

# Антидепрессивная активность производного пиррола [1,2a][1,4] диазепина ГМАЛ-24 в тесте вынужденного плавания у мышей

© Королев А. О., Волкова А. В., Козин Я. С., Мокров Г. В., Воронина Т. А., Калинина Т. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Изучена антидепрессивная активность синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» производных пирроло[1,2a][1,4] диазепинов (ГМАЛ-24, ГМАЛ-27, ГМАЛ-31, ГМАЛ-32 и ГМАЛ-33) в тесте вынужденного плавания на самцах беспородных мышей. Соединения тестировали в диапазоне доз от 1,5 мг/кг до 20 мг/кг, группа сравнения получала трициклический антидепрессант амитриптилин в дозе 10 мг/кг, контрольная группа получала 0,5 мл физиологического раствора. Все инъекции проводились внутривенно. При введении ГМАЛ-27 наблюдали снижение времени иммобилизации в 1,78; 1,64 и 1,74 раз, соответственно, по сравнению с контролем во всех трёх изученных дозах (1,5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг), без значимых отличий от контроля ( $p = 0,1340$ ;  $p = 0,2748$ ;  $p = 0,2214$ , соответственно). Соединение ГМАЛ-31 в дозах от 1,5 мг/кг до 20 мг/кг не оказывало влияния на длительность иммобилизации по сравнению с контрольной группой мышей. Установлено, что соединение ГМАЛ-24 в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг достоверно уменьшал периоды иммобилизации по сравнению с группой контроля и не отличался по данному параметру от препарата сравнения, что указывает на антидепрессивный эффект, сопоставимый с действием амитриптилина.

**Ключевые слова:** вынужденное плавание; антидепрессивный эффект; беспородные мыши

## Для цитирования:

Королев А. О., Волкова А. В., Козин Я. С., Мокров Г. В., Воронина Т. А., Калинина Т. С. Антидепрессивная активность производного пиррола[1,2a][1,4] диазепина ГМАЛ-24 в тесте вынужденного плавания у мышей. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(3):77–81. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-77-81>

**Поступила:** 16.08.2023. **В доработанном виде:** 23.08.2023. **Принята к печати:** 07.09.2023. **Опубликована:** 30.09.2023.

## Antidepressant activity of the pyrrolo[1,2a][1,4]diazepine GMAL-24 in a forced swimming test in mice

© Anton O. Korolev, Anna V. Volkova, Yaroslav S. Kozin, Grigory V. Mokrov, Tatiana A. Voronina, Tatiana S. Kalinina

FSBI "Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The antidepressant activity of pyrrolo[1,2a][1,4]diazepines (GMAL-24, GMAL-27, GMAL-31, GMAL-32 and GMAL-33) synthesized at the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology in a forced swimming test on male outbred mice was studied. The compounds were tested in the dose range from 1.5 mg/kg to 20 mg/kg, the reference group received tricyclic antidepressant amitriptyline at a dose of 10 mg/kg, and the control group received 0.5 ml of saline solution. All injections were performed intraperitoneally. After GMAL-27 administration immobilization time was decreased of 1.78, 1.64 and 1.74 times, respectively, compared with the control in all three studied doses (1.5 mg/kg, 5 mg/kg and 10 mg/kg), without significant differences from the control ( $p = 0.1340$ ;  $p = 0.2748$ ;  $p = 0.2214$ , respectively). The compound GMAL-31 in doses from 1.5 mg/kg to 20 mg/kg had no effect on the duration of immobilization compared to the control group of mice. It was established that the compound GMAL-24 at doses of 5 mg/kg and 10 mg/kg significantly reduced the periods of immobilization compared to the control group and did not differ in this parameter from the comparison drug, which indicates an antidepressant effect comparable to the effect of amitriptyline.

**Keywords:** forced swimming test; antidepressive effect; white outbred mice

## For citations:

Korolev AO, Volkova AV, Kozin YS, Mokrov GV, Voronina TA, Kalinina TS. Antidepressant activity of the pyrrolo[1,2a][1,4]diazepine GMAL-24 in a forced swimming test in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(3):77–81. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-77-81>

**Received:** 16.08.2023. **Revision received:** 23.08.2023. **Accepted:** 07.09.2023. **Published:** 30.09.2023.

## Введение / Introduction

Депрессивные и тревожные расстройства в настоящее время представляют собой серьёзную угрозу работоспособности и качества жизни как индивидуально человеку, так и обществу в целом [1]. Среди множества нерешённых проблем терапии аффективных расстройств можно выделить несколько основных: отсроченное во времени наступление терапевтического эффекта, нежелательные лекарственные реакции, влияющие на качество жизни и состояние и, как следствие, низкая приверженность к лечению [2].

