

УДК 615.241:612.3.1

**С. А. Андронати**<sup>1</sup>, д.х.н., профессор, академик НАН Украины

**Т. Л. Карасева**<sup>1</sup>, д.б.н., профессор

**Я. Р. Кривенко**<sup>1</sup>, аспирант

**Е.А. Семенишина**<sup>2</sup>, к.х.н., ст. преподаватель

**В. И. Павловский**<sup>1</sup>, к.х.н., старший научный сотрудник

<sup>1</sup> Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины, отдел медицинской химии,

Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина, uana.crivenko@yandex.ua

<sup>2</sup> Одесский национальный политехнический университет, кафедра органических и фармацевтических технологий, просп. Шевченко, 1, Одесса, 65044.

### **ВЛИЯНИЕ 3-ФТАЛИМИДОАЦИЛОКСИ-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ НА АППЕТИТ И МАССУ ТЕЛА КРЫС ПО МЕТОДУ «АНОРЕКСИЯ»**

Впервые в ряду 3-фталимидоацилокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (**1-8**) выявлена анорексигенная активность, которая выражается в снижении аппетита у крыс под влиянием исследуемых соединений в низких дозах (0,164–0,193 мкМ) по методу «Анорексия» в сравнении с контролем и препаратом сравнения гормоном насыщения лептином (20 нМ). В результате проведенных исследований обнаружено соединение, проявляющее высокий анорексигенный эффект с ED<sub>50</sub> 0,134 мкМ. Характер проявления анорексигенного действия исследуемого соединения подобен действию лептина. Изученные соединения представляют интерес для дальнейших исследований в качестве потенциальных лекарственных средств, регулирующих пищевое поведение и снижающих аппетит.

**Ключевые слова:** ингибирование потребления пищи; метод «Анорексии»; лептин; 3-фталимидоацилокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны.

Более миллиарда людей в мире страдают от избыточного веса и ожирения [13], что в современном обществе (особенно в развитых странах) представляет собой серьезную медицинскую проблему, потому что является факторами риска развития диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваний. С другой стороны, информационная пропаганда похудения, отсутствие аппетита, резкое снижение массы тела при таких заболеваниях как туберкулез, опухолевые процессы, СПИД, приводит к увеличению числа людей, страдающих анорексией [9]. В связи с этим, интерес к проблеме регуляции пищевого поведения растет.

Известно, что 3-замещенные-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны проявляют анксиолитическую, анальгетическую, противосудорожную, анорексигенную, ноотропную и другие виды активности. Фармакологические свойства

этих соединений опосредованы их связыванием с бенздиазепиновыми, холецистокининовыми, брадикининовыми рецепторами [1]. Некоторые из этих соединений находятся на различных стадиях экспериментальных и клинических исследований как потенциальные средства для лечения алиментарного ожирения, тревоги, боли.

О том, что бенздиазепины (БД) (диазепам, хлордиазепоксид, лоразепам, оксазепам, феназепам, нитразепам), являющиеся агонистами бенздиазепиновых рецепторов (БДР), увеличивают аппетит и количество потребляемой пищи и проявляют гиперфагический эффект как в эксперименте на животных, так и в клинике у пациентов известно давно [5, 7]. Длительное время гиперфагический эффект бенздиазепинов считали следствием их анксиолитического действия.

За последние 25 лет в химии и фармакологии БД достигнут значительный прогресс: разработано огромное разнообразие лигандов бенздиазепиновых рецепторов (БДР), многие из которых влияют на потребление пищи, обнаружены популяции подтипов селективных лигандов БДР, определены участки их связывания, фармакологические эффекты и механизм действия. Молекулярные подходы позволили выявить палитру субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. По данным авторов [6,7,12] бенздиазепининдуцированная гиперфагия, вероятно, опосредована их связыванием с  $\alpha_2/\alpha_3$  подтипом БДР, но не с  $\alpha_1$  подтипом. Новые  $\alpha_2/\alpha_3$  селективные лиганды БДР позволят проверить эту гипотезу [12]. Возможным участком проявления бенздиазепинами гиперфагического эффекта является их связывание с БДР в парабрахмальном ядре каудального отдела ствола мозга, откуда информация о вкусе передается к вкусовой области таламуса [10].

