

УДК 615.322

DOI 10.5281/ZENODO.19654784

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ НОНАБИЦИКЛОБИСМОЧЕВИНЫ

**Заячникова Т. В.¹, Раваева М. Ю.¹, Нетреба Е. Е.², Нагорская М. В.¹,
Остапчук Е. А.¹, Остапчук Ж. А.¹, Контровский А. Д.¹, Савенкова Е. С.¹**

¹*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь,
Республика Крым, Россия*

²*ФГБОУ ВО «Херсонский технический университет», Геническ, Россия
E-mail: tanyaz75@mail.ru*

Работа посвящена исследованию поведенческих реакций крыс при действии производных гетероциклических соединений мочевины. Исследовали поведенческие реакции 30 белых крыс-самцов при действии нонабициклобисмочевина и Мебикара в тестах «Открытое поле», «Крестообразный приподнятый лабиринт» и «тест Порсолта». Установлено, что нонабициклобисмочевина проявляет стресспротекторное действие, аналогичное Мебикару, но его анксиолитический и антидепрессантный эффекты выражены слабее. Результаты настоящего исследования убедительно доказывают, что подобная модификация молекулы мочевины является удачной в плане создания эффективных психотропных препаратов на основе производных мочевины.

Ключевые слова: гетероциклические соединения мочевины, нонабициклобисмочевина, мебикар, поведенческие реакции, антистрессорный, анксиолитический и антидепрессантный эффект, крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения мочевины, в частности бициклические бисмочевина, представляют собой класс органических молекул, характеризующихся наличием гетероциклических фрагментов, включающих азотсодержащие группы. Эти соединения вызывают значительный интерес в области фундаментальных исследований и промышленного применения благодаря своему уникальному спектру химических и физических свойств, а также высокому биомедицинскому потенциалу [1]. Так, их способность взаимодействовать с биомолекулами, такими как белки и нуклеиновые кислоты, делает их перспективными кандидатами для разработки новых лекарственных препаратов. Эти соединения могут быть использованы в качестве ингибиторов ферментов, антимикробных агентов, а также для создания новых материалов для адресной доставки лекарств [2].

Гетероциклические производные мочевины обладают выраженными бактерицидными и фунгицидными свойствами. [3, 4], проявляют противоопухолевую активность, ингибируя рост опухолей и метастазы, могут подавлять ангиогенез и клеточную миграцию, способствуя лечению рака [5, 6],

способствуют нормализации артериального давления, действуя на сосудистый тонус и сократительную способность миокарда [7].

Но самое интересное, некоторые производные гетероциклических соединений мочевины оказывают мягкое седативное и анксиолитическое действие. Они способны снимать беспокойство, расслаблять мышцы и облегчать засыпание, что делает их полезными в борьбе с депрессией и тревожными расстройствами [8, 9]. Возможно, что такими свойствами будет обладать новый представитель девятичленных бициклических бисмочевин – 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло [3.3.1] нонандион-3,7 или нонабициклобисмочевина (N-9), биологическая, в частности, психотропная активность которого не исследована.

Исходя из изложенного выше, целью исследования являлось выявление изменений поведенческих реакций крыс под влиянием нонабициклобисмочевины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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 в центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации.

Исследования выполнены на 30 крысах самцах линии Вистар (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»), массой 180–220 граммов, со средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18–22 °С с естественным 12-ти часовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»).

Для эксперимента животные были случайно разделены на 3 группы по 10 крыс в каждой. Первая группа – контроль (К)– животным вводили внутрибрюшинно физиологический раствор (объем 0,2 мл), вторая группа животных (N-9) подвергалась внутрибрюшинному введению нонабициклобисмочевины в дозе 0,5 мг/кг, объем 0,2 мл, третья группа крыс (МК) получала внутрибрюшинно мебикар в дозе 0,5 мг/кг, объем 0,2 мл.