Одним из направлений при разработке новых антидепрессивных средств является поиск оригинальных

соединений, обладающих широким спектром психотропной активности при адекватном профиле безопасности. Перспективными соединениями, обладающими антидепрессивными и анксиолитическими эффектами является группа конденсированных производных пиррола. Ранее было установлено, что производные пирроло[1,2a]пиразина обладают анксиолитическим эффектом, а некоторые соединения обладают как анксиолитической, так и антидепрессивной активностью. Значительным плюсом является низкая токсичность соединений и относительно умеренные побочные проявления, присущие анксиолитикам [3]. Следующим этапом стал синтез и изучение ближайших аналогов пирроло[1,2a]пиразина — производных пирроло[1,2a]

[1,4]дiazепина. Известно, что производные 1,4-дiazепина имеют большое значение для медицинской практики благодаря широкому диапазону биологической активности, включающей антипсихотические, анксиолитические, глистогонные, противосудорожные, антибактериальные, противогрибковые и противораковые свойства [4]. Согласно экспериментальным данным, производные пирроло[1,2a][1,4]дiazепина обладают психотропными свойствами [5]. Ранее установлено, что 2-(2-гидроксиэтил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-3-он (ГМАЛ-24) обладает выраженной антидепрессивной активностью в тесте Nomura на крысах, но не в тесте вынужденного плавания по Порсолту при использовании данного вида грызунов [5]. Имеются данные о различиях в фармакологических эффектах веществ на крысах и мышах [6, 7].

Целью данной работы является изучение антидепрессивного эффекта новых производных пирроло[1,2a][1,4]дiazепина — ГМАЛ-24, ГМАЛ-27, ГМАЛ-31, ГМАЛ-32 и ГМАЛ-33 (табл. 1) у мышей.

#### Материалы и методы / Materials and methods

**Животные / Animals.** Опыты проведены на 100 самцах беспородных мышей массой 20–25 г. Животных содержали в стандартных условиях при световом цикле

«день–ночь» 12/12 ч с неограниченным доступом к воде и стандартному гранулированному корму. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». При проведении экспериментов были приняты меры, исключающие излишние физические страдания или повреждения животных.

**Вещества / Substances.** Оригинальные соединения, синтезированные в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», растворяли либо в воде для инъекций, либо диспергировали при использовании Твин-80 и готовили раствор для введения в дозах, указанных в табл. 2. Амитриптилин (раствор для внутривенного введения, Московский эндокринный завод) применяли в дозе 10 мг/кг. Инъекции всех тестируемых препаратов осуществляли внутривенно.

**Методы / Methods.** Используемая модификация метода вынужденного плавания состояла из 2 последовательных экспериментальных сеансов [8]. В 1-й день животных помещали в ёмкость с водой на 10 мин, после чего мышей возвращали в клетки постоянного содержания. Во 2-ой день (через 24 ч после первого сеанса) мышам вводили исследуемые соединения или контрольный раствор и через 40 мин помещали в ёмкости с водой на 5 мин, в течение которых осуществляли

Таблица 1

Физико-химические характеристики производных пирроло[1,2a][1,4]дiazепинов

Table 1

Physical and chemical characteristics of the pyrrolo[1,2a][1,4]diazepines

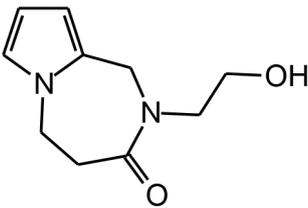
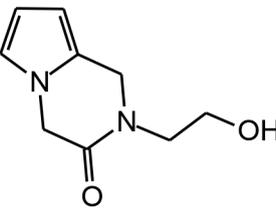
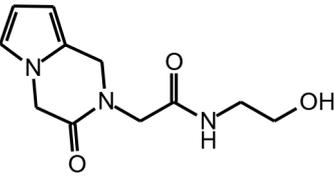
Формула	Молекулярная формула	Химическое название	Шифр	Растворимость в воде
	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2-(2-гидроксиэтил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-3-он	ГМАЛ-24	+
	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2-(2-гидроксиэтил)-1,2-дигидропирроло[1,2-a]пиазин-3(4H)-он	ГМАЛ-27	+
	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	N-(2-гидроксиэтил)-2-(3-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ил)ацетамид	ГМАЛ-31	+

Таблица 2

## Результаты теста вынужденного плавания на мышах

Table 2

## Forced swimming test results in mice

Группа	Количество животных	Доза, мг/кг, в/б	Время неподвижности, (с)
Контроль	10	—	184,7±11,70
Амитриптилин	10	10,00	43,77±11,20*
ГМАЛ-24	10	1,5	125,6±16,53
ГМАЛ-24	10	5	96,18±26,04*
ГМАЛ-24	10	10	70,57±22,59*
ГМАЛ-27	7	1,5	103,4±31,77
ГМАЛ-27	7	5	112,5±21,55
ГМАЛ-27	6	10	106,0±36,75
ГМАЛ-31	10	1,5	211,1±15,31
ГМАЛ-31	10	10	195,4±6,60
ГМАЛ-31	10	20	201,0±5,81

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .  
Note: \* —  $p < 0,05$ .