Последние несколько лет стремительно развиваются исследования по синтезу обратных агонистов БДР (PG-7142, R<sub>0</sub>15-4513) с высоким аффинитетом к центральному БДР, которые проявляют выраженное анорексигенное действие и представляют интерес для практической медицины в качестве перспективных средств для лечения ожирения [7].

В некоторых работах [15, 16] сообщается о синергическом взаимодействии между ГАМК<sub>A</sub> рецепторами и лептином в регуляции потребления пищи. Известно, что производимый адипоцитами жировой ткани гормон лептин подавляет аппетит, усиливает чувство насыщения у позвоночных и человека.

Ранее нами среди производных 3-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она были обнаружены соединения, которые в зависимости от структуры повышают или снижают аппетит у крыс [1]. Синтез соединений 1–8 осуществлялся в Физико-химическом институте им. А. В. Богатского НАН Украины в отделе медицинской химии по [4].

Учитывая вышесказанное, целью данной работы являлся поиск высокоэффективных и безопасных средств, снижающих аппетит и массу тела в ряду 3-фталимидоацилокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов по методу «Анорексия» в опытах на крысах в сравнении с гормоном лептином.

## Материалы и методы исследования

Исследования проводили на белых крысах-самцах массой 150–180 г. Животных содержали на стандартной лабораторной диете при естественном освещении. Животным контрольных групп вводили водно-твиновую взвесь. Исследуемые вещества в дозах 0,164–0,193 мкМ вводили внутривентриально в суспензии с Tween-80 фирмы «Serva». Гормон лептин фирмы «Sigma-Aldrich» вводили также внутривентриально в дозе 20 нМ в соответствии с рекомендациями [3]. Исследуемые соединения и водно-твиновую взвесь вводили из расчета 0,2 мл/100 г массы крысы.

Исследования по фармакологическому изучению влияния 3-фталимидоацилокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (**1-8**) на аппетит и массу тела животных проводились как при однократном, так и при их длительном введении в сравнении с гормоном насыщения лептином.

Влияние соединений на аппетит крыс изучали по методу «Анорексия». У крыс в течение 2-х недель в экспериментальной установке вырабатывался навык взятия жидкой пищи. Затем отработанной группе животных за день до опыта внутривентриально вводили водно-твиновую взвесь. Животных допускали к жидкой пище через 40 мин, после чего регистрировали количество потребляемой пищи (в мл) каждой крысой в течение 3 ч каждые 30 мин. На следующий день после 2-х часов депривации крысам контрольной группы внутривентриально вводили водно-твиновую взвесь, а опытной группе вводили исследуемые соединения. Через 40 мин после введения соединений крыс допускали к жидкой пище. Количество потребляемой пищи (в мл) фиксировали каждые 30 мин в течение 3 часов. Затем все показатели по потреблению пищи каждой крысой суммировали и сравнивали с контрольными значениями. Контрольная группа в среднем за 30 мин потребляла 7 мл жидкой пищи. Эффект выражали в процентах по отношению к контролю [14].

Жидкая жирная пища готовилась ежедневно и состояла из следующих ингредиентов: 200 г порошкообразной сухой молочной смеси, содержащей комплекс витаминов («Малютка») и 500 мл кипяченой водопроводной воды. После тщательного перемешивания смесь готова к употреблению [11].