Нонабициклобисмочевина получена по методике, описанной в патенте [10] и работе [11].

Проведение исследований поведенческих реакций проводилось через 30 мин после введения веществ по методике, описанной в [12]. Последовательность проведения поведенческих тестов предполагала возрастание стрессированности животных в следующем порядке: «открытое поле» – «крестообразный приподнятый лабиринт» – «вынужденное плавание», как это предложено [12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Graph Pad Prism 9.0. Оценку достоверности межгрупповых различий проводили

непараметрическим критерием множественных сравнений Краскела-Уоллиса. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (25 % и 75 %). Описание динамики изменений показателей эмоциональной, двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения крыс приводили в процентах относительно значений в контрольной группе, которые принимали за 100 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что введение N-9 достоверно увеличивает все показатели двигательной активности крыс в тесте Открытое поле (таблица 1). Так, общая активность увеличилась на 111,7 % ($p_k = 0,0001$), стереотипные движения – на 93,4 % ($p_k = 0,0001$), локомоторная активность – на 112,8 % ($p_k = 0,0001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных.

Таблица 1

**Показатели поведения крыс в тесте «Открытое поле» при введении
тестируемых соединений**

Показатели / Группы	Контроль	МК	N-9
Общая активность	369,50 [337,80; 425,50]	767,30 [719,8; 809,8] ***	730,60 [678,8; 791,5] ***
Стереотипные движения	33,50 [25,25; 36,25]	62,00 [55,50; 70,16] ***	55,44 [48,00; 68,00] ***
Локомоторная активность	343,50 [290,00; 403,80]	702,60 [633,00; 739,50] ***	666,20 [628,30; 725,30] ***
Средняя скорость	3,75 [3,15; 4,65]	9,68 [8,00; 10,90] ***	9,03 [7,92; 9,75] ***
Пройденная дистанция	707,7 [582,7; 826,8]	1777 [1671; 1967] ***	1624 [1432; 1754] ***
Время отдыха	110,70 [93,30; 126,9]	39,08 [35,40; 46,90] ***	47,18 [40,25; 55,10] ***
Медленные движения	43,50 [40,45; 47,55]	57,02 [52,40; 61,95] ***	60,13 [51,95; 68,70] ***

Продолжение таблицы 1

Быстрые движения	25,50 [22,25; 34,00]	82,23 [72,55; 96,50] ***	72,78 [66,30; 80,15] ***
Исследовательская активность (количество стоек)	22,50 [18,75; 25,50]	19,00 [16,50; 21,25]	21,50 [19,75; 22,50]
Количество заглядываний в норки	6,00 [5,00; 7,25]	15,13 [11,75; 17,75] ***	11,00 [11,00; 11,35] *** ##
Дефекации	1,00 [0,75; 1,25]	0,00 [0,00; 0,13] ***	0,63 [0,00; 1,00]

Примечания: данные представлены как медиана [верхний и нижний квартили]; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ достоверность отличий по отношению к контролю (К); # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ достоверность отличий по отношению к Мебикару (МК)

Скоростные показатели так же увеличились: скорость передвижения – на 104,4 % ($p_k = 0,0001$), пройденная дистанция – на 146,9 % ($p_k = 0,0001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных.

Увеличилось время нахождения в активном состоянии на 167,1 % ($p_k = 0,0001$) (время быстрых движений) и на 51,6 % ($p_k = 0,0001$) (время медленных движений), а также снизилась продолжительность отдыха – на 46,7 % ($p_k = 0,0001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных. По данным показателям выявлен активирующий эффект в соответствии с доклиническими рекомендациями теста [13]. Таким образом, производное N-9 стимулирует двигательную активность крыс в тесте Открытого поля.

Показатели исследовательской активности крыс так же изменялись при введении производного N-9. Так, достоверно увеличивается количество заглядываний в норки на 73,1 % ($p_k = 0,0001$), и незначительно (на 9,7 %) увеличивается количество вертикальных стоек. Таким образом, исследовательская активность крыс увеличивается.

