

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГАМК<sub>A</sub> РЕЦЕПТОРОВ В МЕХАНИЗМЕ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[1,2-а][1,4]ДИАЗЕПИНОВ НА ОПЕРАНТНОЙ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ У КРЫС ВИСТАР

А. О. Королев, Т. С. Калинина, А. В. Волкова, Г. В. Мокров,  
Н. В. Кудряшов, Т. А. Воронина<sup>1</sup>

В условиях оперантного метода лекарственной дифференцировки изучена роль ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в психотропных эффектах производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27 на крысах-самцах Вистар. Установлено, что ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) не воспроизводят интероцептивные эффекты феназепама (1 мг/кг) при заместительном тестировании и не ингибируют интероцептивные эффекты коразола (20 мг/кг). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии у изученных производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина свойств положительных модуляторов ГАМК<sub>A</sub> рецептора *in vivo*.

**Ключевые слова:** гамма-аминомасляная кислота; крыса; лекарственная дифференцировка; оперантное поведение.

### ВВЕДЕНИЕ

Создание эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения тревожно-депрессивных расстройств обуславливает актуальность поиска и изучения соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности, потенциально перспективных при указанных расстройствах. В рамках поиска соединений, сочетающих антидепрессивную и анксиолитическую активность, в ФГБУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН были синтезированы и изучены производные пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина, среди которых выраженными анксиолитическими и антидепрессивными свойствами обладали соединения ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27 [4]. В качестве перспективного соединения в настоящее время рассматривают 2-(2-гидроксиэтил)-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-3-он [4].

Одним из методов анализа рецепторных механизмов психотропных веществ *in vivo* является метод лекарственной дифференцировки, основанный на интероцептивных эффектах фармакологических веществ [6]. Проведенное ранее сравнительное изучение интероцептивных дифференцировочных эффектов соединения ГМАЛ-24, имипрамина, amitриптилина и флуоксетина на оперантной модели лекарственной дифференцировки у крыс свидетельствует о том, что механизмы антидепрессивного действия соединения ГМАЛ-24 отличны от таковых у трициклических ан-

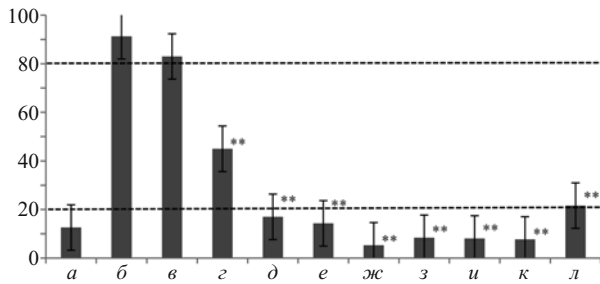
тидепрессантов имипрамина и amitриптилина и препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [2].

Все больше экспериментальных исследований и клинических данных указывает на участие ГАМК<sub>A</sub> рецепторной системы не только в патогенезе тревожных расстройств, но и в развитии депрессии, а также в реализации эффектов антидепрессантных препаратов [11, 13]. Целью данной работы являлось изучение роли ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в механизме действия ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27 на модели лекарственных дифференцировок феназепама и коразола у крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 12 белых беспородных самцах крыс и на 12 самцах Вистар массой 180–220 г и 350–400 г в начале и конце хронического эксперимента, соответственно (питомник Столбовая). Животных содержали в стандартных клетках в условиях естественного светового режима при свободном доступе к стандартному гранулированному корму с добавлением овощей и кефира. Поскольку обучение крыс условнорефлекторному навыку различения веществ осуществляли на основе пищевой мотивации, соблюдали пищевой режим, в соответствии с которым вода была доступна животным в течение эксперимента, 20 мин после обучения и с 16 ч пятницы до 12 ч воскресенья. Поведенческие эксперименты проводили с 13 до 17 ч. 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

<sup>1</sup> ФГБУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” РАМН, Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8.



