

УДК 591.5:612.014.46

**ВЛИЯНИЕ БИС(2-ПИРИДИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-3)ПРОПАНА НА
ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ И САМОК КРЫС В ТЕСТАХ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» И
«ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ»**

Черетаев И. В., Чуян Е. Н., Раваева М. Ю., Шульгин В. Ф.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: cheretaev86@yandex.ru*

В статье представлены результаты оценки влияния бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана в дозах 5, 50, 100, 150 и 200 мг/кг на поведение самцов и самок крыс в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Эксперименты проведены на 60 самках и 60 самцах линии Вистар. В тесте «открытое поле» бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропан проявлял у самцов крыс седативный и анксиогенный эффект в дозах 150 и 200 мг/кг, а у самок крыс в данном тесте наблюдался выраженный анксиогенный эффект этого вещества в дозах 50 и 150 мг/кг и седативный – в дозах 50, 150 и 200 мг/кг. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» тестируемое соединение оказывало выраженный анксиогенный эффект в дозах 150 и 200 мг/кг у самцов (прямая линейная зависимость «доза-эффект»), а у самок был обнаружен аналогичный ярко выраженный эффект в дозах 5 и 50 мг/кг и слабый – в дозах 100 и 150 мг/кг (обратная линейная зависимость «доза-эффект»). В этом тесте зависимость «доза-эффект» носила почти линейный характер с максимальной выраженностью в дозе 150 мг/кг у самцов и 50 мг/кг – у самок.

Ключевые слова: бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропан, крысы, поведение, тревожность.

ВВЕДЕНИЕ

По данным обзорных исследований, тревожные и тревожно-депрессивные аффективные расстройства поведения являются глобальной проблемой всего человечества [1–3]. Распространены эти расстройства и на территории России и, в частности, Республики Крым [4]. В связи с этим, проведение биоскрининга различных химических биологически активных веществ на наличие противотревожной (анксиолитической) активности с использованием поведенческих моделей на животных актуально для прикладной фармакологии и медицины.

Для проведения таких биоскрининговых исследований перспективны 1,2,4-триазолы, поскольку у некоторых представителей 1,2,4-триазолов уже известны психоактивные эффекты [5, 6]. Кроме того, в отношении изучаемого в данной работе соединения нами ранее было показано, что в определённых дозах оно обладает противоболевой активностью, повышая у самцов и самок крыс пороги температурной болевой чувствительности в тестах «tail-flick», «hot-plate» и механической – в тесте Рэндалла-Селитто [7, 8].

Несмотря на представленные выше сведения, непосредственные данные о влиянии бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана (БТП) на тревожное поведение отсутствуют.

Цель работы – оценить влияние БТП на поведение самцов и самок крыс в тестах «открытое поле» и «крестообразный приподнятый лабиринт».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предварительно в тесте «открытое поле» было отобрано 60 лабораторных крыс-самок и 60 лабораторных крыс-самцов линии Вистар («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово») одинакового возраста массой 180–200 г со средним уровнем двигательной активности и низким уровнем эмоциональности. Для этого использовали специализированную рабочую станцию размером 45 x 45 см с прозрачными полипропиленовыми стенками высотой 20 см – актимер (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus Испания) с двумя инфракрасными рамками, выполняющих роль датчиков движений. Для управления рабочей станцией и сбора данных использовали программное обеспечение Actitrack 2.0 (Pan Lab Harvard Apparatus, Испания).

Животных, участвующих в эксперименте, содержали в стандартных условиях вивария (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур») с естественным 12-часовым свето-темновым циклом при температуре 18–22 °С на подстилке «Рехофикс МК 2000» со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму ГОСТ Р-50258-92. Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Экспериментальная часть работы выполнена в центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврической академии (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского).

В эксперименте с каждым веществом принимали участие 60 самцов и 60 самок крыс, которые были разделены на 12 групп по 10 особей. На момент начала эксперимента эстральный цикл самок был синхронизирован. Самцы и самки одной группы являлись контрольными и получали внутривентриально инъекции по 0,2 мл физиологического раствора и находились в стандартных условиях вивария, остальные экспериментальные группы получали по 0,2 мл внутривентриальных инъекций тестируемого вещества в дозах 5, 50, 100, 150 и 200 мг/кг соответственно. Тестирование параметров поведения животных проводили через 1 час после инъекций в тестах «открытое поле» (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus, Испания) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (НПК «Открытая Наука», Россия), использующихся согласно [9] в исследованиях по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия веществ. Постоянство

освещения опытных установок контролировали с помощью люксметра Testo 540 (ФРГ), интенсивность освещения составляла 250 ± 15 Лк.

В тесте «открытое поле» проводили тестирование общей двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс, а также в центре и на периферии исследовательской установки IR Actimeter, описанной выше [9–11]. Регистрацию и анализ данных теста проводили с помощью программного обеспечения Actitrack 2.0 (Pan Lab Harvard Apparatus, Испания). Видеорегистрацию поведенческих реакций животного осуществляли с помощью цифровой видеосистемы с переносным штативом VS1304-P (НПК Открытая Наука, Россия). Регистрировали такие показатели поведенческой активности крыс, как горизонтальная двигательная активность, которая включала в себя пройденное расстояние (в см) внутри поля, в центре и на периферии; общего количества актов исследовательской активности (ИА), в центре и на периферии установки; общего количества актов груминга; количества актов дефекации и уриаций. Продолжительность теста составляла 3 мин, в течение которых регистрировали с помощью актиметра IR Actimeter и видеокамеры VS1304-P поведенческие характеристики.