видеорегистрацию поведенческих реакций для последующей обработки. В опытах использовали цилиндры из прозрачного пластика диаметром 100 мм и высотой 300 мм. Объём воды подбирали так, чтобы животное не имело возможности ни выбраться, ни закрепиться хвостом за дно. Температуру воды поддерживали на уровне 23–25 °С, смену воды проводили после каждой группы животных. Экспериментальные группы состояли из 10 животных, видеозапись поведения в тестовый день велась одновременно в 5 цилиндрах. В ходе обработки эксперимента регистрировали периоды иммобилизации (с). Иммобилизацией считали отсутствие активности или дрейфующие движения животного, направленные на поддержание головы над поверхностью воды.

Для статистической обработки экспериментальных данных использовали программу GraphPad Prism. Проверку на нормальное распределение осуществляли по тесту Д'Агостино–Пирсона, данные представлены в виде средних значений с указанием стандартной ошибки среднего. Достоверность различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим сравнением между группами по критерию Тьюки. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты / Results**

При введении соединения ГМАЛ-27 наблюдали снижение времени иммобилизации в 1,78; 1,64 и 1,74 раз, соответственно, по сравнению с контро-

лем во всех трёх изученных дозах (1,5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг), без значимых отличий от контроля ( $p = 0,1340$ ;  $p = 0,2748$ ;  $p = 0,2214$ , соответственно). Соединение ГМАЛ-31 в дозах от 1,5 мг/кг до 20 мг/кг не оказывало влияния на длительность иммобилизации по сравнению с группой контрольных мышей. При введении соединения ГМАЛ-24 регистрировали дозозависимое снижение времени неподвижности с максимальным эффектом в дозе 10 мг/кг ( $70,57 \pm 22,59$  с), по сравнению с контролем ( $184,7 \pm 11,70$ ;  $p = 0,0008$ ); в дозе 5 мг/кг наблюдали достоверное снижение времени неподвижности по сравнению с контролем ( $96,18 \pm 26,04$  с). В эффективной дозе соединение ГМАЛ-24 по своему эффекту не отличалось от амитриптилина ( $p = 0,9978$ ). Таким образом, было установлено, что из всех изученных производных пирроло[1,2a][1,4]дiazепина только 2-(2-гидроксиэтил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-3-он обладает антидепрессивной активностью у мышей (см. табл. 2).

**Заключение / Conclusion**

Полученные результаты согласуются с данными о наличии у соединения ГМАЛ-24 антидепрессивной активности у крыс в тесте Nomura [3]. В тесте конфликтной ситуации при однократном введении анксиолитический эффект у ГМАЛ-24 не был выявлен [5], однако в тестах открытого поля и теста закапывания шариков ГМАЛ-24 в дозе 10 мг/кг проявлял анксиолитический и антикомпульсивный эффекты после субхронического введения на модели непредсказуемого хронического умеренного стресса [9]. Полученные результаты и данные других исследований ГМАЛ-24 позволяют предполагать его потенциал в клинической практике лечения аффективных расстройств.

**Вывод / Conclusion**

Установлено, что ГМАЛ-24 (5 и 10 мг/кг, в/б) обладает антидепрессивным эффектом, сопоставимым с амитриптилином, в тесте «Вынужденное плавание» у мышей.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION**

**Конфликт интересов.** При подготовке данной статьи конфликт интересов не возникал.

**Conflict of interest.** There was no conflict of interest during the preparation of this article.

**Участие авторов.** Королев А. О. — разработка модели, проведение поведенческих опытов, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Волкова А. В. — разработка модели, проведение поведенческих опытов, редактирование текста;

Козин Я. С. — анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Мокров Г. В. — синтез и изучение исследуемых соединений, интерпретация результатов, редактирование текста; Воронина Т. А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста, утверждение рукописи; Калинина Т. С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста.

