве амнестического фактора использовали МЭШ

Таблица 2. Схема исследования противосудорожных и психотропных эффектов на крысах.

Table 2. Studying the anticonvulsant and psychotropic effects: experiments with rats.

Препарат / Agent	Антикоразоловая активность / Anti-corazol activity	Антиэлектрошоковая активность / Electro-shock protection	Тест открытого поля / Open field test	Порог киндлинговых судорог / Kindling seizure threshold	Антиамнестический эффект / Anti-amnestic effect
Депакин / Depakine	+	+	+	+	+
Люминал / Luminal	+	+	+	+	+
Дифенин / Difenin	+	+	+	+	+
Седуксен / Seduxen	+	+	+	+	+
Милонтин / Milontin	+	+	+	+	+
Пуфемид / Pufemid	+	+	+	+	+
Пирати́дин / Pyrathidine	+	+	+	+	+
Заронти́н / Zarontin	–	–	+	–	+
N3212	–	–	+	–	+

Примечания: (+) – проведены исследования на 20 крысах; (–) – исследование не проводилось.

Note. (+) studies with 20 rats were conducted; (–) study was not conducted.

Таблица 3. Сравнительная активность Депакина, Люминала, Дифенина, Седуксена, Милонтина, Пуфемиды и Пиратидина в исследованиях на мышах.

Table 3. Comparative activities of Depakine, Luminal, Difenin, Seduxen, Milontin, Pufemide and Pyrathidine in studies on mice.

Препарат / Agent	Антагонизм с коразолом (ЭД ₅₀ , мг/кг) / Anti-corazol effect (ED50, mg/kg)	Антагонизм с максимальным электрошоком (ЭД ₅₀ , мг/кг) / Electro-shock protection (ED50, mg/kg)	Миорелаксация (ЭД ₅₀ , мг/кг) / Myorelaxation (ED50, mg/kg)	Угнетение ориентировочных рефлексов (ЭД ₅₀ , мг/кг) / Inhibition of orienting reflex (ED50, mg/kg)
Депакин / Depakine	203 (180÷229,4)	280 (250,0÷310,8)	350 (331,1÷370)	320 (271,2÷377,6)
Люминал / Luminal	12,5 (8,3÷18,7)	17,0 (14,3÷86,4)	46,0 (29,6÷71,3)	80,0 (71,6 ÷ 89,4)
Дифенин / Difenin	<800	21,0 (16,7÷26,5)	54,6 (49,7÷64,0)	75,0 (65,2÷86,3)
Милонтин / Milontin	87 (60,8÷124,3)	64 (47,4÷86,4)	350 (365,1÷462,0)	200 (142,8÷280,0)
Седуксен / Seduxen	0,5 (0,4÷0,7)	3,5 (1,7÷7,0)	2,7 (1,4÷5,5)	2,8 (2,3÷3,2)
Пиратидин / Pyrathidine	1,7 (1,05÷2,87)	76,0 (47,5÷151,6)	70,0 (60,3÷81,7)	4,3 (1,7÷12,0)
Пуфемид / Pufemide	86 (58,1÷127,3)	77 (52,7÷112,3)	450 (365,8÷53,0)	185 (132,8÷262,7)

сразу после обучения. Увеличение времени пребывания животных в светлом отсеке камеры в сравнении с контролем через 24 ч после обучения эксперимента свидетельствовало о наличии антиамнестического действия [19].

Исследование побочных эффектов

О седативном действии веществ судили по угнетению рефлексов в тесте залезания мышей на сетку, а также угнетению ориентировочно-исследовательского поведения и двигательной активности в условиях теста «Открытое поле» [17,20]. В течение 5 мин. регистрировали количество

горизонтальных перемещений (пересечение квадратов) у животных опытных и контрольных групп. Вычислялась степень изменения этого параметра. Миорелаксанта́ный эффект оценивали по проявлению миорелаксации и нарушению координации движений в тесте вращающегося стрежня у мышей [17,20].

Методы статистического анализа

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Excel 2016 (Microsoft, США) и Stat Pluse 2008 (AnalystSoft Inc., США).

Таблица 4. Сравнительные эффекты Депакина, Люминала, Дифенина, Пуфемиды, Седуксена Милонтина и Пиратидина в исследованиях на крысах.

Table 4. Comparative effects of Depakine, Luminal, Difenin, Pufemide, Seduxen, Milontin and Pyrathidine on rats.