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (НПК Открытая Наука, Россия) представлял собой крестообразную установку, пол и стенки которой сконструированы из жёсткого поливинилхлорида серого цвета. Ширина рукавов 14 см при длине 50 см, высота стенок в закрытых рукавах составляла 30 см, а высота борта открытых рукавов – 1 см. В месте пересечения рукавов располагалась центральная площадка 14 x 14 см. Торцевые стенки на концах закрытых рукавов отсутствовали. Лабиринт располагался на высоте 55 см над уровнем пола на тележке со стопорами, выполненной из крашеного алюминия и стальных труб. Продолжительность теста составляла 3 мин, в течение которых регистрировали с помощью видеокамеры VS1304-P следующие поведенческие характеристики: время, проведённое в открытых и закрытых рукавах, а также в центре лабиринта (отражает исследовательское поведение), вертикальная двигательная активность (ВДА), количество заглядываний вниз с краёв открытых рукавов (оценка риска) [9].

Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (25 и 75 %), их статистический анализ и графическое представление выполнены в программном пакете Graph Pad Prism 7.0. Достоверность различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки и непараметрическим критерием множественных сравнений Данна [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого анализа влияния БТП на локомоторную активность и ориентировочно-исследовательское поведение самцов и самок крыс в тесте «открытое поле» представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Обнаружено, что в тесте «открытое поле» БТП обладает седативным эффектом в дозах 150 и 200 мг/кг у самцов (рис. 1, А, В, Д), а у самок – в дозах 50, 150 и

200 мг/кг (рис. 1, Б, Г, Е), что выражалось в достоверном снижении показателей локомоторной активности по сравнению с контролем.

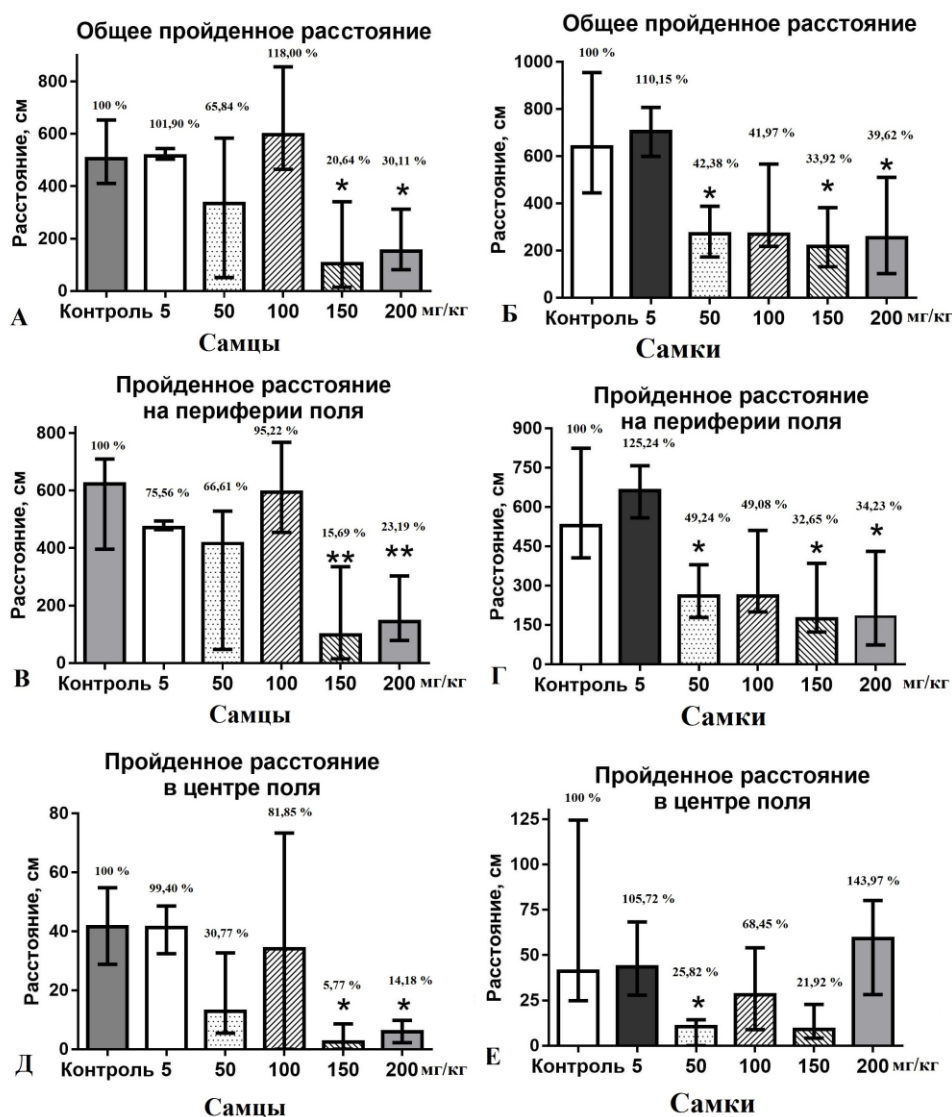


Рис. 1. Влияние бис(2-пиридил-1,2,4-триазилил-3)пропана на показатели локомоторной активности самцов (А, В, Д) и самок (Б, Г, Е) крыс в тесте «открытое поле».

Примечание: А, Б – общее пройденное расстояние в «открытом поле»; В, Г – расстояние, пройденное на периферии «открытого поля»; Д, Е – расстояние, пройденное в центральной зоне «открытого поля»; * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$ – достоверность отличий показателя по сравнению с контролем (принят за 100 %).