Показатель эмоциональности – количество дефекаций – снижается на 60,9 %, однако не достоверно.

Таким образом, производное N-9 увеличивая двигательную и исследовательскую активность и снижая эмоциональность, проявляет антистрессорное и анксиолитическое действие.

Анксиолитическое действие N-9 подтверждается в тесте КПЛ (таблица 2), что выражалось в уменьшении выхода в открытые рукава теста КПЛ на 23,3 % ($p_k = 0,0033$), увеличении времени пребывания самцов крыс в центре теста «приподнятый крестообразный лабиринт на 125,6 % ($p_k = 0,0001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных.

Таблица 2

Показатели поведенческой активности крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» при введении тестируемых соединений

Показатели / Группы	Контроль	МК	N-9
КПЛ центр	4,00 [3,00; 4,00]	36,44 [35,00; 40,50] ***	10,00 [8,75; 11,25] *** ###
КПЛ открытые рукава	19,50 [15,00; 30,00]	38,50 [35,00; 41,25] ***	14,00 [13,25; 16,75] *** ###
КПЛ закрытые рукава	160,00 [138,00; 174,80]	104,50 [86,75; 114,80] ***	158,50 [148,50; 174,50] ###

Примечания: те же, что в таблице 1.

Таким образом, производное N-9 оказывает анксиолитическое действие увеличивая время выхода животных в центр КПЛ.

В тесте Порсолта (таблица 3) крысы, получившие производное N-9, меньше (на 0,64 %, $p_k = 0,0001$) времени находились в фазе пассивного плавания, при этом время активного плавания не достоверно увеличилось на 36,1 % по сравнению с контролем.

Таблица 3

Показатели поведенческой активности крыс в тесте Порсолта при введении тестируемых соединений

Показатели / Группы	Контроль	МК	N-9
Порсолт активное плавание	158,00 [111,5; 164,5]	216,30 [198,5; 248,5] ***	169,30 [158,0; 179,0] ***
Порсолт пассивное плавание	151,50 [136,3; 182,0]	87,50 [76,13; 92,50] ***	130,80 [121,0; 142,0] ** ###

Примечания: те же, что в таблице 1

Таким образом, производное N-9 демонстрировало анксиолитические и антистрессорные эффекты, достоверно снижая уровень тревожности и увеличивая

исследовательскую активность, при этом проявляя и антидепрессантные свойства в соответствии с руководством по доклиническим испытаниям [13].

Можно заключить, что нонабициклобисмочевина оказывает выраженный антистрессорный и анксиолитический эффекты, сочетающиеся с антидепрессантными свойствами. Известно, что в современной медицине в качестве анксиолитика, с имеющимися антистрессорным и антидепрессантным эффектом давно и успешно применяется Мебикар (МК).

Результаты исследования влияния МК на поведенческие показатели самцов крыс в тесте «открытое поле» (таблица 1) показали увеличение всех показателей двигательной активности крыс. Так, общая активность увеличилась на 122,3 % ($p_k = 0,0001$), стереотипные движения – на 124,5 % ($p_k = 0,0001$), локомоторная активность – на 121,4 % ($p_k = 0,0001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных. При этом увеличились и скорость передвижения – на 125,5 % ($p_k = 0,0001$) и пройденная дистанция – на 172,6 % ($p_k = 0,0001$). На фоне увеличения двигательной активности, увеличилось и время быстрых движений – 201,8 % ($p_k = 0,0001$) и медленных движений – на 54 % ($p_k = 0,0001$), а также снизилась продолжительность отдыха – на 54,4 % ($p_k = 0,0001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных. По данным показателям выявлен активирующий эффект МК в соответствии с доклиническими рекомендациями теста [13]. Таким образом, МК стимулирует двигательную активность крыс.