Препарат / Agent	Антагонизм с коразолом (ЭД ₅₀ , мг/кг) / Anti-corazol effect (ED50, mg/kg)	Антагонизм с максимальным электрошоком (ЭД ₅₀ , мг/кг) / Electro-shock protection (ED50, mg/kg)	Изменение порога киндлинговых судорог / Kindling seizure threshold (mA) (M±m) ①	Антиамнестический эффект (время нахождения в светлой камере после МЭШ в сек.) / Anti-amnestic effect (time spent in the light chamber after MES, sec.) ②
Люминал / Luminal	7,0 (5,4÷10,0)	7,2 (4,1÷12,6)	Полное предупреждение / Full prevention	118,6 (69,1-168,1)#
Дифенин / Difenin	700 (466,6÷1050)	30,0 (16,2÷55,5)	270±44,7	151,6 (82,2-221,0)#
Седуксен / Seduxen	0,2 (0,12÷0,3)	12,0 (6,4÷22,4)	500±71,6&	2,6 (1,9-3,3)
Депакин / Depakine	263 (232,8÷293,2)	345,0 (31÷385)	490±65,2&	61,6 (45,4-107,8)#
Пиратидин / Pyrathidine	2,7 (1,04÷7,02)	350,0 (175÷700)	260±67,1	146,3 (108,4-184)#
Милонтин / Milontin	50,0 (42,0÷59,5)	16,5 (12,9÷21,1)	400±40,8&	98,1 (51,5-144,7)#
Пуфемид / Pufemide	340,0 (219,3÷527)	220 (166,6÷290)	600±58,1&	107,0 (49,7-164,3)#

Примечание. ① – судорожный порог контрольных крыс с амигдаларным киндлингом – 260 мА; ② – время нахождения крыс без МЭШ (интактный контроль) в светлой камере составило 180 сек., а в группе крыс с МЭШ (контроль) – 4,2 (2,4÷5,0) сек.; # достоверность отличий значений от контроля с МЭШ и & – от контроля с киндлингом при $p \leq 0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса).

Note. ① – seizure threshold of control rats with amygdala-kindling – 260 mA; ② – the time spent by rats without MES (intact control) in the light chamber was 180 s, and by rats with MES (control) – 4.2 (2.4-5.0) s.; # significance of the differences from control with MES; & – significance of the differences from control with kindling ($p \leq 0.05$, Kruskal-Wallis criterion).