Изучение динамики потери веса крысами в течение 10 дней под влиянием соединений проводили в соответствии с рекомендациями по модификации метода, описанного Коксом и Майклом [8]. В ходе эксперимента животных разделяли на группы: I – контроль, которому вводили водно-твиновую взвесь; II – животные, которым вводили соединение **6** в дозе 0,167 мкМ; III – животные, которым вводили гормон лептин в дозе 20 нМ. В течение 10 дней подопытным животным вводили исследуемые соединения и содержали на высокожировой диете, которую они получали на протяжении 3 часов каждый день. Для установления изменения динамики массы тела лабораторных животных в процессе эксперимента проводили их ежедневное взвешивание в начале опыта до введения исследуемых веществ.

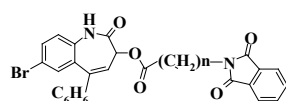
Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Microsoft Excel по методу вычисления среднего арифметического и его уровня значимости по критерию достоверности Стьюдента при  $p=0,05$  [2].

#### Результаты исследования и их обсуждение

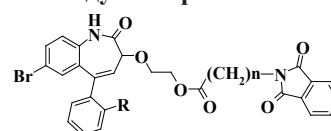
При изучении влияния 3-фталимидаоциклокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов на аппетит крыс по методу «Анорексия» было выявлено, что среди исследуемых соединений вещества **3**, **6**, **7** и **8** обладают анорексигенным действием, которое выражается в снижении аппетита и потреблении пищи экспериментальными крысами, соответственно, на 42 %, 60 %, 39 % и 31 %, по сравнению с контролем (табл. 1). Гормон лептин снижал аппетит и потребление пищи на 63 % по сравнению с контрольными значениями. Соединения **1**, **2**, **4** и **5** проявили невысокий анорексигенный эффект и только на 10–20 % снижали потребление жидкой пищи животными (рис. 1). Следует отметить, что ни одно из изученных соединений не проявило гиперфагического эффекта.

Таблица 1

#### Анорексигенное действие 3-фталимидаоциклокси-1,4-бенздиазепинов (1–8) на аппетит крыс по методу «Анорексия»



№	n
1.	1
2.	2
3.	3
4.	5



№	n	R
5.	1	H
6.	1	C1
7.	2	C1
8.	2	H

№ соединения	Среднее количество потребленной жидкой пищи за 3 часа (в мл)	Доза, мкМ	Анорексигенная активность, %	Ингибирование потребления пищи, %
Контроль	7,0±1,7		100	0
Лептин	2,5±0,2*	20 нМ	37	63
<b>1</b>	5,8±3,3	0,193	83	17
<b>2</b>	5,9±3,0	0,188	85	15
<b>3</b>	4,1±1,2*	0,183	58	42
<b>4</b>	6,3±1,9	0,174	90	10
<b>5</b>	5,5±1,1	0,178	79	21
<b>6</b>	2,8±0,5*	0,167	40	60
<b>7</b>	4,3±1,5*	0,164	61	39
<b>8</b>	4,8±1,3	0,174	69	31