Показатели исследовательской активности крыс так же изменялись. Так, при действии МК достоверно увеличивается количество заглядываний в норки на 135,3 % ($p_k = 0,0001$), а количество вертикальных стоек незначительно (на 9,7 %) снижается. Показатель эмоциональности – количество дефекаций – достоверно снижается на 92,1 % ($p_k = 0,0067$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных.

Таким образом, Мебикар увеличивая двигательную и исследовательскую активность и снижая эмоциональность проявляет антистрессорное и анксиолитическое действие.

Известно, что Мебикар - мягкий анксиолитик и дневной транквилизатор [14], следовательно, должен проявлять противотревожные свойства в тесте КПЛ. Действительно (таблица 2), введение МК приводило к увеличению выхода в открытые рукава теста КПЛ на 105,8 % ($p_k = 0,0001$), увеличению времени пребывания самцов крыс в центре теста «приподнятый крестообразный лабиринт» на 731 ($p_k = 0,0001$) и уменьшению выхода в закрытые рукава – на 20,9 ($p_k = 0,0002$). по сравнению с таковыми в контрольной группе животных.

Таким образом, Мебикар оказывает анксиолитическое действие, связанное с увеличением исследовательской активности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

В тесте Порсолта (таблица 3) крысы, получившие Мебикар меньше (на 37,3 % ($p_k = 0,0001$)) времени находились в фазе пассивного плавания, при этом время активного плавания достоверно увеличилось на 74,8 % ($p_k = 0,0004$) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных.

Таким образом, Мебикар демонстрировал анксиолитические и антистрессорные эффекты, при этом проявляя и антидепрессантные свойства, что подтверждает его фармакологический класс тимотранквилизаторов [15]. Данный препарат характеризуется широким спектром терапевтического действия, оказывая комплексное влияние на психоэмоциональное состояние пациента [16]. В основе фармакодинамического эффекта Мебикара лежит его способность модулировать тревожные состояния и улучшать настроение, что обусловлено его анксиолитическим и тимолептическим потенциалом. Кроме того, МК проявляет антидепрессивную активность, что позволяет использовать его в лечении депрессивных расстройств различной степени тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что тестированные производные мочевины, как нонабициклобисмочевина, так и Мебикар повышают двигательную и исследовательскую активность, что на фоне снижения или недостоверного изменения количества болюсов свидетельствует о снижении тревожности у животных, и соответственно, о проявлении у данных соединений стресспротекторных, анксиолитических и антидепрессантных свойств. Это подтверждают и результаты сравнительного анализа, которые показали, что стресспротекторное действие соединения N-9 аналогично таковому для МК, поскольку достоверных различий не наблюдается.

В то же время, в тесте ПКЛ соединение N-9 проявляет анксиолитическую активность, менее выраженную, чем у МК, поскольку показатели были достоверно ниже таковых в группе животных, получавших МК. В тесте Порсолта антидепрессантная активность соединения N-9 уступал таковой МК достоверно снижая время активного плавания и снижая время пассивного плавания крыс.

Таким образом, сравнительный анализ эффективности Мебикара и тестируемого производного показал, что нонабициклобисмочевина проявляет стресспротекторное действие, аналогичное Мебикару, но его анксиолитический и антидепрессантный эффекты выражены слабее.

В целом, установленная способность данных соединений индуцировать комплексные поведенческие сдвиги, характеризующиеся повышением двигательной и исследовательской активности на фоне снижения показателей тревожности и поведенческого отчаяния, указывает на наличие у них стресспротекторных, анксиолитических и антидепрессантных свойств. Эти наблюдения позволяют рассматривать структурные аналоги бициклобисмочевин в качестве перспективной молекулярной платформы для создания новых психофармакологических средств с поливалентным механизмом действия. Предположительно, выявленные эффекты могут быть опосредованы влиянием на нейроэндокринные механизмы адаптации и повышением функциональной интеграции в деятельности центральной нервной системы, что, однако, требует дальнейшего детального изучения на нейрохимическом и нейрофизиологическом уровнях.

