



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **36370** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 31/195 (2008.01)**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ЗНИЖЕННЯ ТРИВОЖНОСТІ І ДЕПРЕСІЇ**

1

(21) u200805934

(22) 07.05.2008

(24) 27.10.2008

(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

(72) ГАММА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА, UA, КОРЕНЮК  
ІВАН ІВАНОВИЧ, UA, РАВАЄВА МАРИНА ЮРІЇВ-  
НА, UA, ХУСАІНОВ ДЕНИС РАШИДОВИЧ, UA,  
БАЄВСЬКИЙ МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ, UA, БАЄВ-  
СЬКИЙ ОЛЕКСІЙ МИХАЙЛОВИЧ, UA

2

(73) ТАВРІЙСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИ-  
ТЕТ ІМ. В.І.ВЕРНАДСЬКОГО, UA(57) Спосіб зниження тривожності і депресії, що  
полягає в введенні в організм тварин стрес-  
протекторної сполуки, який **відрізняється** тим, що  
вводять 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепінон-  
2 однократно внутрішньоочеревинно об'ємом 0,2  
мл в дозі 25-50 мг/кг.

Корисна модель відноситься до області ней-  
рофізіології.

Відомий спосіб зниження тривожності і депре-  
сії шляхом введення в організм діазепаму в дозі  
5мг/кг впродовж від 3-4 тижнів до 2-3 місяців [Pol-  
lack M.H. Optimizing phamacootherapy of generalized  
anxiety disorder to achieve remission // J. Clin. Psy-  
chiatry. - 2001. - Vol.62, Suppl.19. - P.20-25].

Основним недоліком даного способу є  
необхідність тривалого застосування препарату  
для одержання позитивного лікувального ефекту,  
а також високе звикання.

В основу корисної моделі поставлена задача  
удосконалити спосіб зниження тривожності при  
стресах шляхом введення в організм тварини  
2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепінону-2 (БП),  
що забезпечує скорочення часу зміни поведінкової  
активності.

Поставлена задача вирішується тим, що в  
спосіб зниження тривожності і депресії при стре-  
сах, який включає введення в організм стреспро-  
текторних сполук, відповідно до корисної моделі,  
вводять

2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-  
бензодіазепінону-2 однократно внутрішньооче-  
ревинно, об'ємом 0,2мл в дозах 25-50мг/кг, що за-  
безпечує анкіолітичну та антидепресантну дію,  
що перевищує по силі діазепам і забезпечує ско-  
рочення часу зміни поведінкової активності.

Спосіб реалізується наступним чином.

Для вивчення анкіолітичної та антидепресан-  
тної дії БП проведено ряд експериментів на доро-  
слих щурах-самцях масою 180-220 грамів (n=40).

Тестування проводилося однократно, у ранко-  
вий час. БП розчинявся у фізіологічному розчині і

вводився внутрішньоочеревинно, об'ємом 0.2мл, в  
дозах 25-100мг/кг. Діазепам вводили в дозі 5мг/кг.

Вивчення поведінкових реакцій при дії сполук  
проводилося в серії експериментальних моделей  
стресу: тесту Порсолта [Porsolt R.D., M.Le  
Pinchon, Jalfre M. Depression: a new animal model  
sensitive to antidepressant treatments // Nature. -  
1977. - V.266. - P.730-732; Porsolt R.D., McArthur  
R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures:  
In: Methods in Behavioral Pharmacology, Ed. F. van  
Haaren, Elsevier, New York, 1993. - P.23-51], "підви-  
щення за хвіст" [Greenshaw A.J., Nguyen T.V.,  
Sanger D.J. Animal models for assessing anxiolytic,  
neuroleptic and antidepressant drug action: In: Neu-  
romethods (V.10, Analysis of Psychiatric Drugs) Eds  
A.Boulton, G.Baker, R.Coutts, Humana press, Clifton,  
1988. - P.379-427] і "чорно-біла камера" [J.N. Craw-  
ley. Exploratory behavior models of anxiety in mice  
//Neurosci. Biobehav. Revs. - 1985. - № 9. - P.33-44].

Статистичну обробку даних проведено з вико-  
ристанням непараметричного критерію Мана-Уїтні.  
Вірогідними вважалися розходження ефектів тес-  
тованих сполук у порівнянні з діазепамом при  
p<0,05.