Так, у самцов БТП в дозах 150 и 200 мг/кг приводил (рис. 1, А) к снижению общего пройденного расстояния относительно контроля на 79,36 ($p \leq 0.05$, $n=10$) и 69,89 % ($p \leq 0.05$, $n=10$), соответственно. Расстояние, пройденное на периферии (рис. 1, В), снижалось по сравнению с контролем у самцов на 84,31 % ($p \leq 0.01$, $n=10$) после введения БТП в дозе 150 мг/кг и на 76,81 % – после воздействия дозы 200 мг/кг ($p \leq 0.01$, $n=10$). Расстояние, пройденное в центральной зоне «открытого поля» (рис. 1, Д), снижалось ещё значительно – на 94,23 ($p \leq 0.05$, $n=10$, БТП в дозе 150 мг/кг) и 85,82 % ($p \leq 0.05$, $n=10$, БТП в дозе 200 мг/кг).

У самок крыс подобные изменения наблюдались не только в дозах 150 и 200 мг/кг, но ещё и в дозе 50 мг/кг (рис. 1, Б, Г, Е). Общее пройденное расстояние (рис. 1, Б) после однократного введения БТП в дозах 50, 150 и 200 мг/кг снижалось относительно контроля на 57,62 ($p \leq 0.05$, $n=10$), 66,08 ($p \leq 0.05$, $n=10$) и 60,38 % ($p \leq 0.05$, $n=10$) соответственно. Расстояние, пройденное самками на периферии (рис. 1, Г), в дозах 50, 150 и 200 мг/кг снижалось на 50,76 ($p \leq 0.05$, $n=10$), 67,35 ($p \leq 0.05$, $n=10$) и 60,38 % ($p \leq 0.05$, $n=10$) соответственно. Расстояние, пройденное самками в центральной зоне «открытого поля» (рис. 1, Е), снижалось значительно по сравнению с контролем только в дозе 50 мг/кг на 74,18 % ($p \leq 0.05$, $n=10$).

Таким образом, угнетающий, седативный, эффект БТП на локомоторную активность согласно интерпретации вышеуказанных показателей теста в работах [9, 10] у самцов проявлялся только в высоких дозах (150 и 200 мг/кг), а у самок крыс – в более широком диапазоне доз (50, 150 и 200 мг/кг).

Что касается параметров ориентировочно-исследовательского и поискового поведения (рис. 2), то у самцов крыс достоверно снижалась до нуля ИА только в центральной зоне «открытого поля» после введения БТП в дозах 150 и 200 мг/кг (рис. 2, Д). Остальные показатели – общая ИА и ИА на периферии «открытого поля» – у самцов достоверно не отличались от контроля (рис. 2, А, В). Это свидетельствует о некотором, очень слабо выраженном, анксиогенном эффекте БТП в отношении поведения самцов согласно экспериментальным протоколам теста [9, 10].

У самок крыс выраженный анксиогенный эффект БТП проявлялся в дозах 50 и 150 мг/кг (рис. 2, Б, Г, Е). Это отражалось в снижении относительно контроля общей ИА под влиянием БТП в дозе 150 мг/кг на 68,42 % ($p \leq 0.05$, $n=10$, рис. 2, Б); снижении ИА на периферии после инъекций БТП в дозах 50 и 150 мг/кг – на 48,57 и 65,71 % (рис. 2, Г) соответственно; достоверном снижении ИА до нуля (рис. 2, Е) в центральной зоне «открытого поля» (БТП в дозах 50 и 150 мг/кг).

Следовательно, значимый анксиогенный эффект БТП в отношении ориентировочно-исследовательского поведения проявлялся у самок крыс в дозах 50 и 150 мг/кг.

Остальные показатели теста (количество актов груминга, количество актов дефекации и уринаций) ни у самок, ни у самцов крыс достоверно не отличались от контрольной группы), поэтому эти данные на рис. 1 и 2 не представлены.