Результаты настоящего исследования убедительно доказывает, что подобная модификация молекулы мочевины является удачной в плане создания эффективных стресспротекторных психотропных препаратов на основе производных мочевины.

Список литературы

1. Анисимова Н. А. Химия гетероциклических соединений. Часть 1. Основы номенклатуры. Моногетероциклические соединения с одним гетероатомом: учебное пособие. / Анисимова Н. А. – ВШТЭ СПбГУПТД. – 2017.
2. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков. – Москва: Академия, 2004. – 382 с.
3. Chen X. Biological Activities of Novel Thiourea Derivatives with Potential Applications as Agrochemicals / X. Chen, J. Li, Q. Liu // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2019. – Vol. 67, № 46. – P. 12515–12524.
4. Park J. Y. Bisureas: A New Class of Potent Antibiotics / J. Y. Park, H. J. Kim, J. W Lee // Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 83, № 18. – P. 895–903.
5. Ahmed S. Anti-tumor Activity of Bicycle Bisurea Derivatives / S. Ahmed, M. Saleem, S. I. Ali // Molecular Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 16, № 5. – P. 1932–1943.
6. Zhang L. Discovery of novel indole-based ureas as potent antitumor agents through inhibition of tubulin polymerization / L. Zhang, F. Zhou, Y. Wang // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – P. 51–53.
7. Khandelwal M. L. Pyridinium salts of aromatic amines: Synthesis, characterization, and their antihypertensive properties / M. L. Khandelwal, D. Pathania, A. Sharma, J. Eur // Med Chem. – 2019. – Vol. 174. – P. 155–165.
8. Ibrahim E. H. Design, synthesis, and biological evaluation of new pyrimidinylpiperazine derivatives containing urea linkages as potential anxiolytic agents. / E. H. Ibrahim, M. K. Zahran, R. N. Abdou // Bioorg Med Chem Lett. – 2017. – Vol. 27, issue 18. – P. 4258–4263.
9. Zhang Y. Central Nervous System Effects of Bicycle Bisurea Compounds / Y. Zhang, Y. Sun, X. Wang // Neuroscience Research. – 2020. – Vol. 156. – P. 123–132.
10. Патент 598901 СССР, МПК С 07 D 487/08. Способ получения тетра-N-метилпроизводных 2,4,6,8-тетраазабицикло(3,3,1)нонандиона-3,7 / В. А. Ерес'ко, М. В. Повстяной, А. Ф. Кулик. – № 2400741/23-04; заявл. 27.08.76 (21); опубл. 25.03.78, Бюл. № 11. – 6 с.
11. Eres'ko V. A. The chemistry of bicyclic bisureas 1. Synthesis of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones and 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.1]nonane-3,7-diones by the reaction of ureas with α - and β -dicarbonyl compounds / V. A. Eres'ko, L. V. Epishina, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii, S. S. Novikov, M. V. Povstyanoi, A. F. Kulik // Russ. Chem. Bull. – 1979. – Vol. 28. – P. 1003–1006.
12. Калуев А. В. Изучение тревожности у животных-вчера, сегодня, завтра / Калуев А. В. // Стресс и поведение: материалы. – 2023. – С. 145–148.
13. Коплик Е. В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу / Е. В. Коплик, Р. М. Салиева, А. В. Горбунова // Журн. высш. нервн. деят. – 1995. – Т. 45, № 4. – С. 775–781.
14. Зимакова И. Е. Коллеги и ученики кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГОУ ДПО КГМА Росздрава / Зимакова И. Е. // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 2. – С. 176–181.
15. Жилиев А. Г. Психотропные препараты в преодолении резистентности к соматотропной терапии: дис. ... док. мед. наук. / Жилиев А. Г. – Казань, 1999. – 229 с.
16. Зимакова И. Е. Анализ разнообразия эффектов транквилизатора Мебикара в экспериментальной и клинической медицине / И. Е. Зимакова, А. М. Карпов, Т. С. Тагирова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 1995. – Т. 76, № 2. – С. 85–87.