При проведенні експериментів всі біоетичні  
норми були дотримані.

Тест Порсолта - тест "відчаю". Даний тест від-  
дзеркалює стан депресії. Після введення препара-  
ту тварини містилися на 30хв. у спеціальну шухля-  
ду. При тестуванні щура опускали в металевий  
циліндр висотою 60см і діаметром 50см, у який на  
дві третини була налита вода (температура 24°C).  
Тривалість тесту складала 3хв, протягом яких ре-  
єструвалася поведінка тварин. Поведінковими

(13) U

(11) 36370

(19) UA

показниками слугували: латентність першого "зависання", а також сумарний час іммобільності (с) і кількість рухів, спрямованих на звільнення від води (обтрушування, вистрибування, пірнання). Під іммобільністю малося на увазі повна відсутність плавальних рухів при пасивному утриманні тварини на воді.

За даними тесту Порсолта (Фіг.1) БП у всіх використаних дозах вірогідно підвищував час активного плавання в середньому на 66,0% у порівнянні з ефектом діазепаму. Цей факт свідчить про наявність у БП антидепресантних властивостей, що перевищують по силі широко застосовуваний фармапрепарат. На це вказує і зростання спроб тварини звільнитися від води (вистрибувань) у середньому на 64,8%. Максимум вистрибувань відзначено в дозі БП 25мг/кг. Таким чином, БП у всіх використаних дозах здійснює антидепресантну дію і вимагає подальшого доклінічного дослідження в якості перспективного психотропного засобу.

Тест "підвішування за хвіст".

Експерименти проводилися на тих же тваринах і в тих умовах, які описані вище. Після введення речовини (за 35хв. до тестування) тварина виймалася із садка і трималась за хвіст у висячому положенні. Реєструвався час, протягом якого тварина буде залишатися "іммобільною" (до моменту, поки морда тварини не досягне основи хвоста).

Отримані результати показали, що при введенні БП у використаних дозах вірогідно знижувався час іммобільності (часу, за який щур досягає основи хвоста) у середньому на 43,0% у порівнян-

ні з діазепамом (Фіг.2). Максимальне зниження часу іммобільності зафіксовано в дозі 100мг/кг.

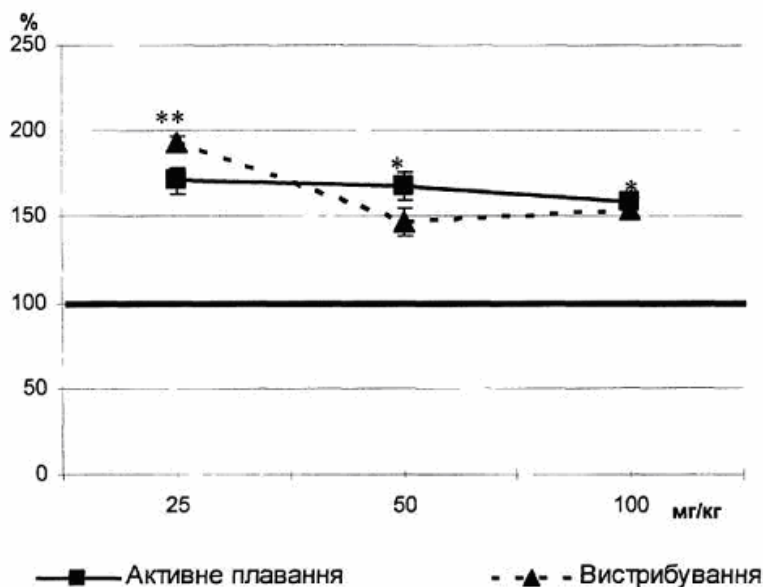
Таким чином, за результатами двох тестів (Порсолта і "підвішування за хвіст") БП має антидепресантну дію, що перевищує по силі діазепам.

У тесті "чорно-біла камера" щура опускали в темний відсік через кришку, де впродовж 5хв вона адаптувалася. Потім, над світлим відсіком запалювали світло і відкривали дверця в перегородці. Тестування тривало 5хв, у ході якого реєструвалося число і тривалість (с) викирвань з темного відсіку у світлий, а також число і тривалість (с) виходів у світлий відсік.

