

Експериментально і в наближенні методів MP2/6-31G та B3P86/6-31G досліджені параметри ЯМР ^1H і ^{13}C спектрів молекули РВІ. Показано, що між експериментальними та розрахованими величинами спостерігається лінійна залежність. Найкраще узгодження експериментальних і розрахованих величин спостерігається у випадку конформеру з найменшою енергією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Benzimidazole derivatives – an overview / R. Walia, Md. Hedaitullah, S.F. Naaz [et al] // Int. J. Research Pharm. Chem. – 2011. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 565-574.
2. Potter C.A.S. Excited-state intramolecular proton transfer in polar solutions of 2-(2'-hydroxyphenyl)benzothiazole / C.A.S. Potter, R.G. Brown // Chem. Phys. Lett. – 1988. – Vol. 153, Iss. 1. – P. 7–12.
3. Sinha H.K. Environmental effects on the absorption and fluorescence spectral characteristics of benzimidazole-2-carboxylic acid and its ester / H.K. Sinha, S.K. Dogra // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1989. – Vol. 62. – P. 2668–2675.
4. Sinha H.K. Electronic spectra of benzimidazolecarboxylic acids: effect of solvents and acid concentration / H.K. Sinha, S.K. Dogra // Spectrochim. Acta, Part A. – 1989. – Vol. 45. – P. 1289–1295.
5. Excited-state intramolecular proton transfer in 2-(2-hydroxyphenyl)benzimidazole and -benzoxazole: effect of rotamerism and hydrogen bonding / K. Das, N. Sarkar, A.K. Ghosh [et al] // J. Phys. Chem. – 1994. – Vol. 98. – P. 9126–9132.
6. Picosecond vibrational relaxation in the excited-state proton-transfer of 2-(3'-hydroxy-2'-naphthyl)benzimidazole / A. Douhal, F. Amat-Guerri, A.U. Acuna [et al] // Chem. Phys. Lett. – 1994. – Vol. 217. – P. 619–625.
7. Proton transfer spectroscopy of 2-(2'-hydroxyphenyl)imidazole and 2-(2'-hydroxyphenyl)benzimidazole dyes / A. Douhal, F. Amat-Guerri, M.P. Lillo [et al] // J. Photochem. Photobiol. A. – 1994. – Vol. 78. – P. 127–138.
8. A proton-transfer dye laser pumped by the third harmonic of a Nd: YAG laser / R. Duchowicz, M. Ferrer, F. Amat-Guerri [et al] // Opt. Commun. – 1994. – Vol. 104. – P. 336–338.
9. 2-(2'-Pyridyl)benzimidazole as a fluorescent probe of hydration of Nafion membranes / S.S. Iyer., S. Dhruvajyoti, A. Dey, A. Kundu [et al] // Indian J. Chem. – 1999. – Vol. 38A. – P. 1223–1227.
10. Iyer E.S.S. Microheterogeneity in native and cation-exchanged Nafion membranes / E.S.S. Iyer, A. Datta // J. Phys. Chem. B. – 2012. – Vol. 116. – P. 9992–9998.
11. Iyer E.S.S. Influence of external electrolyte on ion exchange in Nafion membranes / E.S.S. Iyer, A. Datta // RSC Advances – 2012. – Vol. 2. – P. 8050–8054.
12. Kondo M. Fluorescence spectra of 2-Pyridylbenzimidazoles. A specific interaction of 2-(2-Pyridyl)benzimidazole with ethanol / M. Kondo // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1978. Vol. – 51. – P. 3027–3029.
13. Guin M. Infrared-optical double resonance spectroscopic measurements on 2-(2'-Pyridyl)benzimidazole and its hydrogen bonded complexes with water and methanol / M. Guin, S. Maity, G.N. Patwari // Phys. Chem. A. – 2010. – Vol. 114. – P. 8323–8330.
14. Wolinski K. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations / K. Wolinski, J.F. Hilton, P. Pulay // J. Am. Chem. Soc. – 1990. – Vol. 112. – P. 8251–8260.
15. Variable-temperature NMR studies of 2-(pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole / Anchi Yeh, Chi-Yu Shih, Lih-Li Lin [et al] // Life Science Journal. – 2009. – Vol. 6, No. 4. – P. 1–4.