\* $p \leq 0,05$  – достоверность различий по сравнению с контрольными животными

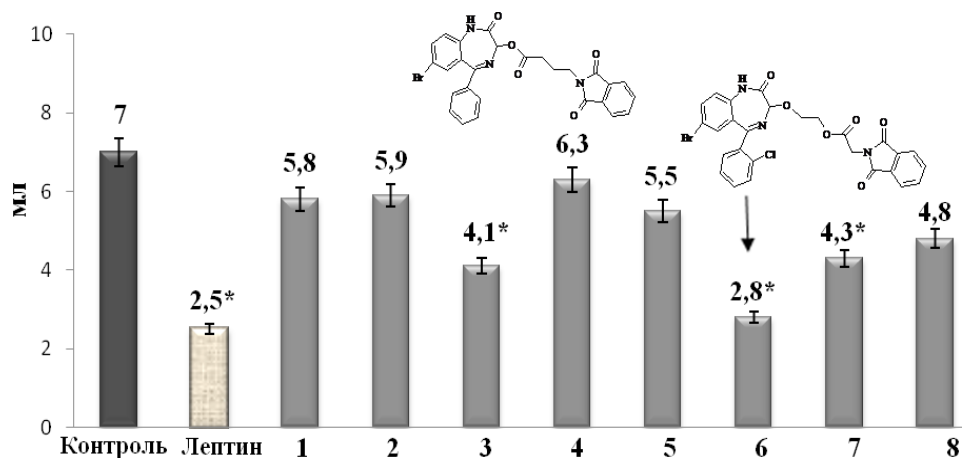


Рис. 1. Влияние 3-фталимидоациклокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов (1–8) в дозах 0,164-0,193 мкМ и лептина (20 нМ) на потребление пищи крысами (в мл) по методу «Анорексия» (\* $p \leq 0,05$ ).

Следует отметить, что увеличение длины фталимидоаминокислотного фрагмента через остаток этиленгликоля в третьем положении бенздиазеинового ядра приводит к увеличению анорексигенной активности. Так, среди исследуемых веществ соединение **6** в дозе 0,167 мкМ имеет наиболее выраженный анорексигенный эффект и на 60 % снижает потребление пищи крысами по сравнению с контролем. По кривой зависимости доза-эффект рассчитана средняя эффективная доза соединения **6**, которая составляет ( $ED_{50}$ ) 0,134 мкМ при внутривнутрибрюшинном введении крысам (рис. 2).

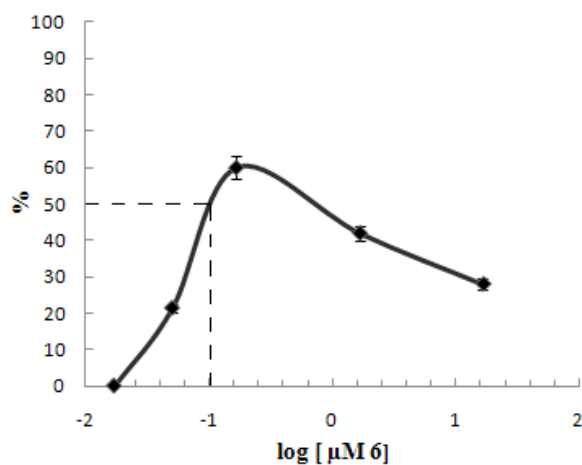


Рис.2. Процент снижения потребления пищи (%) соединения **6** у крыс через 3 часа после внутривнутрибрюшинного введения ( $P \leq 0,05$ ).

Максимальний анорексигенний ефект соединения **6** и лептина наблюдался через 1 час после их внутривентриального введения крысам (рис. 3). Характер проявления анорексигенного действия соединения **6** подобен действию гормона лептина (20 нМ). Было показано, что лептин снижает в 2,8 раза потребление жидкой пищи крысами на протяжении 3-х часов эксперимента по сравнению с контролем, а соединение **6** – в 2,5 раза (рис. 2).

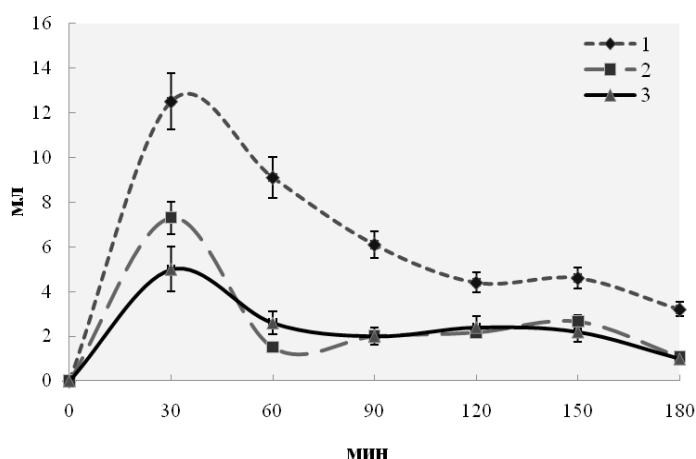


Рис. 3. Влияние соединения **6** на потребление жидкой жирной пищи (мл) крысами на протяжении 3 часов в тесте «Анорексия» по сравнению с контролем и гормоном лептином: 1 – контроль; 2 – соединение **6** (0,167 мкМ); 3 – лептин (20 нМ)

В связи с этим представляло интерес изучение динамики потери веса крысами в течение 10 дней под влиянием соединения **6** по сравнению с контролем и гормоном лептином.