Після тестування в чорно-білій камері, дно поля і камери спочатку ретельно протирали вологою серветкою (без застосування будь-яких дезінфікуючих і дезодоруючих засобів), а потім сухою. Це виключало можливість внесення коректив у поведінку наступного випробуваного.

Результати, отримані при використанні тесту "чорно-біла камера", представлені на Фіг.3. Як видно з рисунка БП у дозах 25 і 50мг/кг вірогідно підвищував час виходів тварин у світлий відсік камери в середньому на 157,2% у порівнянні з діазепамом. Однак, варто звернути увагу на те, що у високій дозі (100мг/кг) БП знижував даний показник на 48,0%. Напевно, така доза БП є високою. Таким чином, у дозах 25 і 50мг/кг БП виявляє анкісіолітичні властивості, а в дозі 100мг/кг підсилює занепокоєння і тривогу тварин.

Спосіб забезпечує анкісіолітичну та антидепресантну дію, що перевищує по силі діазепам і скорочення часу зміни поведінкової активності.



Фіг. 1

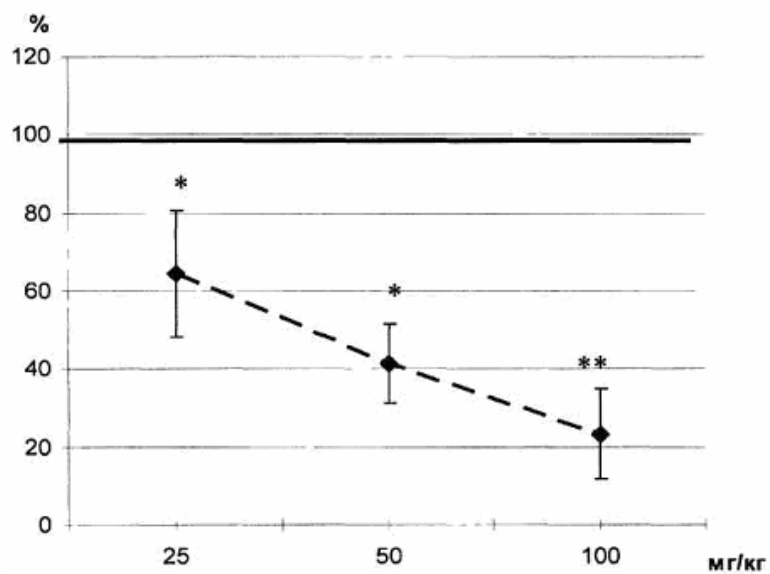


Fig. 2

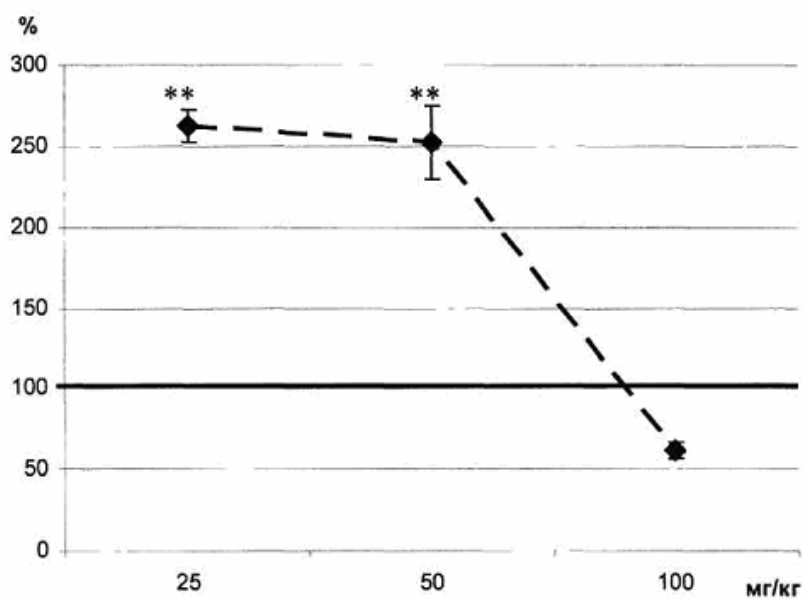


Fig. 3