BEHAVIORAL REACTIONS OF RATS INDUCED BY NONABICYCLOBIZUREA

*Zayachnikova T. V.¹, Ravaeva M. Yu.¹, Netreba E. E.², Nagorskaya M. V.¹,
Ostapchuk E. A.¹, Ostapchuk E. A.I., Kontrovsky A. D.¹, Savenkova E. S.¹*

¹*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation*

²*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kherson Technical University,
Genichesk, Russian Federation*

E-mail: tanyaz75@mail.ru

Heterocyclic urea compounds, particularly bicyclic bisureas, are a class of organic molecules characterized by the presence of heterocyclic fragments containing nitrogen-containing groups. These compounds have garnered significant interest in both fundamental research and industrial applications due to their unique range of chemical and physical properties, as well as their high biomedical potential [1]. In particular, some derivatives of heterocyclic urea compounds exhibit mild sedative and anxiolytic effects. They can relieve anxiety, relax muscles, and make it easier to fall asleep, making them useful in treating depression and anxiety disorders [8, 9].

It is possible that a new member of the nine-membered bicyclicbismucurines, 2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.1]nonanedione-3,7 or nonabicyclobismucurine (N-9), will have such properties.

Therefore, the purpose of the study is to determine the changes in the behavioral responses of rats under the influence of nonabicyclobismucurine.

The studies were performed on 30 male Wistar rats (FSUE "Rappolovo Laboratory Animal Farm"), weighing 180–220 grams, with average motor activity and low emotionality. The animals were kept in standard vivarium conditions at a temperature of 18–22 °C with a natural 12-hour light-dark cycle, free access to water and a complete pelleted feed (GOST 33215-2014 "Guidelines for the Care and Maintenance of Laboratory Animals. Rules of equipment of premises and organization of procedures").

For the experiment, the animals were randomly divided into 3 groups of 10 rats each. The first group was the control group (C), where the animals were injected intraperitoneally with saline solution (0.2 ml), the second group (N-9) was injected intraperitoneally with nonabicycloheximide at a dose of 0.5 mg/kg, and the third group (MC) was injected intraperitoneally with Mebicar at a dose of 0.5 mg/kg.

Nonabicyclobisurea was obtained using the method described in patent [10] and work [11].

Behavioral responses were studied 30 minutes after the substances were administered. The sequence of behavioral tests involved increasing the stress level of the animals in the following order: open field, elevated cross maze, and forced swimming.

The introduction of nonabicyclobisurea (N-9) leads to a significant increase in all indicators of motor activity (by 111.7 % ($p = 0.0001$)), research activity in the "Open Field" test (by 73.1 % ($p = 0.0001$)) and in the "Cruciform raised Maze" by 125.6 % ($p = 0.0001$), a decrease in passive swimming time (by 0.64 %, $p = 0.0001$) in the Porsolt test relative to the control, which indicates the presence of antistress, anxiolytic and antidepressant effects of this compound.

The administration of tetramethyltetraazabicyclooctanedione (Mebicar) leads to an increase in the motor activity (by 122.3 %; $p = 0.0001$) and exploratory activity of rats (by 135.3 %; $p = 0.0001$), and a decrease in emotional activity (by 92.1 %; $p = 0.0067$) in the open-field and elevated plus-maze tests compared to the control, indicating the presence of anti-stress and anxiolytic properties. An increase in active swimming time (by 74.8 %; $p = 0.0004$) and a decrease in passive swimming time (by 37.3 %; $p = 0.0001$) in the Porsolt test indicate the antidepressant properties of Mebicar.

A comparative analysis of the effectiveness of Mebicar and the tested bicyclobisourea derivative showed that the nonabicyclobisourea compound exhibits a stress-protective effect similar to that of Mebicar, but its anxiolytic and antidepressant effects are less pronounced.