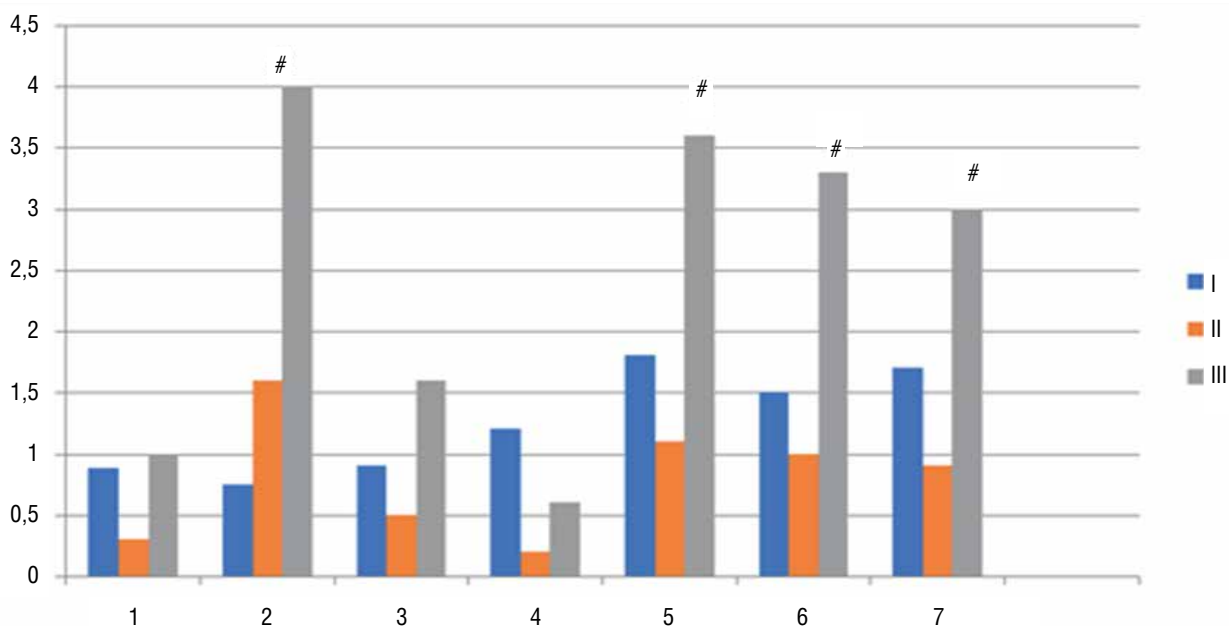


Рисунок 1. Влияние Люминала 20 мг/кг (1), Дифенина 40 мг/кг (2), Милонтина 200 мг/кг (3), Пуфемиды 200 мг/кг (4), Седуксена 2 мг/кг (5), Депакина 200 мг/кг (6), Пиратидина 4 мг/кг (7) на горизонтальные перемещения крыс в модели «открытое поле».

Примечание. # Достоверность значений при $P \leq 0,05$. На оси ординат – степень изменений горизонтальных перемещений в сравнении с контролем, принятым за единицу. На оси абсцисс: I – степень изменений горизонтальных перемещений интактных крыс, получивших препараты, в сравнении с поведением интактных животных (люминал – 0,88, дифенин – 0,75, милонтин – 0,9, пуфемид – 1,2, седуксен – 1,8, депакин – 1,5, пиратидин – 1,7); II – степень изменений горизонтальных перемещений поведения интактных крыс с «киндрингом», получивших препараты в сравнении с поведением интактных животных (люминал – 0,3, дифенин – 1,6, милонтин – 0,5, пуфемид – 0,2, седуксен – 1,1, депакин – 1,0, пиратидин – 0,9); III – степень изменений горизонтальных перемещений животных с «киндрингом», получивших препараты в сравнении с поведением животных с «киндрингом» (люминал – 1,0, дифенин – 4,0, милонтин – 1,6, пуфемид – 0,6, седуксен – 3,6, депакин – 3,3, пиратидин – 3,0).

Figure 1. Effect of Luminal 20mg/kg(1), Difenin 40mg/kg(2), Milontine 200mg/kg(3), Pufemide 200mg/kg(4), Seduxen 2mg/kg(5), Depakine 200mg/kg(6), Pyratididine 4mg/kg(7) on the spontaneous behavior (horizontal movement) of rats in the open field model.

Note. # Significance of values with $P \leq 0.05$. The ordinate axis – relative changes in the horizontal movements vs control taken as a unit. The abscissa axis: I – relative changes in the behavior of rats after drug treatment as compared with the behavior of intact rats (luminal – 0.88, diphenin – 0.75, milontine – 0.9, pufemide – 1.2, seduxen – 1.8, depakine – 1.5, pyratididine – 1.7); II – relative changes in the behavior of rats with “Kindling” after drug treatment as compared with the behavior of intact rats (luminal – 0.3, diphenin – 1.6, milontin – 0.5, pufemide – 0.2, seduxen – 1.1, depakin – 1.0, pyratididine – 0.9); III – relative changes in the horizontal movements of rats with “Kindling” after drug treatment as compared with the behavior of rats with “Kindling” (luminal – 1.0, diphenin – 4.0, milontine – 1.6, pufemid – 0.6, seduxen – 3.6, depackine – 3.3, pyratididine – 3.0).

Проверка результатов на нормальность распределения определялась по критерию Шапиро-Уилка, после чего данные представляли в виде средних значений по группе с указанием стандартной ошибки среднего. Расчет ED_{50} , LD_{50} , TD_{50} проводили методом пробит анализа по Litchfield и Wilcoxon.

Результаты / Results

Установлено, что пиратидин, как и известные антиконвульсанты, предупреждает клонические судороги, вызванные подкожным введением коразола, но в значительно меньших дозах: $ЭД_{50}$ = 1,7 мг/кг у мышей и 2,7 мг/кг у крыс (табл. 3 и 4). По противосудорожной активности пиратидин сходен с диазепамом, но в противоположность

ему не оказывает миорелаксантного действия и по защитному индексу $ТД_{50}/ЭД_{50}$. Пиратидин намного превосходит Седуксен.

