

2. Дипептидный аналог холецистокинина-4 ослабляет тревожную реакцию у «высокоэмоциональных» мышей BALB/c и при моделировании алкогольной абстиненции у крыс: сравнение с феназепамом / Л. Г. Колик [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 2. – С. 19–24.

3. Регуляция процессов неассоциативного обучения олигопептидами, структурно родственными окситоцину / Е. В. Кравченко [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2019. – № 4. – С. 5–8.

4. Biological Factors Influencing the Mice Forced Swim Test / C. C. Qi, Y. Q. Ding, J. N. Zhou // J. Neurol. Neuromedicine. – 2016. – V. 1 (N 4). – P. 21–24.

## **ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА И МОРФОЛИНА**

**Круковская Е.Ю.**

Гродненский государственный медицинский университет

**Актуальность.** В последние десять лет наблюдается постоянный рост распространённости тревожных расстройств среди населения по всему миру. По данным некоторых популяционных исследований этот показатель составляет порядка 33,7% [1]. В действительности он намного выше, так как большинство пациентов при появлении первых симптомов тревожного расстройства не спешат обращаться за медицинской помощью.

Недооценка тревожных расстройств может затруднять коррекцию общемедицинских проблем и способствовать прогрессированию соматических заболеваний. Это наиболее типично для заболеваний системы кровообращения, при которых персистирующая гиперкатехоламинемия, сопряженная с тревожным расстройством, усугубляет кардиальную дисфункцию, провоцируя ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, утяжеляя течение артериальной гипертензии и метаболического синдрома [2]. Таким образом, лечение тревожных расстройств является одной из важнейших задач современной психофармакологии.

Большинство анксиолитиков, применяемых в настоящее время при данной патологии, относятся к производным бензодиазепа. Существенными недостатками этой группы лекарственных средств являются выраженное седативное действие, а также способность вызывать лекарственную зависимость при длительном применении. В связи с этим существует настоятельная необходимость поиска новых анксиолитиков с другими механизмами действия, не обладающих недостатками, характерными для производных бензодиазепа [3].

Среди производных пиперидина и морфолина имеется целый ряд соединений с анксиолитическими свойствами. В связи с этим поиск средств, обладающих данными видами фармакологической активности, среди новых, ранее не изученных производных пиперидина и морфолина, имеет несомненную перспективу.

**Цель.** Провести исследование острой токсичности 2 производных пиперидина АГВ-45 и АГВ-46, и 4 производных морфолина АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41 с определением показателя LD<sub>50</sub> на лабораторных мышах.

**Материалы и методы исследования.** Сотрудниками Института химических наук Республики Казахстан им. А. Б. Бектурова (г. Алматы) синтезирован ряд новых производных пиперидина и морфолина и проведен предикторный анализ анксиолитической и ноотропной активности среди них. Выделены 11 соединений с высокой вероятностью наличия анксиолитической и/или ноотропной активности: производные пиперидина с лабораторными шифрами АГВ-28, АГВ-29, АГВ-30, АГВ-31, АГВ-45, АГВ-46 и АГВ-47, и производные морфолина с лабораторными шифрами АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41. Из этих соединений АГВ-28, АГВ-29, АГВ-30 и АГВ-31 были изучены на предмет острой токсичности и анальгетического действия, было показано, что АГВ-29 и АГВ-31 обладают умеренной анальгетической активностью. Остальные соединения ранее не изучались на предмет фармакологической активности.

Цель первого этапа исследования – изучить острую токсичность и определить показатели LD<sub>50</sub> для соединений, по которым нет данных острой токсичности: производных морфолина АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41 и производных пиперидина АГВ-45, АГВ-46 и АГВ-47.

Исследования были проведены на 150 белых мышах обоего пола массой 20–30 г. Для исследования острой токсичности группам животных (по 5–7 в каждой) вводили под кожу исследуемые соединения в различных дозах. Максимальная доза, которую вводили мышам, составляла 1000 мг/кг. У мышей регистрировали внешние признаки интоксикации, продолжительность токсического действия и время гибели животных. Наблюдение за животными после введения дозы проводили непрерывно в течение 1 ч после инъекции, затем каждые 2 ч в течение первых 12 ч, и затем ежедневно в течение 14 дней. Для количественной оценки острой токсичности рассчитывали показатель LD<sub>50</sub> (доза, вызвавшая гибель 50% исследуемых животных) классическим методом Литчфильда–Уилкоксона с использованием регрессионного анализа. Все эксперименты выполнялись с разрешения комиссии по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

**Результаты.** После подкожного введения АГВ-38 и АГВ-39 в сублетальных и летальных дозах в течение первых 30 мин и последующего периода наблюдения за животными было отмечено снижение двигательной активности, нарушение координации движений и замедленная реакция на внешние раздражители; ещё через 2 ч – взъерошенность шерсти, синюшность слизистых и видимых кожных покровов, периодические судороги. Гибель мышей наступала спустя 1–3 суток. У выживших животных спустя сутки восстановились двигательная активность, реакция на внешние раздражители, нормальный цвет слизистых и видимых кожных покровов. В течение последующих 14 дней никаких изменений не отмечено.