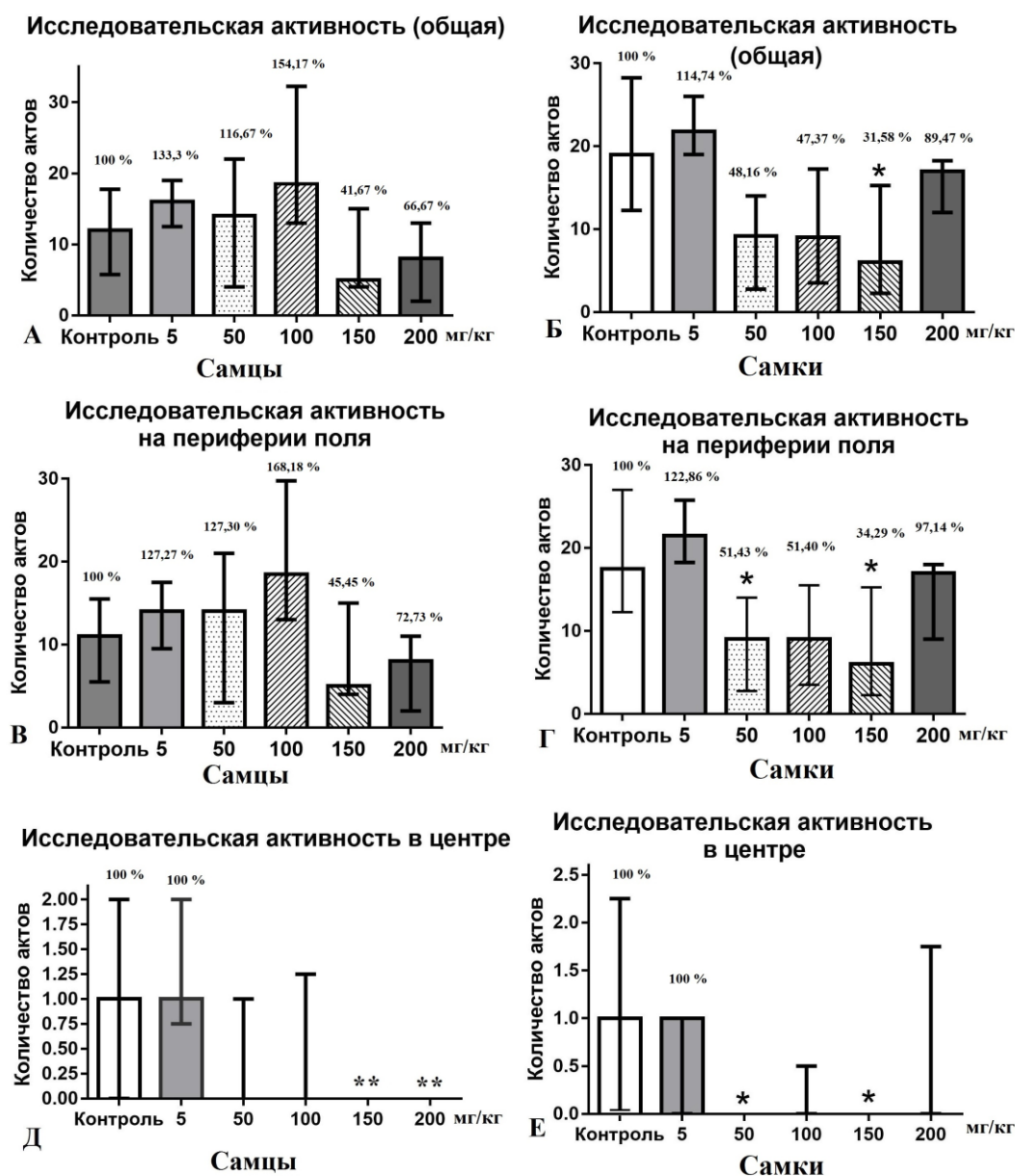


Рис. 2. Влияние бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана на ориентировочно-исследовательское самцов и самок крыс в тесте «открытое поле».

Примечание: А, Б – общая исследовательская активность в «открытом поле»; В, Г – исследовательская активность на периферии «открытого поля»; Д, Е – исследовательская активность в центральной зоне «открытого поля»; * – $p \leq 0.05$ – достоверность отличий показателя по сравнению с контролем (принят за 100 %).

Результаты проведённой оценки влияния БТП на показатели поведения самцов и самок крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» представлены на рис. 3 и 4.

В данном тесте у самцов крыс после инъекций БТП в дозах 150 и 200 мг/кг (рис. 3, А) достоверно снижалось по отношению к контролю время, проведённое в открытых рукавах, на 93,36 ($p \leq 0.05$, $n=10$) и 84,83 ($p \leq 0.05$, $n=10$) соответственно. Время, проведённое в закрытых рукавах (рис. 3, В), повышалось у самцов относительно контроля на 174,80 ($p \leq 0.05$, $n=10$, БТП в дозе 150 мг/кг) и 160,16 % ($p \leq 0.05$, $n=10$, БТП в дозе 200 мг/кг). ВДА повышалась у самцов в 3 раза ($p \leq 0.05$, $n=10$, рис. 4, А) под влиянием БТП дозе 100 мг/кг, что указывает согласно [9] на некоторый анксиолитический эффект исследуемого соединения в этой дозе, однако другие показатели теста под влиянием БТП в данной дозе не изменялись, поэтому говорить о её анксиолитическом эффекте преждевременно. Заглядывания вниз с краёв открытых рукавов установки теста у самцов (рис. 4, А, В) относительно контроля снижались до нуля после инъекций БТП в дозах 50 ($p \leq 0.05$, $n=10$) и 150 мг/кг ($p \leq 0.01$, $n=10$) и на 75 % ($p \leq 0.05$, $n=10$) – в дозе 200 мг/кг.

У самок крыс после инъекций БТП в дозе 50 мг/кг (рис. 3, Б) снижалось до нуля ($p \leq 0.05$, $n=10$) время, проведённое в открытых рукавах. Время, проведённое в закрытых рукавах (рис. 3, Г), увеличивалось под влиянием БТП в дозах 5 и 50 мг/кг на 19,03 ($p \leq 0.05$, $n=10$) и 33,96 % ($p \leq 0.01$, $n=10$) соответственно. Время, проведённое в центральной зоне лабиринта (рис. 3, Е), в результате воздействия БТП достоверно снижалось на 97,37 % ($p \leq 0.01$, $n=10$) в дозе 50 мг/кг, на 86,84 % ($p \leq 0.05$, $n=10$) – в дозе 100 мг/кг и на 89,47 % – в дозе 150 мг/кг ($p \leq 0.05$, $n=10$) соответственно. ВДА и заглядывания вниз с краёв открытых рукавов лабиринта в данном тесте у самок крыс достоверно не отличались от контроля (рис. 4, Б, Г).