Как видно из таблицы 4, изучаемые препараты – Люминал, Пуфемид, Милонтин, Депакин и Седуксен в максимальных действующих дозах повышают порог судорожных реакций на модели электрических киндринговых судорог (парциальных). Так, Люминал полностью предупреждает парциальные судороги, а Седуксен повышает судорожный порог с 260 мА (у контрольных животных) до 500 мА. Депакин в условиях киндринга оказывал выраженное действие и повышал силу тока, вызывающую судорожные реакции до 490 мА. Пиратидин (4 мг/кг) и Дифенин (400 мг/кг) слабо влияли на пороги киндринговых судорог.

Таблица 5. Сравнительная активность (тест антагонизма с коразолом) и токсичность соединения N3212, Пуфемид и Заронтина.

Table 5. Comparative activity (antagonism test with corazole) and toxicity of compound N3212, Pufemid and Zarontin.

Соединение / Agent	Антагонизм по коразолу, ЭД ₅₀ , мг/кг // Anti-corazol effect (ED50, mg/kg)	ЛД ₅₀ мг/кг / LD50, mg/kg	ТД ₅₀ мг/кг / TD50, mg/kg	ТИ	ЗИ
N 3212	16 (10,32÷24,8)	2300 (2000÷2645)	660 (528÷825)	143,75	41,25
Заронтин / Zarontin	155 (117,5÷204,5)	1325 (1200÷1462)	520 (412,6-655,2)	8,55	3,35
Пуфемид / Pufemid	86 (58,1÷127,3)	2150 (1930÷2390)	450 (365,8-553,5)	25	5,25

Как видно из таблицы 4, Люминал (20 мг/кг), Милонтин (200 мг/кг), Депакин (200 мг/кг), Пуфемид (200 мг/кг) и Пиратидин (4 мг/кг) восстанавливали памятный след при воспроизведении УРПИ через 24 ч после обучения, о чем свидетельствовало увеличение времени, проведенного животными в светлом отсеке камеры. Диазепам (2 мг/кг) не оказывал влияния на мнестические функции крыс.

Исследования в тесте открытого поля показали, что исследованные препараты по сравнению с контролем достоверно не изменяют двигательную активность по показателю горизонтальных перемещений (рис. 1). Под влиянием люминала, милонтина и пуфемиды отмечается тенденция к угнетению поведения у киндлинговых крыс в сравнении с интактными животными. Дифенин, Седуксен и Депакин подобным эффектом не обладают. При сравнении показателей горизонтальных перемещений животных с парциальной эпилепсией на фоне препаратов и без них наблюдается изменение (повышение) степени спонтанной локомоторной активности (см. рис. 1).

При изучении соединения N3212 в тесте антагонизма с коразолом было выявлено, что оно обладает выраженным противосудорожным эффектом (ED₅₀=16 мг/кг) и превосходит известные препараты по активности: заронтин в 10 и пуфемид в 5 раз (табл. 5).

Соединение N3212 является малотоксичным (ЛД₅₀ составляет 2300 мг/кг) и менее нейротоксичным относительно референтных препаратов с ТД₅₀=660 мг/кг. Терапевти-

ческие и защитные индексы соединения превосходят заронтин в 17 и 13 раз, а также пуфемид – в 6 и 8 раз соответственно (см. табл. 5).

В связи с полученными данными о высокой активности соединения N3212 и его преимуществах перед пуфемидом и заронтином было выполнено его расширенное изучение с использованием тестов антагонизма с МЭШ, камфарой, ТСК, пикротоксином, стрихнином. Установлено, что соединение N3212 по антагонизму с камфарой (ED₅₀=32 мг/кг) превосходит пуфемид и заронтин в 2,8 и 4 раза соответственно. По тесту антагонизма с МЭШ соединение N3212 уступает пуфемиду. По антагонизму с тиосемикарбазидом (ТСК) и пикротоксином соединение N3212 предупреждает клонические конвульсии в следующих дозах – ED₅₀=84 мг/кг и 190 мг/кг соответственно, тогда как пуфемид и заронтин только увеличивают латентный период наступления судорог. Соединение N3212 в дозах 150-300 мг/кг увеличивает латентный период стрихниновых судорог, но уступает по активности пуфемиду и заронтину.

Полученные данные позволяют заключить, что соединение N3212 по спектру противосудорожной активности имеет больше сходства с пуфемидом, чем с заронтином.