Keywords: heterocyclic urea compounds, nonabicycloisourea, mebicar, behavioral reactions, anti-stress, anxiolytic and antidepressant effects, rats.

References

1. Anisimova N. A. *Chemistry of heterocyclic compounds*. Part 1. Basics of nomenclature. Monoheterocyclic compounds with one heteroatom: a textbook (HSE SPbGUPTD, 2017).
2. Glushchenko N. N. Pleteneva T. V., Popkov V. A. *Pharmaceutical chemistry* (Moscow: Akademiya Publ., 2004).
3. Chen X., Li J., Liu Q. Biological Activities of Novel Thiourea Derivatives with Potential Applications as Agrochemicals, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 46, 12515 (2019).
4. Park J. Y., Kim H. J., Lee J. W. Bisureas: A New Class of Potent Antibiotics, *Journal of Organic Chemistry*, **83**, 18, 895 (2018).
5. Ahmed S., Saleem M., Ali S. I. Anti-tumor Activity of Bicycle Bisurea Derivatives, *Molecular Pharmaceutics*, **16**, 5, 1932 (2019).
6. Zhang L., Zhou F., Wang Y. Discovery of novel indole-based ureas as potent antitumor agents through inhibition of tubulin polymerization, *Scientific Reports*, **8**, 51 (2018).
7. Khandelwal M. L., Pathania D., Sharma A. Eur J. Pyridinium salts of aromatic amines: Synthesis, characterization, and their antihypertensive properties, *Med Chem*, **174**, 155 (2019).
8. Ibrahim E. H., Zahran M. K., Abdou R. N. Design, synthesis, and biological evaluation of new pyrimidinylpiperazine derivatives containing urea linkages as potential anxiolytic agents, *Bioorg Med Chem Lett*, **27**, 18, 4258 (2017).
9. Zhang Y., Sun Y., Wang X. Central Nervous System Effects of Bicycle Bisurea Compounds, *Neuroscience Research*, **156**, 123 (2020).
10. USSR patent 598901, IPC C 07 D 487/08. *Method for obtaining tetra-N-methyl derivatives of 2,4,6,8-tetraazabicyclo(3,3,1)nonanedione-3,7*; V. A. Yeresko, M. V. Povstyanoy, A. F. Kulik. – No. 2400741/23-04; application No. 27.08.76 (21); publ. 25.03.78, Bul. No. 11. – 6 p.
11. Eres'ko V. A., Epishina L. V., Lebedev O. V., Khmel'nitskii L. I., Novikov S. S., Povstyanoy M. V., Kulik A. F. The chemistry of bicyclic bisureas 1. Synthesis of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones and 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.1]nonane-3,7-diones by the reaction of ureas with α - and β -dicarbonyl compounds, *Russ. Chem. Bull*, **28**, 1003 (1979).
12. Kaluev A. V. Studying anxiety in animals-yesterday, today, tomorrow, *Stress and behavior*, 145 (2023).
13. Koplik E. V., Salieva P. M., Gorbunova A. V. The "open field" test as a prognostic criterion for the resistance of Wistar rats to emotional stress, *Journal of Higher Education. nervous. Act*, **45**, 4, 775 (1995).
14. Zimakova I. E. Colleagues and students of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the State Medical University of the Russian Academy of Medical Sciences, *Kazan Medical Journal*, **86**, 2, 176 (2005).
15. Zhilyaev A. G. *Psychotropic drugs in overcoming resistance to somatotropic therapy*: dis. ... Doctor of medical Sciences, 229 (Kazan, 1999).
16. Zimakova I. E., Karpov A. M., Tagirova T. S. [et al.] Analysis of the variety of effects of the Mebicar tranquilizer in experimental and clinical medicine, *Medical Journal*, **76**, 2, 85 (Kazan, 1995).