Изменения данных показателей теста согласно [9] свидетельствуют о выраженном седативном и анксиогенном эффекте БТП у самцов в дозах 150 и 200 мг/кг, а у самок о выраженном анксиогенном эффекте этого вещества в дозах 5 и 50 мг/кг, и слабом – в дозах 100 и 150 мг/кг. Если проанализировать на графиках динамику показателей теста (рис. 3, А, Д и рис. 4, А, В), то видно, что у самцов наблюдается прямая зависимость анксиогенного эффекта БТП от дозы, а у самок – обратная (рис. 3, Б, Г, Е и рис. 4, Г).

Сравнительный анализ данных, полученных в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» показал, что у самцов крыс БТП проявлял в обоих тестах седативный и анксиогенный эффект в дозах 150 и 200 мг/кг, а наиболее выраженным этот эффект был в дозе 150 мг/кг. У самок крыс в тесте «открытое поле» седативный эффект проявлялся в дозах 50, 150 и 200 мг/кг, а анксиогенный – в дозах 50 и 150 мг/кг, наиболее заметными эти эффекты были в дозе 150 мг/кг. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» БТП оказывал ярко выраженный анксиогенный эффект у самок крыс в дозе 50 мг/кг и слабый – в дозах 100 и 150 мг/кг.

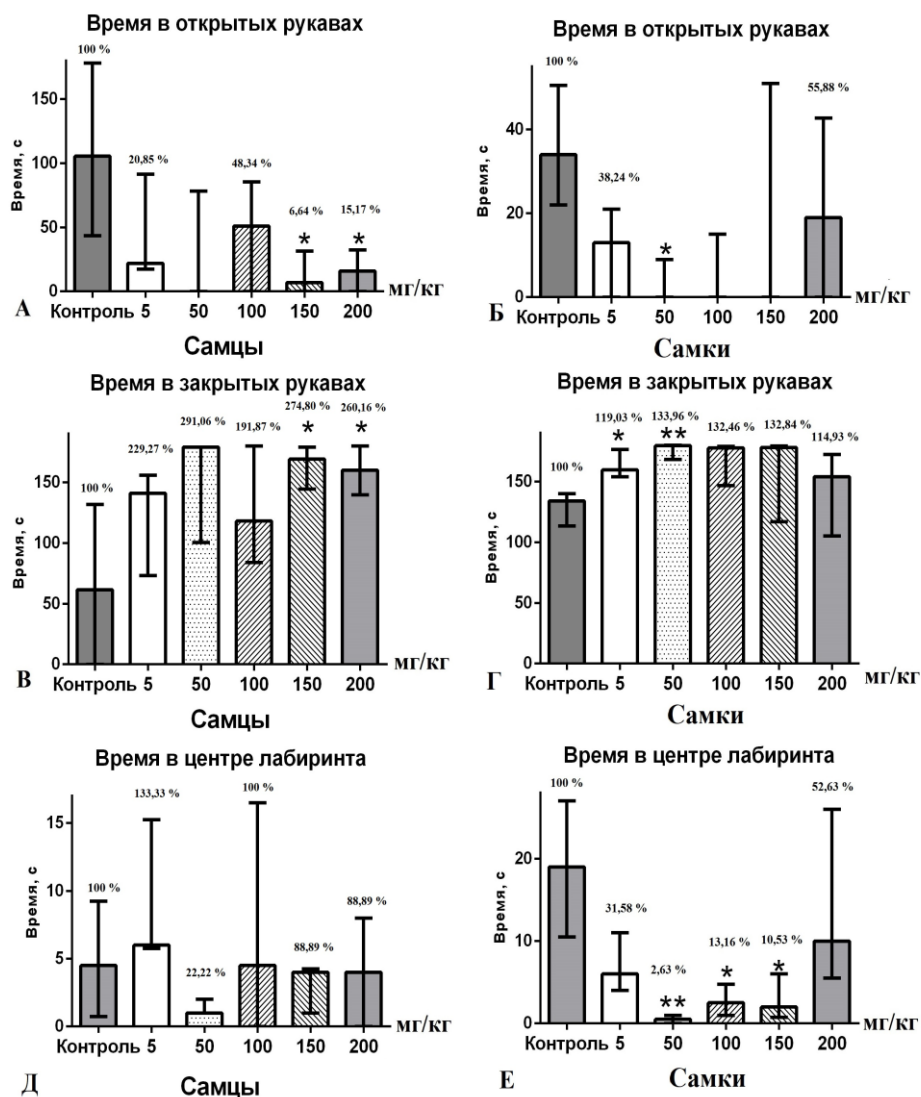


Рис. 3. Влияние бис(2-пиридил-1,2,4-триазилил-3)пропана на время, проведённое самцами и самками крыс в различных зонах теста «приподнятый крестообразный лабиринт».

Примечание: А, Б – время, проведённое в открытых рукавах; В, Г – время, проведённое в закрытых рукавах; Д, Е – время, проведённое в центральной зоне; * – $p \leq 0.05$, ** – $p \leq 0.01$ – достоверность отличий показателя по сравнению с контролем (принят за 100 %).

Таким образом, наиболее сильный седативный и анксиогенный эффект БТП у самцов наблюдался в дозах 150 мг/кг, а у самок седативный и анксиогенный – в тесте «открытое поле» (150 мг/кг) и анксиогенный в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (50 мг/кг).