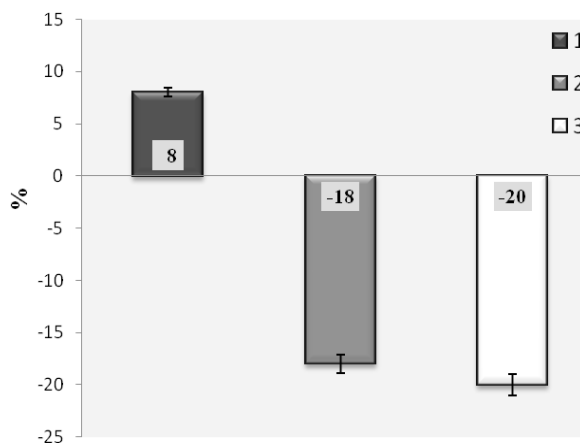


Рис. 4. Изменение массы тела крыс (в %) под влиянием соединения **6** и лептина при их длительном введении: 1 – контроль; 2 – соединение **6** (0,167 мкМ); 3 – лептин (20 нМ), \* $p \leq 0,05$ .

В результате проведенных исследований было установлено, что через 10 дней масса тела крыс контрольной группы увеличилась на 8 % (на 10 г); животные, которым вводили соединение **6** похудели на 18 % (27 г), а масса животных, которым вводили гормон лептин уменьшилась на 20 % (32 г) от начального веса в 1-ый день эксперимента (рис. 3).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что в ряду 3-фталимидаоциклокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов обнаружены вещества, обладающие высокой анорексигенной активностью и представляющие интерес для дальнейших исследований в качестве потенциальных лекарственных средств, регулирующих пищевое поведение и снижающих аппетит.

### Выводы

1. Впервые в ряду 3-фталимидаоциклокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (**1–8**) выявлена анорексигенная активность, которая выражается в снижении аппетита под влиянием исследуемых соединений в низких дозах (0,164–0,193 мкМ) по методу «Анорексия» в сравнении с контролем и лептином (20 нМ).

2. Среди 3-фталимидаоциклокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (**1–8**) обнаружено соединение **6**, проявляющее высокий анорексигенный эффект с  $ED_{50}$  0,134 мкМ, и при длительном введении уменьшает вес экспериментальных животных на 18 % в течение 10 дней. Характер проявления анорексигенного действия исследуемого соединения **6** подобен действию гормона насыщения лептина (20 нМ).

### Список использованной литературы

1. Андронати К. С. Синтез и фармакологические свойства производных 3-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она / К. С. Андронати, Е. А. Костенко, Т. Л. Карасева, С. А. Андронати // Хим.-фарм. журнал. – 2002. – Т. 36, № 7. – С. 16–18.
2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – Киев: Морин, 2001. – 408 с.
3. Патент России С1 99107759/14 № 221249. Применение антагонистов лептина для лечения резистентности к инсулину при диабете II типа / Эртль Йоханн (DE), Прайбиш Геральд (DE), Мюллер Гюнтер (DE); заявитель и патентообладатель ХЕХСТ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE). – Заявл. 15.09.97; опубл. 27.03.2003. – 10 с.
4. Шестеренко С. А. Вплив структури естерів 3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-ону на ступінь їх гідролізу, що каталізується карбоксилестеразою мікросомальної фракції печінки свині / С. А. Шестеренко, І. І. Романовська, О. В. Севастьянов, К. О. Семенішина, В. І. Павловський, С. А. Андронати // Biotechnologia acta. – 2013. – Т. 6, № . – С. 80–84.
5. Berridge K. C. Benzodiazepines, appetite, and taste palatability / K. C. Berridge, S. Pecina // Neurosci Biobehav Rev. – 1995. – Vol. 19 (1) – P. 121–131.
6. Brown R. F. Stimulation of food intake in horses by diazepam and promazine / R. F. Brown, K. A. Houpt, H. F. Schryver // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 1976. – Vol. 5 – P. 495–497.
7. Cooper S. J. Palatability-dependent appetite and benzodiazepines: new directions from the pharmacology of GABA(A) receptor subtypes / S. J. Cooper // Appetite. – 2005. – Vol. 44 (2) – P. 133–150.