Исследование соединения N3212 в открытом поле (ОП) в дозе 50 мг/кг показало уменьшение горизонтальных перемещений животных по сравнению с контрольной группой в 1,7 раз, вертикальных перемещений – в 3,5 раза и обнюхивание отверстий, что также наблюдалось в груп-

Таблица 6. Влияние соединения N3212 и препаратов сравнения на исследовательскую активность в тесте открытого поля.

Table 6. The effect of compound N3212 and the reference agents on the activity of rats in the open field test.

Препарат (Доза мг/кг) / Agent (Dose, mg/kg)	Количество (в течение 5 мин.) / The number of movements for 5 min		
	Горизонтальных перемещений / horizontal	Вертикальных перемещений / vertical	Обнюхиваний отверстий / hole sniffing
Контроль / Control	24,2 (15,7-32,7)	8,5 (4,6-12,4)	2,0 (1,2-2,8)
N3212 (100)	21,6 (4,1-39,1)	–	–
N3212 (50)	14,2 (5,8-22,6)#	2,8 (1,0-4,6)#	1,6 (0,5-2,7)
N3212 (25)	24,8 (4,8-41,2)	4,8 (1,1-8,5)	1,8 (0,2-3,4)
Пуфемид / Pufemid (100)	12,0 (6,2-17,8)	2,6 (1,6-3,6)	1,5 (0,6-2,4)
Заронтин / Zarontin(150)	26,8 (15,5-38,1)	5,6 (2,1-9,1)	1,6 (0,7-2,5)
Седуксен / Seduxen (2)	33,6 (29,4-37,8)	6,4 (5,4-7,4)	5,0 (3,7-6,3)

Примечание. #Достоверность отличий значений от контроля при $p \leq 0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса)

Note. # The differences vs control are significant at $p \leq 0,05$ (Kruskal-Wallis criterion).

Таблица 7. Влияние соединения N3212 и препаратов сравнения на модели приподнятого крестообразного лабиринта.

Table 7. The activity of compound N3212 and the reference agents as tested with the elevated plus maze model.

Препарат (Доза мг/кг) Agent (Dose, mg/kg)	Время нахождения в закрытых рукавах (сек.) / Time spent in the closed arms (sec)	Число заходов в закрытые рукава / Entries into the closed arms	Время нахождения в центре (сек.) / Time spent in the center (sec)
Контроль / Control (100)	257 (224,3-290,5) 5,6# (0,6-10,6)	6,2 (3,0-9,4) 3,0 (2,2-3,8)	42,6 (8,4-76,8) 262,8# (119,8-326,7)
N3212 (50) (25)	244,6 (112,7-376,5) 283,4 (263,2-03,6)	2,8 (1,0-4,6) 4,6 (2,5-8,7)	9 (3,4-14,6) 12,6 (3,0-22,2)
Пуфемид / Pufemid (200)	272 (256,1-287,8)	8,6 (3,3-13,9)	28 (12,1-43,9)
Заронтин / Zarontin (200)	245,2 (212,9-277,5)	8,1 (5,6-10,6)	52,8 (19,7-85,9)
Седуксен / Seduxen (2)	257,5 (226,2-288,8)	5,5 (2,7-8,9)	42,5 (11,2-73,8)

Примечание. # Достоверность отличий значений от контроля, при $p \leq 0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса).

Note. # The differences vs control are significant at, $p \leq 0,05$ (Kruskal-Wallis criterion).

пе животных, получивших пуфемид в дозе 100 мг/кг (табл. 6). При увеличении дозы до 100 мг/кг соединение N3212 полностью подавляло такие показатели, как вертикальная двигательная активность и обнюхивание отверстий. В этих же условиях диазепам в дозе 2 мг/кг приводил к увеличению горизонтальных перемещений и обнюхиванию отверстий, тогда как заронтин в дозе 150 мг/кг не вызывал изменений поведения в условиях теста ОП.

Таким образом, изучение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в ОП показало, что соединение N3212 (50-100 мг/кг) способствует снижению вертикальных и горизонтальных перемещений и подавляет исследовательскую активность, что свидетельствует о наличии седативного эффекта.