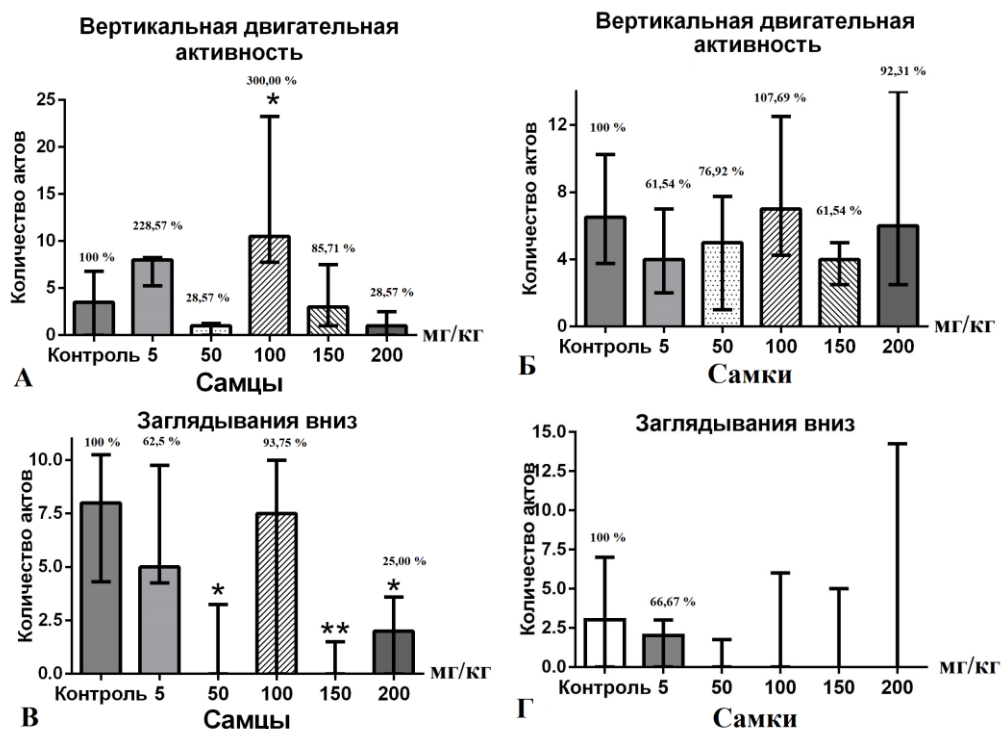


Рис. 4. Влияние бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана на вертикальную двигательную активность и количество заглядываний вниз с краёв открытых рукавов самцов и самок крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». *Примечание:* А, Б – вертикальная двигательная активность; В, Г – количество заглядываний вниз с краёв открытых рукавов; * – $p \leq 0.05$ – достоверность отличий показателя по сравнению с контролем (принят за 100 %).

Можно сказать, что БТП оказался вполне безопасен для самцов, поскольку только в высоких дозах (не менее 150 мг/кг) данное вещество существенно изменяло психоэмоциональный статус организма, увеличивая тревожность и снижая их локомоторную активность. С учётом коэффициента пересчёта доз (в мг/кг) с животных на человека [9], учитывающего соотношение между массой и площадью поверхности тела человека и лабораторных крыс, БТП можно рекомендовать для дальнейших клинических испытаний и применения у мужчин при однократном использовании в дозах ниже 885 мг/кг с низкой вероятностью риска побочных эффектов, связанных с возрастанием тревожного поведения. Предварительные исследования противоболевого эффекта БТП позволяют считать целесообразным использование БТП для однократного применения в ещё более низких дозах в качестве противоболевого агента [7, 8].

Однократное применение БТП у самок оказалось сопряжено с негативными последствиями для психоэмоционального статуса организма (увеличение базового уровня тревожности) в более низких дозах – 5 и 50 мг/кг. С учётом выше указанного

коэффициента пересчёта доз (в мг/кг) с животных на человека [9], с высокой степенью вероятности можно предполагать наличие побочных эффектов БТП, связанных с возникновением или усугублением проявлений тревожного поведения у женщин, уже в дозах около 30 мг/кг и выше при однократном введении. При создании биологически активных производных на основе БТП необходимо учесть полученные данные и снизить побочные эффекты таких производных на психоэмоциональный статус женского организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружено, что БТП в диапазоне доз от 5 до 200 мг/кг в определённых дозах существенно угнетают локомоторную активность и ориентировочно-исследовательское поведение самцов и самок крыс:

1. БТП в тесте «открытое поле» оказывал у самцов крыс седативный и анксиогенный эффект в дозах 150 и 200 мг/кг. У самок крыс в данном тесте выраженный анксиогенный эффект БТП проявлялся в дозах 50 и 150 мг/кг, а седативный – в дозах 50, 150 и 200 мг/кг. И у самцов, и у самок крыс наиболее выраженными седативные и анксиогенные эффекты БТП были в дозе 150 мг/кг.
2. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» БТП оказывал выраженный анксиогенный эффект в дозах 150 и 200 мг/кг у самцов (прямая линейная зависимость «доза-эффект»), а у самок аналогичный ярко выраженный эффект в дозах 5 и 50 мг/кг и слабый – в дозах 100 и 150 мг/кг (обратная линейная зависимость «доза-эффект»). Для БТП зависимость «доза-эффект» носит почти линейный характер с максимальной выраженностью в дозе 150 мг/кг у самцов и 50 мг/кг – у самок.
3. БТП является сравнительно безопасным соединением для самцов, поскольку только в высоких дозах (не менее 150 мг/кг) данное вещество может существенно изменять психоэмоциональный статус организма, увеличивая тревожность и снижая их локомоторную активность. Однократное применение БТП у самок сопряжено с негативными последствиями для психоэмоционального статуса организма (увеличение тревожности) в более низких дозах – 5 и 50 мг/кг.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-13-00024 «Координационные соединения дифосфонатов металлов со спейсеризованными 1,2,4-триазолами как основа новых гибридных материалов и лекарственных препаратов» на экспериментальном оборудовании центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврической академии (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Список литературы