8. Cox R. H. Comparison of Anorexigenic and Behavioral Potency of Phenethylamines / R. H. Cox, R. P. Maickel // Pharmacol. Exp. Ther.– 1972. – Vol. 181 – P. 1–9.
9. Fichter M. M. The Relation among perfectionism, obsessive-compulsive personality disorder and obsessive-compulsive disorder in individuals with eating disorders / M. M. Fichter, K. A. Halmi, F. Tozzi et al. // International Journal of Eating Disorders.– 2005. – Vol. 38 (4) – P. 371–374.
10. Grill H. J. The neuroanatomical axis for the control of energy balance / H. J. Grill, J. M. Kaplan // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2002. – Vol. 23 – P. 2–40.
11. Hewson G. The cholecystokinin receptor antagonist L364,718 increases food intake in the rat by attenuation of the action of endogenous cholecystokinin / G. Hewson, G. E. Leighton, R. G. Hill, J. Hughes // Br. J. Pharmacol. – 1988. – Vol. 93 – P. 79–84.
12. Kenakin T. Principles: Receptor theory in pharmacology / T. Kenakin // Trends in Pharmacological Sciences. – 2004. – Vol. 25. – P. 186–192.
13. Mariel M. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences / M. Mariel, Stevens, A. Gretchen et al. // Population Health Metrics. – 2012. – Vol. 10 – P. 1–16.
14. Pierson M. E. CCK peptides with combined features of hexa- and tetrapeptide CCK-A agonists / M. E. Pierson, J. M. Comstock, R. D. Simmons, R. Julien, F. Kaiser, J. D. Rosamond // J. Med Chem. – 2000.– Vol. 43(12) – P. 2350–2355.
15. Rudolph U. GABA-based therapeutic approaches: GABA<sub>A</sub> receptor subtype functions / U. Rudolph, H. Mohler // Curr. Opin. Pharmacol.– 2006. – Vol. 6– P. 18–23.
16. Vijay K. A Serotonin-Dependent Mechanism Explains the Leptin Regulation of Bone Mass, Appetite, and Energy Expenditure / K. Vijay, F. Gury, N. Suda // Cell.–2009.– Vol. 138 – P. 976–938.

Статья поступила в редакцию 15.06.16

**С. А. Андронаті<sup>1</sup>, Т. Л. Карасьова<sup>1</sup>, Я. Р. Кривенко<sup>1</sup>, К. О. Семенишина<sup>2</sup>,  
В. І. Павловський<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, відділ медичної хімії, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна, e-mail: medchem\_department@ukr.net

<sup>2</sup> Одеський національний політехнічний університет, кафедра органічних та фармацевтичних технологій, просп. Шевченко, 1, Одеса, 65044.