**Рис. 1.** Заместительное тестирование ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27 в условиях лекарственной дифференцировки “феназепам — физиологический раствор”:

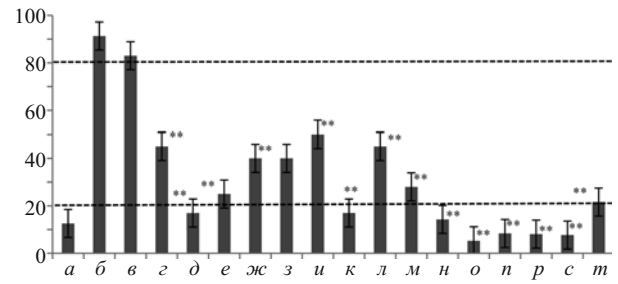
*a* — физиологический раствор, *б* — феназепам (1 мг/кг), *в* — феназепам (0,5 мг/кг), *г* — феназепам (0,25 мг/кг), *д* — феназепам (0,175 мг/кг), *е* — ГМАЛ-24 (2 мг/кг), *жс* — ГМАЛ-24 (5 мг/кг), *з* — ГМАЛ-24 (10 мг/кг), *и* — ГМАЛ-27 (2 мг/кг), *к* — ГМАЛ-27 (5 мг/кг), *л* — ГМАЛ-27 (10 мг/кг).

По оси абсцисс — вещества и их дозы, используемые в тесте, по оси ординат — процент реакций выбора рычага, адекватный введению феназепама (1 мг/кг, внутрибрюшинно).

Здесь и на рис. 2 пунктирные линии отражают уровень генерализации реакции альтернативного выбора: 80 % и более — выбор феназепама, 20 % и менее — физиологического раствора. \*\* — отличие от феназепама при  $p < 0,01$  (точный критерий Фишера).

были приняты меры, исключая лишние физические страдания или повреждения животных.

В работе изучены следующие вещества. Феназепам (1 мг/кг, 30 мин до обучения, ООО “ИнтерХим”) и коразол (20 мг/кг, 15 мин до обучения, Sigma) применяли в качестве дифференцируемых интероцептивных стимулов при формировании лекарственных дифференцировок “феназепам — контрольный раствор” на беспородных крысах и “коразол — физиологический раствор” — на крысах Вистар. 2-(2-гидроксиэтил)-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-пирроло[1,2-*a*] [1,4]дiazepин-3-он (ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, ФГБУ “НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН)), 2-(2-гидроксиэтил)-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиразин-3(4Н)-он (ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, ФГБУ “НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН)) и флуоксетин (10 мг/кг, АЛСИ Фарма) применяли в тестах по изучению антагонизма интероцептивных эффектов коразола у крыс, обученных различать инъекции коразола и физиологического раствора, и в заместительных тестах у крыс, обученных лекарственной дифференцировке феназепама. Также в заместительном тестировании на крысах, обученных условному рефлексу различения феназепама и контрольного раствора, были использованы феназепам (1 мг/кг, 25 мин. до теста), неселективный полный агонист ГАМК<sub>A</sub> рецептора diazepam (5, 10 мг/кг, 30 мин. до теста, Sigma), агонист барбитуратного ГАМК<sub>A</sub> рецептора сайта фенобарбитал (80 и 100 мг/кг, 40 мин до теста, Sigma), агонист нейростероидного сайта ГАМК<sub>A</sub> рецептора прегненолон (5, 10 мг/кг, 30 мин. до теста, Sigma), предполагаемый ингибитор ГАМК-трансферазы вальпроат кальция (200 мг/кг, 25 мин. до теста, Sigma). В тестировании при исследовании влияния ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27 на



**Рис. 2.** Воспроизведение лекарственной дифференцировки “феназепам — физиологический раствор” в условиях заместительного тестирования в ряду позитивных модуляторов ГАМК<sub>A</sub> рецепторов:

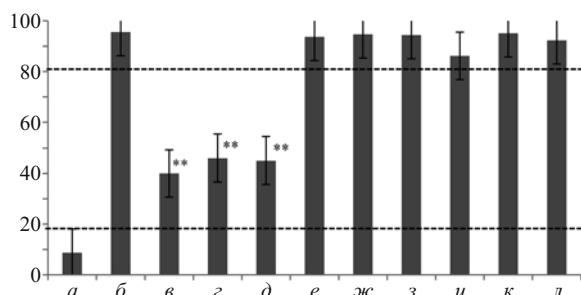
*a* — физиологический раствор, *б* — феназепам (1 мг/кг), *в* — феназепам (0,5 мг/кг), *г* — феназепам (0,25 мг/кг), *д* — феназепам (0,175 мг/кг), *е* — diazepam (5 мг/кг), *жс* — diazepam (10 мг/кг), *з* — фенобарбитал (80 мг/кг), *и* — фенобарбитал (100 мг/кг), *к* — прегненолон (5 мг/кг), *л* — прегненолон (10 мг/кг), *м* — вальпроат Са (200 мг/кг), *н* — ГМАЛ-24 (2 мг/кг), *о* — ГМАЛ-24 (5 мг/кг), *п* — ГМАЛ-24 (10 мг/кг), *р* — ГМАЛ-27 (2 мг/кг), *с* — ГМАЛ-27 (5 мг/кг), *т* — ГМАЛ-27 (10 мг/кг).