В тесте приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) соединение N3212 в дозах 25 и 50 мг/кг не вызывает изменение регистрируемых показателей поведения относительно значений контрольных животных (табл. 7). Однако при увеличении дозы до 100 мг/кг соединение N3212 уменьшает время нахождения мышей в темных рукавах с 257 (в контроле) до 5,6 сек. В группах животных после введения заронтина, пуфемид, седуксена (2 мг/кг) число заходов в темные рукава не изменяется по сравнению с контролем. Таким образом, увеличение времени нахождения животных в открытых рукавах и на центральной площадке ПКЛ под влиянием соединения N3212 свидетельствует о наличии у него анксиолитического эффекта.

Таблица 8. Антиамнестическая активность соединения N 3212 и диазепам.

Table 8. Anti-amnesic activities of compound N 3212 and diazepam.

Препарат, (доза, мг/кг) / Agent (Dose, mg/kg)	Время нахождения в светлой камере при обучении УРПИ (сек.) / Time spent in the light chamber during CPAR training (sec)	Время нахождения в светлой камере при воспроизведении УРПИ+МЭШ через 24 ч (сек.) / Time spent in the light chamber during CPAR + MES test after 24 h (sec)
Интактный контроль / Intact control	3,8 (2,7 – 4,9)	180 (180,0 – 180,0)
Контроль с МЭШ / Control + MES	3,7 (2,6-5,0)	4,2* (2,4-5,0)
N3212 (50)	4,5 (2,6-6,4)	48,4# (26,2-70,0)
Седуксен / Seduxen (2)	3,7 (3,0- 4,5)	2,6 (1,9-3,8)

Примечание. УРПИ+МЭШ – условная реакция пассивного избегания+максимальный электрошок; * достоверность отличий значений от интактного контроля без МЭШ; # достоверность отличий значений от контроля с МЭШ, при $p \leq 0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса).

Note. CPAR+MES – conditioned passive avoidance reflex + maximal electro-shock.

* Significance of the differences from the intact control (without MES) and # – significance of the differences from control with MES, $p \leq 0,05$ (Kruskal-Wallis criterion).

На модели электрошоковой ретроградной амнезии (табл. 8) соединение N3212 через 24 ч после обучения способствует восстановлению воспроизведения памятного следа от обученного условного рефлекса пассивного избегания, нарушенного МЭШ. Так, после введения соединения N3212 у крыс статистически достоверно увеличивалось время нахождения в светлом отсеке камеры – до 48,4 сек. (в контроле 4,2), что свидетельствует о антиамнестическом эффекте соединения. Препарат сравнения седуксен (2 мг/кг) не влиял на воспроизведение памятного следа, нарушенного электрошоком (см. табл. 8).

Выводы / Conclusions

Пиратидин, подобно известным антиконвульсантам Люминалу, Милонтину, Пуфемиду, Депакину и Седуксену, предупреждает коразоловые и электрошоковые судороги как у мышей, так и у крыс, но не обладает активностью на модели киндлинговых судорог.

Введение Пиратидина, Дифенина и Депакина крысам с хроническими амигдалоидными киндлинговыми судорогами сопровождается активацией спонтанных горизонтальных перемещений животных в тесте открытого поля.

У крыс с ретроградной электрошоковой амнезией Пиратидин, Пуфемид и соединение N3212 обладают антиамнестическим действием и восстанавливают памятный след о негативном обучении.

Соединение N3212 значительно превосходит Депакин, Люминал, Дифенин, Милонтин, Пуфемид по противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом, а по спектру противосудорожной активности имеет сходство с пуфемидом.

Соединение N3212 уменьшает двигательную активность животных в тесте открытого поля, что свидетельствует о его седативном эффекте. Аналогичный эффект вызывает Пуфемид в дозе 100 мг/кг.

Соединение N3212 в дозе 100 мг/кг в тесте приподнятого крестообразного лабиринта увеличивает время нахождения животных в светлых рукавах и в центре, что свидетельствует о его противотревожном эффекте.

Разработанные в ИТОХ НАН препараты Пуфемид, Пиратидин и соединение N3212 являются активными и малотоксичными веществами и перспективны для дальнейшего изучения и последующего внедрения в лечебную практику в качестве противоэпилептических препаратов с психотропными свойствами.