УДК 612:615.214:616.89

ВЛИЯНИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ НА МОДИФИКАЦИЮ ТРЕВОЖНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ С ИСХОДНО ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ

А. Н. Скоропадская, Е. Г. Цуканова, Г. А. Фролова

Резюме. Исследована индивидуальная чувствительность к стимуляции активности нейромедиаторных систем на модификации тревожного поведения животных с исходно высоким

уровнем выраженности данной психоэмоциональной характеристики. Установлено, что стимуляция норадреналин- и дофаминергической систем мозга вызвала анксиолитический эффект.

Ключевые слова: тревожность, нейромедиаторные системы.

В медицинской практике тревожные и тревожно-фобические состояния могут наблюдаться как в рамках самостоятельных форм, так и в качестве неврозов. Очень часты тревожные расстройства в сочетании с депрессивной симптоматикой [1, 2]. Такого рода заболевания являются весьма сложными в фармакотерапевтическом плане. Выбор адекватного препарата для коррекции тревожных и тревожно-депрессивных расстройств должен основываться как на известных механизмах формирования синдрома тревоги, так и на фармакологических характеристиках тех или иных средств.

Механизм индукции тревожных расстройств достаточно сложен. По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом нарушения функции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает дисбаланс различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации [2, 3]. Традиционно, ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса отводят ГАМК-ергической системе. В то же время в последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о важной роли в патогенезе тревожных расстройств дисфункции серотонинергической системы, а также глутаматной и нейропептидной медиации. Однако, отсутствуют данные о вкладе норадренергической и дофаминергической систем в формирование тревожного поведения.

В связи с этим в представленном фрагменте комплексной работы изучено влияние стимуляции некоторых нейромедиаторных систем на проявление тревожного поведения белых крыс.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 90 белых лабораторных крысах-самцах массой 180 ± 8 г., содержащихся в виварии в стандартных условиях. Уровень тревожности устанавливали с помощью стандартной методики приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) согласно выраженности маркерного показателя тревожности – времени пребывания животного на открытом пространстве ПКЛ (центр+открытые рукава). Исходная группа (90 особей) была первоначально протестирована в условиях ПКЛ для отбора животных с высокой тревожностью (контрольное исследование). Отобранные высокотревожные особи ($n=37$) были случайным образом разделены на 3 подгруппы, которые принимали участие в дальнейшем эксперименте. На первой подгруппе ($n=13$) исследовали влияние стимуляции серотонинергической системы L-триптофаном (100 мг/кг, в/бр), на второй ($n=12$) – стимуляции норадренергической системы мапротилином (20 мг/кг, в/бр), на третьей ($n=12$) – стимуляции дофаминергической системы эглонилом (1 мг/кг, в/бр) на модификации тревожного поведения животных.

Первичные экспериментальные данные обрабатывались с помощью общепринятых методов математической статистики. Разделение исследуемой популяции животных на группы с различными индивидуально-типологическими особенностями проводилось согласно правилу $\bar{X} \pm 0,67\delta$. Для оценки достоверности различий между результатами контрольных и опытных исследований использовался U-критерий Манна-Уитни. С помощью корреляционного анализа устанавливали наличие связей между определяемыми психоэмоциональными показателями животных. Математическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 и Excel.

Обсуждение результатов. Установлено, что избирательная стимуляция активности нейромедиаторных систем у животных с исходно высоким уровнем тревожности выявила анксиолитический эффект (увеличение времени пребывания на открытом пространстве ПКЛ) при усилении активности катехоламинергических систем

(норадрен- и дофаминергической). В случае же введения L-триптофана достоверных отличий не установлено (рис. 1, А).

Кроме того, в результате стимуляции активности дофаминергической системы возросло количество повторных выходов на открытое пространство ПКЛ (на $44,4 \pm 6,18\%$, $p_u < 0,05$). Введение предшественника серотонина (рис. 1, Б) оказало противоположный эффект на данный показатель – количество выходов сократилось с $2,2 \pm 0,24$ до $0,9 \pm 0,26$ ($p_u < 0,01$).

Другой показатель тревожности – количество выглядываний из закрытых рукавов лабиринта (рис. 2, А) достоверно сократился у животных в результате введения L-триптофана и депренила на $45,7 \pm 6,74\%$ ($p_u < 0,01$) и $40,7 \pm 7,22\%$ ($p_u < 0,01$) соответственно. Стимуляция норадренергической системы мапротилином не оказала влияния на данный показатель тревожного поведения.