По оси абсцисс — вещества и их дозы, используемые в тесте, по оси ординат — процент реакций выбора рычага, адекватный введению феназепама (1 мг/кг, внутрибрюшинно)

интероцептивные эффекты коразола изучаемые вещества вводили за 25 мин до коразола и за 40 мин до тестирования. В тесте на антагонизм со стимульными свойствами коразола использовали флуоксетин (10 мг/кг), который вводили за 15 мин до коразола и 30 мин до тестирования. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в объеме 0,2 мл на 100 г массы. Водонерастворимые препараты (феназепам, diazepam, фенобарбитал, ГМАЛ-24, ГМАЛ-27, флуоксетин) вводили животным в эмульсии с Tween-80.

Оперантные рефлексы вырабатывали одновременно у 6 крыс в 6 камерах Скиннера (фирмы Lafayette Instrument Co, США). Каждый из 6 оперантных боксов соединялся через интерфейс Lafayette Instrument Co с компьютером и принтером и контролировался программой АВЕТП (США). Рефлексы у животных начинали вырабатывать после 48 ч водной депривации, в качестве безусловного раздражителя использовали питьевое подкрепление: 1 капля воды объемом 0,125 мл при осуществлении адекватной реакции.

Выработку лекарственной дифференцировки осуществляли в соответствии со стандартным протоколом [1, 15]. Первый этап обучения состоял в предварительной выработке базового оперантного поведения в режиме фиксированного отношения FR10, при котором каждое 10-е нажатие на любой из двух рычагов подкрепляли 1 каплей воды объемом 0,125 мл. Затем переходили к обучению крыс реакции альтернативного выбора рычагов в зависимости от инъекции контрольного раствора или психотропного вещества, включая первые два сеанса на фоне действия контрольного раствора в общую последовательность чередования дифференцируемых стимулов. Обучение животных лекарственной дифференцировке коразола и физиологиче-



**Рис. 3.** Воспроизведение интероцептивных эффектов коразола при совместном применении с флуоксетином, прегненолоном, ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27:

а — физиологический раствор, б — коразол (20 мг/кг), в — диазепам (5 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), г — флуоксетин (10 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), д — прегненолон (20 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), е — ГМАЛ-24 (2 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), ж — ГМАЛ-24 (5 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), з — ГМАЛ-24 (10 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), и — ГМАЛ-27 (2 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), к — ГМАЛ-27 (5 мг/кг) + коразол (20 мг/кг), л — ГМАЛ-27 (10 мг/кг) + коразол (20 мг/кг).

По оси абсцисс — вещества и их дозы, используемые в тренировочном обучении и тестировании, по оси ординат — процент реакций выбора рычага, адекватных введению коразола (20 мг/кг, в/б).

Пунктирные линии отражают уровень генерализации реакции альтернативного выбора: 80 % и более — выбор коразола, 20 % и менее — выбор физиологического раствора. \*\* — отличие от коразола при  $p < 0,01$  (точный критерий Фишера).

ского раствора осуществляли в течение 10 мин, длительность тренировки при использовании в качестве дифференцируемых стимулов феназепама и контрольного раствора составляла 15 мин.

Критерием обученности считали достижение животными 80 %-ного уровня адекватных реакций альтернативного выбора, а стабильным воспроизведением лекарственной дифференцировки — демонстрацию критерия обученности в течение 6 последовательных сеансов обучения: 3-х — на фоне действия вещества и 3-х — в состоянии нормы, моделируемой инъекцией физиологического раствора. При стабильном воспроизведении лекарственной дифференцировки осуществляли тесты на антагонизм со стимульными свойствами коразола и тесты на генерализацию оперантных реакций, ассоциируемых с введением феназепама. Параметрами оценки воспроизведения интероцептивных эффектов тренировочных и тестовых комбинаций являлись:

1) средний по группе % выборов рычага, соотношенного в процессе обучения с инъекцией тренировочного препарата;

2) % крыс, осуществляющих выбор рычагов, ассоциируемых с каждым из дифференцируемых стимулов;

3) частота оперантных реакций / мин.