### **ВПЛИВ 3-ФТАЛІМІДОАЦИЛОКСИ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ НА АПЕТИТ І МАСУ ТІЛА ЩУРІВ ЗА МЕТОДОМ «АНОРЕКСІЯ»**

Останнім часом проблема регуляції харчової поведінки привертає особливу увагу в зв'язку з глобальним ожирінням. Відомо, що за останні 25 років кількість людей страждаючих надмірною вагою зросла в 3 рази. Тому пошук нових хімічних сполук і розробка на їх основі лікарських препаратів, що регулюють апетит і масу тіла, є актуальною проблемою експериментальної і клінічної фармакології. У зв'язку з цим, метою даної роботи є пошук високоефективних і безпечних засобів, що знижують апетит і масу тіла в ряду 3-фталімідоацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів за методом «Анорексія» в дослідках на щурах в порівнянні з гормоном лептином. На основі проведених фармакологічних досліджень нами вперше в ряду 3-фталімідоацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів (**1-8**) була виявлена анорексигенна активність, яка виражається в зниженні апетиту і маси тіла у щурів під впливом досліджуваних сполук в низьких дозах (0,164–0,193 мкМ) в порівнянні з контролем і препаратом порівняння гормоном насичен-



ня – лептином (20 нМ). Проведені дослідження дозволили виявити сполуку **6**, яка має високий анорексигенний ефект з  $ED_{50}$  0,134 мкМ. Характер прояву анорексигенної дії досліджуваної сполуки **6** подібний до дії лептину. Таким чином, проведені нами дослідження показали, що в ряду 3-фталімідоацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів виявлені речовини з високою анорексигенною активністю, які представляють інтерес для подальших досліджень в якості потенційних лікарських засобів, що регулюють харчову поведінку і знижують апетит і масу тіла.

**Ключові слова:** інгібування споживання їжі; метод «Анорексії»; лептин; 3-фталімідоацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они.

**S. A Andronati<sup>1</sup>, T. L Karaseva<sup>1</sup>, Y. R. Krivenko<sup>1</sup>, E. A. Semenishyna<sup>2</sup>,  
V. I. Pavlovskii<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>A.V. Bogatskyi physico-chemical Institute of NAS Ukraine,  
Lustdorfskaia Road 86, Odesa, 65080, Ukraine; e-mail: medchem\_department@ukr.net

<sup>2</sup>Odesa National politechnical university, department of organic and pharmaceutical technology, Shevchenko avenue 1, 65044, Odesa, Ukraine

## **THE INFLUENCE OF 3-PHTHALYMIDOACYLOXY-1,2-DIHYDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONES ON RATS APPETITE AND WEIGHT BY “ANOREXIA” METHOD**

### **Abstract**

In recent years, the problem of the regulation of feeding behavior has attracted attention due to the global obesity in the world. It is known that for the last 25 years the number of people suffering from obesity has increased threefold. Therefore, the search for new chemical compounds and development on their basis of drugs that regulate appetite and body weight is an actual problem of Experimental and Clinical Pharmacology. Therefore, the aim of this work is to find safe and highly effective compounds of reducing the appetite and body weight in a series of 3-phtalymidoacyloxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones by “Anorexia” method in experiments on rats in comparison with the hormone leptin. For the first time in a series of 3-phtalymidoacyloxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones (**1-8**) compounds anorexic activity that reduces the appetite of rats under the influence of the compounds at low doses (0.164-0.193 μM) in comparison with the control and satiety hormone leptin (20 nM) was found. One of the investigated compounds (**6**) demonstrates high anorexic effect with  $ED_{50}$  0.134 μM. As to its effect the found compound is similar to the action of the hormone leptin. It is shown that increasing the length of phtalymidoaminoacid fragment via ethylene glycol residue in the third position of benzodiazepines nucleus leads to an increase of anorexic activity. Thus, our studies have shown that in a series of 3-phtalymidoacyloxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones there are substances with high anorexic activity. They are of interest for further investigation as potential drugs regulating eating behavior and reducing the appetite and body weight.

**Key words:** inhibition of food intake; the method of “Anorexia”; leptin; phtalymidoacyloxy 3-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones.