Литература:

- Пароникян Е.Г., Оганесян А.В., Пароникян Р.Г., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян А.В. Синтез и нейротропная активность производных 4-фенилпиридин -3- карбоновой кислоты и 4-гидрокси-4-фенилтиено-[2,3-b]-пиридна. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018; 52 (10): 22-27.
- Бабаев Е.В., Коваль Я.И., Рыбаков В.Б., Пароникян Е.Г., Степанян Г.М., Пароникян Р.Г., Дашян Ш.Ш., Ржевский С.А., Шадрин И.А. 2-Аллилокси /пропаргиллокси пиридины: синтез, строение и биологическая активность. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2018; 23: 313-320.
- Погосян С.А., Григорян Н.П., Пароникян Р.Г. Синтез и противосудорожная активность дигидрохлоридов индолин (5'-броминдолин)-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-карболина и 3-метил-карболина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011; 45 (8): 20-21.
- Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli Domenico, Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.H., Novakimyan A.A. Pyridofuropryrolo[1,2-a] pyrimidines and pyridofuroprymido[1,2-a] azerines: new chemical entities (NCE) with anticonvulsive and psychotropic properties. *RSC Advances*. 2016; 6: 32234-32244.
- Казарян С.А., Пароникян Р.Г. Литиевые и цинкпроизводные салицилиден – аминокислот как новые нейротропные средства. *ДНАН РА*. 2018; 118 (2):160-165.
- Мнджоян О.Л., Аветисян С. А., Акопян Н.Е., Герасимян Д.А., Джагацпанян И. А., Пашинян С.А. Новый отечественный противоэпилептический препарат пуфемид. *Химико-фармацевтический журнал*. 1983; 6: 757-761.
- Джагацпанян И. А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. Особенности психотропного спектра действия некоторых антиэпилептических препаратов. *Медицинская наука в Армении*. 2005; 4: 14-19.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. М. 2010; 1216 с.
- Авторское свидетельство СССР N3669489/166666 от 14.02.1984, Б.И. РФ N4. 1996; с. 266.
- Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М. Экспериментальная характеристика нейротропного спектра некоторых антиэпилептических препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 6: 20-23.
- Пароникян Р.Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 40-46.
- Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС. 2017.
- Swinyard E. A. in *Experimental Models of Epilepsy*, ed. D. P. Purpura, J. K. Penry, D. Tower, D. M. Woodbury and R. Walter, Raven Press, New-York. 1992; pp. 433-458.
- Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств, «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». М. 2012; Часть 1. Глава 14: стр 235-350.
- Литвинова С.А., Воронина Т.А., Кутепова И.С., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М. Исследование противосудорожных и противогипоксических свойств гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидрокси пиридина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81 (3): 3-6.
- Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain*. In: *Stereotaxic Coordinates*. 2-th ed. Sydney. 1986.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б., Яркова М.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». М. 2012; Часть 1. Глава 16: стр 264-275.
- Vogel H.G., Vogel W.H. Psychotropic and neurotropic activity. In: *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, ed. H.E.Vogel, Springer. Berlin and N.Y. 2008; pp. 569-874.
- Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л., Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». М. 2012; Часть 1. Глава 17: с. 276-296.
- Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 1957; 46 (3): 208-209.

References:

1. Paronikyan E.G., Oganessian A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan A.V. Synthesis and neurotropic activity of derivatives of 4-phenylpyridine-3-carboxylic acid and 4-hydroxy-4-phenylthieno [2,3-b] pyridine. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* (in Russ). 2018; 52 (10): 22-27.
2. Babaev E.V., Koval' Ya.I., Rybakov V.B., Paronikyan E.G., Stepanyan G.M., Paronikyan R.G., Dashyan Sh.Sh., Rzhavskii S.A., Shadrin I.A. 2-Allyloxy / propargyloxy pyridines: synthesis, structure and biological activity. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya* (in Russ). 2018; 23: 313-320.
3. Pogosyan S.A., Grigoryan N.P., Paronikyan R.G. Synthesis and anticonvulsant activity of indoline dihydrochlorides (5'-bromindoline) -3'-spiro-1- (1,2,3,4-tetrahydro) -carboline and 3-methyl-β-carboline. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* (in Russ). 2011; 45 (8): 20-21.
4. Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli Domenico, Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.H., Hovakimyan A.A. Pyridofuropyrrolo[1,2-a] pyrimidines and pyridofuropyrimido[1,2-a] azepines: new chemical entities (NCE) with anticonvulsive and psychotropic properties. *RSC Advances*. 2016; 6: 32234-32244.
5. Kazaryan S.A., Paronikyan R.G. Lithium and zinc derivatives of salicylidene amino acids as new neurotropic drugs. *DNAN RA* (in Russ). 2018; 118 (2): 160-165.
6. Mndzhoyan O.L., Avetisyan S. A., Akopyan N.E., Gerasimyan D.A., Dzhagatspanyan I.A., Pashinyan S.A. New domestic antiepileptic drug pufemide. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* (in Russ). 1983; 6: 757-761.
7. Dzhagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Akopyan A.G. Features of the psychotropic spectrum of action of some antiepileptic drugs. *Meditinskaya nauka v Armenii* (in Russ). 2005; 4: 14-19.
8. Mashkovskii M. D. Medicines. Moscow. 2010; 1216 s.
9. USSR author's certificate N3669489 / 166666 of 02/14/1984, B.I. RF N4. 1996; p. 266 (in Russ).
10. Dzhagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M. Experimental characteristics of the neurotropic spectrum of some antiepileptic drugs. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* (in Russ). 2003; 6: 20-23.
11. Paronikyan R.G. Novel pyrimidine derivatives with anticonvulsant and psychotropic effects. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (3):39-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046>.
12. Guidelines for the maintenance and use of laboratory animals. Eighth edition. Translated from English. under the editorship of I. V. Belozertseva, D. V. Blinov, M. S. Krasilschikova. M.: IRBIS. 2017. (in Russ).
13. Swinyard E. A. in *Experimental Models of Epilepsy*, ed. D. P. Purpura, J. K. Penry, D. Tower, D. M. Woodbury and R. Walter, Raven Press, New-York. 1992; pp. 433-458.
14. Voronina T.A., Nerobkova L.N. Guidelines for the preclinical study of anticonvulsant activity of drugs, "Guidelines for preclinical studies of drugs". Moscow. 2012; Part 1. Chapter 14: pages 235-350 (in Russ).
15. Litvinova S.A., Voronina T.A., Kutepova I.S., Avdyunina N.I., Pyatin B.M. Issledovanie protivosudorozhnykh i protivogipoksicheskikh svoystv gemisuktsinata 2-etil-6-metil-3-gidroksipiridina. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* (in Russ). 2018; 81 (3): 3-6.
16. Paxinoc G., Watson C. The Rat Brain. In: *Stereotaxis Coordinates*. 2-th ed. Sydney. 1986.
17. Voronina T.A., Seredenin S.B., Yarkova M.A. Guidelines for preclinical study of tranquilizing (anxiolytic) effects of drugs. "Guidelines for preclinical drug research." Moscow. 2012; Part 1. Chapter 16: pp. 264-275. (in Russ).
18. Vogel H.G., Vogel W.H. Psychotropic and neurotropic activity. In: *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, ed. H.E.Vogel, Springer. Berlin and N.Y. 2008; pp. 569-874.
19. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U., Garibova T.L. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U., Garibova T.L. Guidelines for preclinical study of drugs with nootropic type of action. "Guidelines for preclinical drug research." M. 2012; Part 1. Chapter 17: pp. 276-296 (in Russ).
20. Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J.Am.Pharm. Ass. Sci. Ed.* 1957; 46 (3): 208-209.

Сведения об авторах:

Пароникян Рузанна Гарниковна – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальная академия наук Республики Армения (НАН РА). E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>.

Авагян Мкртыч Норайрович – к.м.н., доцент, руководитель Центра реабилитационной и традиционной медицины «АльтМед» Института хирургии Микаелян. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-6634>.

Арутюнян Артур Арменович – д.х.н., зав. лаб. синтеза противоопухолевых соединений, директор Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения (НАН РА). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>.

Воронина Татьяна Александровна – докт. мед наук, профессор, зав лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт имени В.В. Закусова». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>.

About the authors:

Ruzanna G. Paronikyan – PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific & Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS of the Republic of Armenia (pr. Azatutyan, 26, Erevan, Armeniya 0014). E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>.

Mkrtich N. Avagyan – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Traditional Medicine, Mikaelyan Institute of Surgery. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-6634>.

Arthur A. Harutyunyan – PhD, Head of the Laboratory of Synthesis of Antitumor Compounds, Director of the Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS of the Republic of Armenia ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>.

Georgii G. Avakyan – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Svetlana A. Litvinova – Ph.D., Leading Researcher, Zakusov Institute of Pharmacology of RAS. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>.

Tatyana A. Voronina – MD, PhD, Professor & Head, Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology of RAS. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>.