Статистическую обработку данных проводили, используя точный метод Фишера для выборочных долей вариант.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При замене феназепама на ГМАЛ-24 (2, 5 и 10 мг/кг) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг) регистрировали реакции, адекватные введению физиологического раствора. Лишь от 5 до 22 % крыс выбирали рычаг, соответствующий введению феназепама (рис. 1). Частота оперантных реакций при замене феназепама (2 мг/кг) на ГМАЛ-24 или ГМАЛ-27 имела тенденцию к снижению (не более 20 %), по сравнению с тренировочными препаратом или физиологическим раствором.

Как представлено на рис. 2, принципиально иной характер генерализации интероцептивных стимульных эффектов феназепама вызвали агонисты модуляторных сайтов ГАМК<sub>A</sub> рецептора. Агонист бензодиазепинового сайта ГАМК<sub>A</sub> рецепторов диазепам (5; 10 мг/кг) вызывал дозозависимую частичную генерализацию интероцептивных эффектов феназепама, что согласуется с ранее полученными результатами, свидетельствующими о высокой специфичности интероцептивных эффектов диалогеновых производных (феназепама и лоразепама) в ряду бензодиазепиновых анксиолитиков [5]. Частичную генерализацию интероцептивных эффектов феназепама наблюдали при его замене агонистом барбитуратного сайта (фенобарбитал) или агонистом нейростероидного участка (прегненолон) ГАМК<sub>A</sub> рецептора.

Таким образом, установлено, что новые производные пирроло[1,2-а][1,4]диазепаина, обнаруживающие в эксперименте противотревожное и антидепрессивное действие, не оказывают положительного модулирующего эффекта в отношении ГАМК<sub>A</sub> рецепторов. Вместе с тем известно, что селективный блокатор ГАМК<sub>A</sub> рецепторов бикикуллин (1 мг/кг) оказывает потенцирующее действие в отношении антидепрессивных эффектов ГМАЛ-24 в тесте вынужденного плавания в модификации Nomura на крысах [3]. В литературе представлены экспериментальные свидетельства того, что многие антидепрессантные препараты (миансерин, амоксафен и др.) и их метаболиты блокируют ингибирующее действие ГАМК на параметры связывания 35S-TBPS, селективно связывающегося с определенным “просудорожным” сайтом ГАМК<sub>A</sub> рецептора [12]. Молекулярные механизмы этого эффекта в настоящее время остаются невыясненными. Однако данный антагонизм с ГАМК авторы исследования рассматривают в качестве возможного субстрата просудорожного действия, достаточно часто встречающегося у антидепрессантов. С другой стороны, данный феномен рассматривают в качестве возможного контроля антидепрессантов в отношении избыточной ингибирующей функции ГАМК, что может лежать в основе собственно антидепрессантного действия [12].

При предварительном введении диазепама за 15 мин до инъекции коразола крысам, обученным различать коразол и физиологический раствор, интероцептивные эффекты последнего не обнаруживались. Доля

выборов рычага, ассоциированного с применением антагониста ГАМКА-рецепторов, составила в среднем по группе всего лишь  $24,3 \pm 1\%$  ( $p \leq 0,001$ , точный метод Фишера для выборочных долей вариант). Ни одно из тестируемых животных не выбирало рычаг, соотношенный с введением коразола. В то время как у 55 % крыс наблюдали условнорефлекторное поведение, адекватное инъекциям физиологического раствора, у 45 % животных регистрировали интермедиальный уровень воспроизведения интероцептивных эффектов коразола. Вместе с тем частота оперантных реакций у этих животных не нарушалась, что свидетельствует о том, что совместное введение положительного неселективного модулятора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов диазепама и антагониста ГАМК<sub>A</sub> рецепторов вызывает интероцептивное состояние организма, "приближающее" его к состоянию нормы. Эти результаты согласуются с многочисленными данными литературы о полном ингибировании интероцептивных эффектов коразола диазепамом [8].

При совместном применении ГМАЛ-24 (2,5,10 мг/кг) и ГМАЛ-27 (2,5,10 мг/кг) и коразола крысы осуществляли реакции, адекватные инъекциям коразола, что свидетельствует о неизменности интероцептивных эффектов тренировочного препарата (рис. 3). Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют, что использование коразола фармакологически моделирует ГАМК<sub>A</sub> рецепторно-опосредованную тревогу [8]. Так установлено, что интероцептивные эффекты коразола полностью ингибируют бенздиазепины (диазепам, феназепам, медазолам) и барбитураты (фенобарбитал) [8], а также агонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов метоксифлуран, используемый в клинике для ингаляционного наркоза [10]. Также известно, что баклофен, являясь агонистом ГАМК<sub>B</sub> рецепторов, оказывает минимальное влияние на интероцептивные эффекты коразола [7]. Таким образом, отсутствие способности изученных производных пирроло[1,2-а][1,4]диазепина ослаблять интероцептивные эффекты коразола в условиях оперантной модели лекарственной дифференцировки указывает на отсутствие участия ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в реализации анксиолитической и антидепрессивной активности этих соединений.