1. Kessler R. C. Lifetime prevalence and age-on-set distributions of mental disorders in the World Health Organisation's World Mental Health Survey Initiative / R. C. Kessler, M. Angermeyer, J. C. Anthony [et al.]. // *World Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6. – P. 168–176.
2. Федотова А. В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике / А. В. Федотова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2008. – № 3. – С. 83–88.
3. Марута Н. А. Тревожная депрессия (клинико-психопатологическая и патопсихологическая характеристика) / Н. А. Марута, Т. В. Панько, Г. Ю. Каленская, В. Ю. Федченко // *Таврический журнал психиатрии*. – 2014. – Т. 18, № 2 (67). – С. 5–13.
4. Строевский В. В. Профилактика суицидов у пациентов с аффективными расстройствами в АР Крым / В. В. Строевский // *Таврический журнал психиатрии*. – 2014. – Т. 18, № 2 (67). – С. 80–81.
5. Plech T. Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system / T. Plech, B. Kaprona, J. J. Łuszczki [et al.]. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 86 C. – P. 690–699. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.09.034
6. Thakur A. 1,2,4-Triazole Scaffolds: Recent Advances and Pharmacological Applications / A. Thakur, P. S. Gupta, P. K. Shukla // *Int. J. Curr. Res. Aca. Rev.* – 2016. – Vol. 4, No 2. – P. 277–296. doi: 10.2174/1871524915666150209100533
7. Черетаев И. В. Влияние 1-гидрокси-1,1-этилидендифосфоновой кислоты, бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана и их аддукта на болевую чувствительность самцов крыс (часть 1) / И. В. Черетаев, М. Ю. Раваева, Э. Р. Джелдубаева [и др.]. // *Учёные записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология, химия*. – 2019. – Т. 5 (71), № 2. – С. 162–175.
8. Черетаев И. В. Влияние 1-гидрокси-1,1-этилиден-дифосфоновой кислоты и бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана на болевую чувствительность самок крыс / И. В. Черетаев, Е. Н. Чуян, М. Ю. Раваева [и др.]. // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2019. – № 7 (85), Ч. 1. – С. 92–97. doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2019.85.7.018>
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев [и др.]. – Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Вдовина Н. В. Исследование особенностей поведения здоровых крыс разного возраста и крыс-опухоленосителей в «открытом поле» / Н. В. Вдовина, Е. С. Клинцева, Т. Г. Щербатюк // *Современные технологии в медицине*. – 2010. – № 2. – С. 12–16.
11. Митрошина Е. В. Адаптационная роль глиального нейротрофического фактора при ишемии головного мозга / Е. В. Митрошина, Б. Ж. Абогессименгане, М. Д. Уразов [и др.]. // *Современные технологии в медицине*. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 68–77. doi: 10.17691/stm2017.9.1.08

THE EFFECT OF BIS(2-PYRIDYL-1,2,4- TRIAZOLYL-3)PROPANE ON THE BEHAVIOR OF RAT MALES AND FEMALES IN THE TESTS “OPEN FIELD” AND “ELEVATED PLUS MAZE”

Cheretaev I. V., Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Shulgin V. F.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
E-mail: cheretaev86@yandex.ru*

The article presents the results of the study of assessing the effects of bis(2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-3)propane in doses of 5, 50, 100, 150 and 200 mg/kg on the behavior of rat males and females in the tests “open field” and “elevated plus maze”.

The aim of the work is to evaluate the effect of bis(2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-

3)propane on the behavior of rat males and females in the tests "open field" and "elevated plus maze" in the dose range from 5 to 200 mg/kg.

The studies were performed on 60 rats-males and 60 rats-females of the Wistar line weighing 180-200 g kept in standard vivarium conditions at a temperature of 18 - 22 ° C in the understytle "Rehofix MK 2000" (based on corn cobs) with a natural 12-hour light-dark cycle, free access to water and (GOST 33215-2014 "Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipping premises and organizing procedures") and complete granulated feed in accordance with GOST R-50258-92. Previously, in the open field test, animals were selected with an average level of motor activity and a low level of emotionality (for this purpose, an infrared actimeter and the software of Actitrack 2.0 from Pan Lab Harvard Apparatus, Spain) were used.

In the experiment with each substance involved 60 male and 60 female rats, which were divided into 12 groups of 10 individuals. At the beginning of the experiment, the estrous cycle of females was synchronized. Males and females of one group were controls and received intraperitoneal injections of 0.2 ml of saline solution and were in standard vivarium conditions, the remaining experimental groups received 0.2 ml of intraperitoneal injections of bis(2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-3)propane at doses of 5, 50, 100, 150 and 200 mg/kg, respectively. Animal behavior parameters were tested 1 hour after injection in the "open field" tests (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus, Spain) and "raised cruciform labyrinth" tests (NPK "Open Science", Russia), which are used in studies of the tranquilizing (anxiolytic) effect of substances. The constancy of the illumination of the pilot plants was controlled by a luxmeter Testo 540 (Germany), the intensity of illumination was 250±15 Lux.