Двигательная активность, которая выражается в данном тесте в количестве переходов между закрытыми рукавами, сократилась в результате фармакологического воздействия стимулирующего характера на нейромедиаторные системы.

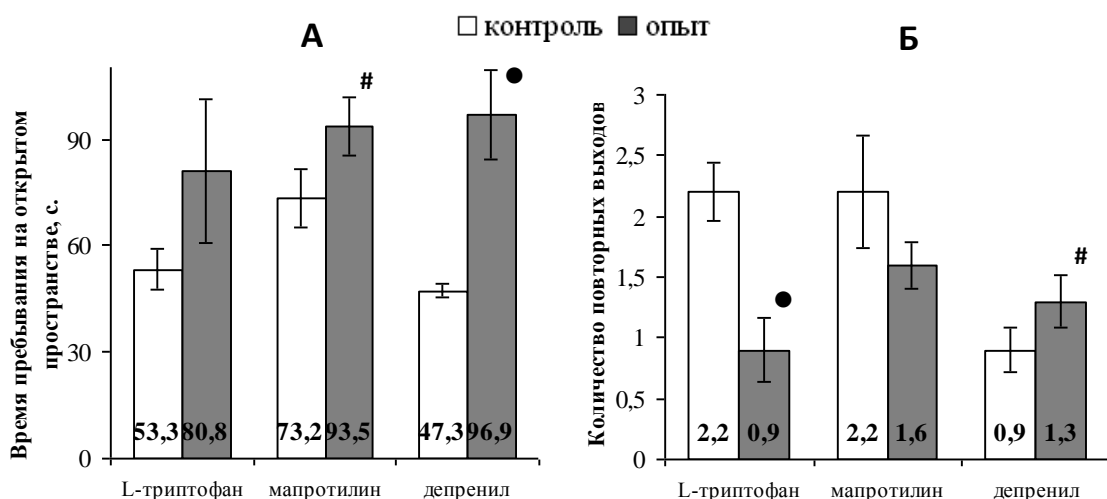


Рис. 1. Влияние избирательной стимуляции активности нейромедиаторных систем на время пребывания (А) и количество повторных выходов (Б) животных на открытое пространство ПКЛ.

Примечание: #, • – разница статистически значима ($p_u < 0,05$) и ($p_u < 0,01$) соответственно в сравнении с показателями контроля.

При чем, при воздействии на катехоламинергические системы, уровень двигательной активности сократился в среднем в 1,6-1,8 раза ($p_u < 0,05$), а в случае серотонинергической системы достоверных отличий не обнаружено, однако тенденция к снижению сохранена.

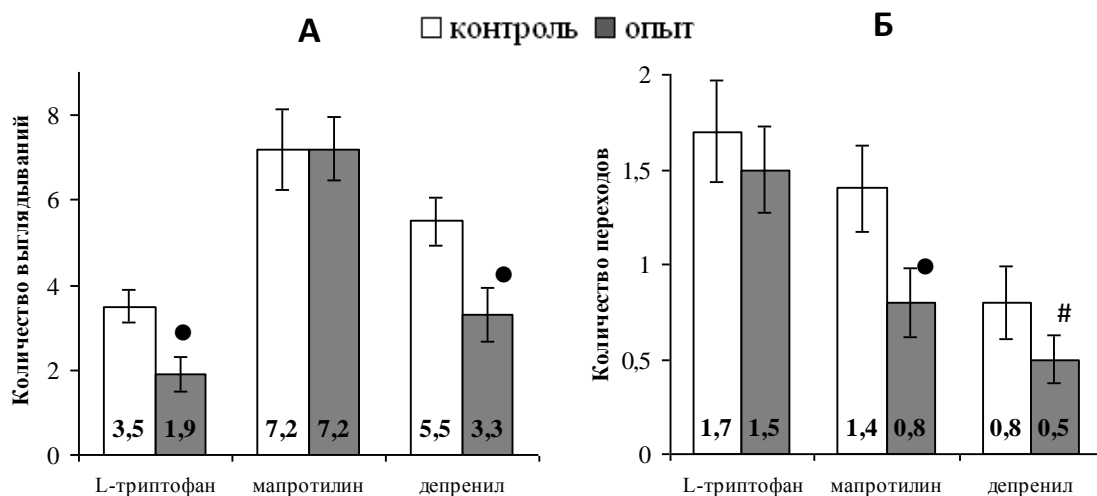


Рис. 2. Влияние избирательной стимуляции активности нейромедиаторных систем на количество выглядываний из закрытых рукавов (А) и количество переходов между закрытыми рукавами (Б) животных в ПКЛ.