**Participation of authors.** *Korolev AO* — model development, conducting behavioral experiments,

analysis and interpretation of results, writing and editing text; *Volkova AV* — model development, conducting behavioral experiments, text editing; *Kozin YS* — analysis and interpretation of results, writing and editing of text; *Mokrov GV* — synthesis and study of the studied compounds, interpretation of the results, text editing; *Voronina TA* — model development, analysis and interpretation of the results, writing and editing of the text, approval of the manuscript; *Kalinina TS* — model development, analysis and interpretation of the results, writing and editing of the text.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

### Королев Антон Олегович

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: tony.korolev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1952-2238>

SPIN-код: 8701-6779

м. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

### Anton O. Korolev

*Corresponding author*

e-mail: tony.korolev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1952-2238>

SPIN code: 8701-6779

Junior researcher at the laboratory of Psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

### Волкова Анна Валерьевна

e-mail: volk16@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0914-2825>

SPIN-код: 9587-6581

н. с. лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

### Anna V. Volkova

e-mail: volk16@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0914-2825>

SPIN code: 9587-6581

Researcher at the laboratory of psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

### Козин Ярослав Сергеевич

e-mail: Kozin\_yaroslav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8226-6549>

Лаборант-исследователь лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

### Yaroslav S. Kozin

e-mail: Kozin\_yaroslav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8226-6549>

Laboratory assistant at the laboratory of psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

### Мокров Григорий Владимирович

e-mail: g.mokrov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>

SPIN-код: 8755-7666

к. х. н., в. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

### Grigory V. Mokrov

e-mail: g.mokrov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>

SPIN code: 8755-7666

PhD, Cand. Chemical Sci., Leading researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

**Воронина Татьяна Александровна**

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>

SPIN-код: 5766-3452

д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

**Tatiana A. Voronina**

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>

SPIN code: 5766-3452

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of laboratory of psychopharmacology, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

**Калинина Татьяна Сергеевна**

e-mail: tat.calinina2009@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-0178-3567>

д. м. н., в. н. с лаборатории

психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

**Tatiana S. Kalinina**

e-mail: tat.calinina2009@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-0178-3567>

Dr. Sci. (Med.), Leading researcher at the Laboratory of psychopharmacology, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

#### Список литературы / References

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–150. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.

2. Wainberg ML, Scorza P, Shultz JM, et al. Challenges and Opportunities in Global Mental Health: a Research-to-Practice Perspective. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 May;19(5):28. DOI: 10.1007/s11920-017-0780-z.

3. Мокров Г.В., Молодавкин Г.М., Лихошерстов А.М. и др. Синтез и нейротропная активность производных пирроло[1,2-а]-пиразинов. *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2007;7(2):1856. [Mokrov GV, Molodavkin GM, Likhosherstov AM, et al. Sintez i neiropro-tekktivnaya aktivnost proizvodnykh pirrolo[1,2a] pirazinov. *Psikhofarmakologia i biologicheskaya narkologiya*. 2007;7(2):1856. (In Russ.)].

4. Rashid MA, Ashraf A, Rehman SS, et al. 1,4-Diazepines: A Review on Synthesis, Reactions and Biological Significance. *Curr Org Synth*. 2019;16(5):709–729. DOI: 10.2174/1570179416666190703113807.

5. Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Посева В.И. и др. Синтез, антидепрессивная и анксиолитическая активность 1,2,3,4-тетрагидро-3Н-пирроло[1,2а][1,4]дiazепин-3-онов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2013;47(9):12–17. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Poseva VI, et

al. Synthesis and antidepressant and anxiolytic activity of 1,2,4,5-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-3-ones. *Khimiko-farmaceuticheskiy zhurnal*. 2013;47(9):12–17. (In Russ.)].

6. Pollak DD, Rey CE, Monje FJ. Rodent models in depression research: classical strategies and new directions. *Ann Med*. 2010 May 6;42(4):252–64. DOI: 10.3109/07853891003769957.

7. Castagné V, Moser P, Porsolt RD. Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. In: Buccafusco JJ, editor. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd edition, Chapter 6. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009.

8. Kudryashov NV, Kalinina TS, Shimshirt AA, et al. Antidepressant-like effect of fluoxetine may depend on translocator protein activity and pretest session duration in forced swimming test in mice. *Behav Pharmacol*. 2018 Jun;29(4):375–378. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000359.

9. Кудряшов Н.В. Экспериментальное изучение психотропной активности производных пиразоло[с]пиримидина ГИЖ-72 и пирролодiazепина ГМАЛ-24 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса: Дисс. ... канд. биол. наук. — Москва; 2015. [Kudryashov NV. Eksperimentalnoe izuchenie psikhotropnoi aktivnosti proizvodnykh pirazolo[c]pirimidina GIZH-72 i pirrolo-diazepina GMAL-24 v usloviakh nepredskazuemogo hronicheskogo umerennogo stressa: [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)]. URL: <https://elck.ru/35tYzY>. Ссылка активна на 03.08.2023.