После введения АГВ-40 и АГВ-41 в дозах 500–1000 мг/кг у мышей наблюдались снижение двигательной активности, нарушение координации движений, замедленная реакция на раздражители, приобретение видимых участков кожи и слизистых синеватой окраски, взъерошенность шерсти и периодические судороги. 1 мышь, получившая АГВ-40 в дозе 1000 мг/кг, погибла через 2 суток после введения соединения. Остальные животные постепенно восстановили свою двигательную активность, судороги прекратились. В последующие 14 дней наблюдения животные оставались активными, потребляли корм и воду.

После введения летальных и сублетальных доз АГВ-45 в течение 5 мин наблюдись беспокойство и груминг, в последующие 5 мин – снижение двигательной активности и судороги. Гибель мышей отмечалась в течение 15–20 мин после введения соединения. У выживших животных в течение суток восстановились двигательная активность и нормальная реакция на внешние раздражители.

После введения летальных и сублетальных доз АГВ-46 в течение 5 минут наблюдись снижение двигательной активности, замедленная реакция на внешние раздражители, затем развивались судороги. Гибель мышей отмечалась в течение 10 мин после введения соединения. У выживших животных в течение суток восстановились двигательная активность и нормальная реакция на внешние раздражители.

Показатели LD50 для исследуемых соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели LD50 для исследуемых соединений

| Исследуемое соединение | Показатель LD50      |
|------------------------|----------------------|
| АГВ-38                 | 810 (695; 966) мг/кг |
| АГВ-39                 | 786 (677; 920) мг/кг |
| АГВ-40                 | более 1000 мг/кг     |
| АГВ-41                 | более 1000 мг/кг     |
| АГВ-45                 | 163 (125; 205) мг/кг |
| АГВ-46                 | 100 (78; 146) мг/кг  |

**Выводы.** Установлено, что производные морфолина АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41 по показателю острой токсичности LD50 при подкожном введении относятся к малоопасным соединениям, причём величины LD50 АГВ-40 и АГВ-41 превышает 1000 мг/кг. Производные пиперидина АГВ-45 и АГВ-46 новых производных пиперидина обладают значительно большей токсичностью, они относятся к умеренно опасным соединениям.

#### Литература

1. Bandelow, B. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century / B. Bandelow, S. Michaelis // Dialogues in Clinical Neuroscience – 2015. – Vol. 17(3). – P. 327–335.
2. Ленин, О. С. Тревожные расстройства в общеклинической практике / Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 36–40.
3. Щербакова, И. В. Психофармакотерапия тревожных расстройств: современный взгляд на проблему / И. В. Щербакова, В. Ю. Крылатых, Л. М. Барденштейн // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 107–112.

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ РАЗМЕРОВ МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫМИ МОДУЛЯТОРАМИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В.**

Гродненский государственный медицинский университет

**Актуальность.** Миомы матки (ММ) представляет собой доброкачественную опухоль, чаще встречающуюся у женщин репродуктивного возраста. Наличие ММ вызывает различные симптомы, в том числе аномальные маточные кровотечения, тазовые боли и бесплодие [1].

Следует отметить, что рост этой опухоли происходит за счет пролиферации клеток и дисрегуляции синтеза внеклеточного матрикса, что приводит к обильным и неорганизованным отложениям коллагена. Известно, что ММ гиперэкспрессируют рецепторы прогестерона (PR), и центральная роль прогестерона в этой патологии привела к клиническому применению селективных модуляторов PR, таких как улипристала ацетат (УПА) [2].

Миомы обычно демонстрируют заметное уменьшение размера от 35% после однократного 3-месячного курса лечения УПА 5 мг/сут до 50% после повторных курсов лечения, прежде чем полностью исчезнуть [3].

Однако в 25% случаев узлы миомы не реагируют на лечение, не наблюдается их уменьшение. Уменьшение объема ММ, вызванное