Примечание: #, • – разница статистически значима ($p_u < 0,05$) и ($p_u < 0,01$) соответственно в сравнении с показателями контроля.

Следует отметить, что активация активности нейромедиаторных систем оказала специфическое воздействие и на уровень выраженности исследовательской активности, которую определяли по числу вертикальных стоек на открытом пространстве лабиринта. Так, после введения ингибитора обратного захвата норадреналина – мапротилина – подгруппа исследуемых животных показала $1,1 \pm 0,23$ вертикальных стоек, в то время как при контрольном тестировании данный показатель тревожного поведения отсутствовал. Ингибитор MAO-B (депренил) и предшественник серотонина

(L-триптофан) не изменили уровня выраженности исследовательской активности.

Проведенный корреляционный анализ выявил следующие закономерности.

Так, в контрольных исследованиях для всех высокотревожных животных ($n=40$) выявлена прямая корреляционная зависимость между:

1. показателем времени пребывания на открытом пространстве ПКЛ и количеством:

➤ повторных выходов на открытое пространство ($r_{\text{конт}}=0,64, p<0,01$)

➤ вертикальных стоек ($r_{\text{конт}}=0,33, p<0,05$);

2. между количеством повторных выходов на открытое пространство лабиринта и числом:

➤ выглядываний из закрытых рукавов ($r_{\text{конт}}=0,45, p<0,01$),

➤ количеством переходов между рукавами ($r_{\text{конт}}=0,44, p<0,01$),

➤ вертикальных стоек ($r_{\text{конт}}=0,57, p<0,01$);

3. между количеством вертикальных стоек и количеством выглядываний из закрытых рукавов ($r_{\text{конт}}=0,39, p<0,01$).

После стимулирующих фармакологических воздействий на нейромедиаторные системы в случае введения L-триптофана и мапротилина была утрачена корреляционная зависимость между маркерным показателем и количеством выходов в открытые рукава, в то время как после стимуляции дофаминергической системы депренилом направленность связи изменилась с прямой на обратную ($r_{\text{депр}}=-0,51, p<0,05, n=16$).

Обращает на себя внимание сохранение прямой корреляционной зависимости между количеством повторных выходов на открытое пространство и выглядываниями из закрытых рукавов в случае всех трех воздействий. Отмечено возникновение отсутствующей в контроле корреляционной зависимости между выглядываниями из закрытых рукавов и количеством переходов после стимуляции серотонинергической и дофаминергической систем.

Выводы. Таким образом, можно сделать вывод о том, что животные с исходно высоким уровнем тревожности проявляют наибольшую чувствительность к избирательной стимуляции катехоламинергических систем мозга. Модификация тревожного поведения животных свидетельствует о выраженном анксиолитическом эффекте активации дофамин- и норадренергической систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурчинский С.Г. Проблемы фармакотерапии невротических и соматизированных депрессий: критерии выбора антидепрессанта / С.Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2005. – № 6. – С. 15.
2. Калуев А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. / А.В. Калуев – К.: Центр физиолого-биохимических проблем, 1998. – 133 с.
3. Marks I.E. Cure and care of neurosis. – N.Y.: J.V. Scott Med Found, 2001. – 429 p.
4. Redoux L. Neurotransmitter basis of anxiety. Anxiety: basic and clinical research. – N.Y.: Hammerworth Press, 2001. – P. 36–50.

УДК 547-311 + 547.58 + 547.29 : 544.476

КІНЕТИКА РЕАКЦІЇ БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ З ЕПІХЛОРГІДРИНОМ В ПРИСУТНОСТІ ТРЕТИННИХ АМІНІВ

Ю. О. Слотіна, М. А. Сінельникова, О. М. Швед

Резюме. В роботі проведено дослідження температурно-структурних чинників на швидкість ацидолізу епіхлоргідрину бензойною кислотою в присутності третинних амінів. Визначено нульовий