In the "open field" test, the General motor and research activity of rats was tested, as well as in the center and periphery of the IR Actimeter research facility. Registration and analysis of test data was performed using Actitrack 2.0 software (Pan Lab Harvard Apparatus, Spain). Video of behavioral reactions of the animal was performed using a digital video system with a portable tripod VS1304-P (NPK Open Science, Russia). We recorded such indicators of rat behavioral activity as horizontal motor activity, which included the distance traveled (in cm) inside the field, in the center and on the periphery; the total number of acts of research activity (RA), in the center and on the periphery of the installation; the total number of acts of grooming; the number of acts of defecation and urination. Test duration was 3 min, during which was recorded with the help of actimetry IR Actimeter and camcorders VS1304-P behavioral characteristics.

The test "elevated plus maze" (NPK Open Science, Russia) was a cruciform installation, the floor and walls of which are constructed of rigid gray polyvinyl chloride. The width of the sleeves is 14 cm with a length of 50 cm, the height of the walls in the closed sleeves was 30 cm, and the height of the side of the open sleeves was 1 cm.at the intersection of the sleeves there was a Central platform 14 x 14 cm. The maze was located at a height of 55 cm above floor level on a trolley with stoppers, made of painted aluminum and steel pipes. Test duration was 3 min, during which was recorded with a camcorder VS1304-P the following behavioral characteristics: time spent in open and closed sleeves, as well as in the center of the labyrinth (reflects exploratory behavior), vertical locomotor activity, the number of looking down the edges of the open sleeves

(risk assessment).

The data are presented in the form of median and interquartile range (25 and 75 %), their statistical analysis and graphical representation are performed in the software package Graph Pad Prism 7.0. The significance of the differences between the groups was determined using univariate analysis of variance (ANOVA) with a posteriori Tukey test and nonparametric Dunn's multiple comparison criterion.

Comparative analysis of data obtained in the tests "open field" and "elevated plus maze" demonstrated that in male rats bis(2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-3)propane showed in both tests and anxiogenic sedative effect at doses of 150 and 200 mg/kg, most pronounced this effect was in a dose of 150 mg/kg in female rats in "open field" test the sedative effect was observed at doses of 50, 150 and 200 mg/kg, and anxiogenic – in doses of 50 and 150 mg/kg, the highest severity of these effects showed a dose of 150 mg/kg. In the "elevated plus maze" test, BTP had a pronounced anxiogenic effect in female rats at a dose of 50 mg/kg and weak at doses of 100 and 150 mg / kg.

Keywords: bis(2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-3)propane, rats, behavior, anxiety.

References

1. Kessler R. C., Angermeyer M., Anthony J. C., Angermeyer M., de Graaf R., Demyttenaere K., Gasquet I., de Girolamo G., Gluzman S., Gureje O., Haro J. M., Kawakami N., Karam A., Levinson D., Mora M. E. M., Browne M. O., Posada-Villa J., Stein D. J., Tsang C. H. A., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Lee S., Heeringa S., Pennell B.-E., Berglund P., Gruber M. J., Petukhova M., Chatterji S., Üstün T. B., Lifetime prevalence and age-onset distributions of mental disorders in the World Health Organisation's World Mental Health Survey Initiative, *World Psychiatry*, **6**, 168 (2007).
2. Fedotova A. V. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva v obshcheklinicheskoy praktike, *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, **3**, 83 (2008).
3. Maruta N. A., Pan'ko T. V., Kalenskaya G. Yu., Fedchenko V. Yu., Trevozhnaya depressiya (kliniko-psihopatologicheskaya i patopsihologicheskaya harakteristika), *Tavrisheskij zhurnal psihiatrii*, **18**, **2** (67), 5 (2014).
4. Stroeviskij V. V. Profilaktika suicidov u pacientov s affektivnymi rasstrojstvami v AR Krym, *Tavrisheskij zhurnal psihiatrii*, **18**, **2** (67), 80 (2014).
5. Plech T., Kaprona B., Łuszczki J. J., Paneth A., Siwek A., Kołaczkowski M., Zolnierek M., Nowak G., Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **86**, 690 (2014).
6. Thakur A., Gupta P. S., Shukla P. K., 1,2,4-Triazole Scaffolds: Recent Advances and Pharmacological Applications, *Int. J. Curr. Res. Aca. Rev.*, **4** (2), 277 (2016).
7. Cheretaev I. V., Ravaeva M. Yu., Dzheldubaeva E. R., Chuyan E. N., Shulgin V. F., Sheichmambetov N., Palaevskaya M. V. Vliyanie 1-gidroksi-1,1-etilidendifosfonovoj kisloty, bis(2-piridil-1,2,4-triazolil-3)propana i ih addukta na bolevuyu chuvstvitel'nost' samcov krysa (chast 1), *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Biology, Chemistry*, **5** (71), **2**, 162 (2019).
8. Cheretaev I. V., Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Shulgin V. F. The effect of 1-hydroxy-1,1-ethylidene diphosphonic acid and bis(2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-3)propane on pain sensitivity of female rats, *International Research Journal*, **7** (85), 1, 92 (2019). doi: 10.23670/IRJ.2019.85.7.018
9. Mironov A. N., Bunatjan A. D., Vasil'ev A. N. i dr., *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv*. Ch. 1. 944 s. (Moskva: Grif i K, 2012).
10. Vdovina N. V., Klintsova E. S., Shcherbatyuk T. G., The study of the behavior of healthy rats of different ages and rat-tumor carriers in the "open field", *Sovremennye tekhnologii v medicine*, **2**, 12 (2010).
11. Mitroshina E. V., Abogessimengane B. Zh., Urazov M. D., Adaptive role of glial neurotrophic factor in cerebral ischemia, *Sovremennye tekhnologii v medicine*, **9**, **1**, 68 (2017). doi: 10.17691/stm2017.9.1.08