## References

1. Andronati KS, Kostenko EA, Karaseva TL, Andronati SA. (2002) “Synthesis and pharmacological properties of 3-amino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one” [“Sintez i farmakolohycheskye svojstva proyzvodnykh 3-amino-1,2- dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona”], Chem-Pharm. Journal, No 36,7, pp16-18.
2. Lapach SN, Chubenko AV., Babich PN. (2001) Statistical methods in biomedical research using Excel [Statysticheskye metody v medico-biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel], Kiev: Morion, 408 p.
3. Russian Patent C1 99107759/14 № 221249. “Application atagoniste leptin for the treatment of insulin resistance in type II diabetes” [“Primenenie antahonistov leptina dlia lecheniia rezistentnosti k insulinu pri diabeti II tipa”] Ertl Johann (DE), Praybish Herald (DE), Günther Müller (DE); the applicant and the patentee Hoechst Aktiengesellschaft (DE) .- Zayavl.15.09.97; publ. 27.03.2003;. – 10 p.
4. Shesterenko EA, Romanovska II, Sevastyanov AV, Semenishyna EA, Pavlovsky VI, Andronati SA. (2013) “Impact structure esters of 3-hydroxy-1,4-benzodiazepine-2-one to the degree of hydrolysis catalyzed karboksylesterazes pig liver microsomal fractions” [“Vplyv struktury esteriv 3-hidroksi-1,4-benzodiazepin-2-onu na stupin ikh hidrolizu, sho katalizuetsia karboksylesterazoy mikrosomalnoi fraktsii pechinky svyni”], Biotechnologia acta, No 6, 2, pp 80-84.
5. Berridge KC, Pecina S. (1995) “Benzodiazepines, appetite, and taste palatability”, Neurosci Biobehav Rev., No 19, 1, pp 121–131.
6. Brown RF, Houpt KA, Schryver HF. (1976) “Stimulation of food intake in horses by diazepam and promazine”, Pharmacology Biochemistry and Behavior, No 5, pp 495–497.
7. Cooper S.J. (2005) “Palatability-dependent appetite and benzodiazepines: new directions from the pharmacology of GABA(A) receptor subtypes”, Appetite, No 44, 2, pp 33–150.
8. Cox RH, Maickel RP. (1972) “Comparison of Anorexigenic and Behavioral Potency of Phenethylamines”, Pharmacol. Exp. Ther., No 181, pp 1–9.
9. Fichter MM, Halmi KA, Tozzi F. (2005) “The Relation among perfectionism, obsessive-compulsive personality disorder and obsessive-compulsive disorder in individuals with eating disorders ”, International Journal of Eating Disorders, No 38, 4, pp 371-374.
10. Grill HJ, Kaplan JM. (2002) “The neuroanatomical axis for the control of energy balance”, Frontiers in Neuroendocrinology, No 23, pp 2–40.
11. Hewson G, Leighton GE, Hill RG, Hughes J. (1988) “The cholecystokinin receptor antagonist L 364,718 increases food intake in the rat by attenuation of the action of endogenous cholecystokinin”, Br. J. Pharmacol, No 93, pp 79–84.
12. Kenakin T. (2004) “Principles: Receptor theory in pharmacology”, Trends in Pharmacological Sciences, No 25, pp 186–192.
13. Mariel M., Stevens, Gretchen A. (2012) “National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences”, Population Health Metrics, No 10, pp 1–16.
14. Pierson ME, Comstock JM, Simmons RD, Julien R, Kaiser F, Rosamond JD. (2000) “CCK peptides with combined features of hexa- and tetrapeptide CCK-A agonists”, J. Med Chem., No 43, 12, pp 2350–2355.
15. Rudolph U, Mohler H. (2006) “GABA-based therapeutic approaches: GABA<sub>A</sub> receptor subtype functions”, Curr. Opin. Pharmacol., No 6, pp 18–23.
16. Vijay K, Gury F, Suda N. (2009) “A Serotonin-Dependent Mechanism Explains the Leptin Regulation of Bone Mass, Appetite, and Energy Expenditure”, Cell., No 138, pp 976–938.