При использовании флуоксетина в тесте на антагонизм с интероцептивными свойствами коразола 40% тестируемых крыс отказались от выполнения теста. Доля выбора рычага, адекватного инъекциям коразола, в среднем по группе составила  $46 \pm 3\%$  ( $p \leq 0,001$ , по сравнению с коразолом). У 40 % животных регистрировали интермедиальный уровень воспроизведения интероцептивных эффектов коразола, 10 % выбирали рычаг, ассоциируемый с введением коразола, и 10 % — с введением физиологического раствора. Вместе с тем, частота оперантных реакций не отличалась от данного показателя на фоне применения коразола. У 80 % тестируемых животных совместное введение

флуоксетина и коразола вызывало клонические судороги.

Антагонисты 5HT<sub>3</sub> рецепторов способны частично подавлять дифференцировочные стимульные свойства коразола. Из литературы известно, что эти вещества ведут себя как частичные агонисты — они способны усиливать интероцептивные эффекты малых доз коразола, а при использовании более высоких доз коразола, напротив, ослаблять его эффекты [8]. Вместе с тем обнаружено, что антидепрессанты со свойствами антагонистов 5HT<sub>2</sub> рецепторов (миансерин, тразодон, амоксапин), не изменяют дифференцировочных стимульных свойств коразола [9]. Известно также, что буспирон, агонист 5HT<sub>1A</sub> рецепторов, не способен блокировать интероцептивные эффекты коразола [14]. Таким образом, нельзя исключить участие серотониновой системы в механизме действия ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27. Вместе с тем маловероятным представляется, что эти соединения обладают свойствами антагонистов 5HT<sub>3</sub> рецепторов.

Таким образом, на основании данных об отсутствии способности соединений ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27 ослаблять, даже частично, интероцептивные свойства коразола и отличие их генерализационного профиля от такового у положительных модуляторов ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в тесте на замещение интероцептивных эффектов феназепама, можно сделать заключение об отсутствии у изученных производных пирроло[1,2-а][1,4]диазепина свойств положительных модуляторов ГАМК<sub>A</sub> рецепторов. Участие серотониновой системы в реализации психотропных свойств новых производных пирроло[1,2-а][1,4]диазепина требует дальнейшего изучения.

## ВЫВОДЫ

1. ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, внутрибрюшинно) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, внутрибрюшинно) не обладают способностью ингибировать интероцептивные эффекты коразола (20 мг/кг, внутрибрюшинно).

2. У крыс, обученных лекарственной дифференцировке феназепама (1 мг/кг, внутрибрюшинно), ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, внутрибрюшинно) или ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, внутрибрюшинно) вызывает реакцию, адекватную применению физиологического раствора, что отличает эти соединения от положительных модуляторов бензодиазепинового, барбитуратного или нейростероидного сайтов ГАМК<sub>A</sub> рецепторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. С. Калинина, Т. А. Воронина, Е. В. Петрянина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 1(71), 3 – 7 (2008).
2. А. О. Королев и др., *Материалы IV съезда фармакологов*, Казань (2012).
3. В. И. Посева и др., *Материалы IV съезда фармакологов*, Казань (2012).
4. С. Б. Середин, Г. В. Мокров, Г. М. Молодавкин и др., Патент РФ 2472795 (2011).

5. N. A. Ator, H. R. Griffiths, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**(3), 1434 – 1446 (1999).
6. R. A. Glennon, R. Young, *Drug Discrimination: Applications to Medicinal Chemistry and Drug Studies*, Hoboken, NJ (2011).
7. S. Idemudia, H. Lal, *Drug Dev. Res.*, **1**(14), 85 – 90 (1988).
8. M. E. Jung, *Neurosci Biobehav Rev.*, **26**(4), 429 – 439 (2002).
9. P. Mason, J. Skinner, D. Luttinger, *Psychopharmacol.*, **92**(1), 30 – 34 (1987).
10. E. J. Moody, P. D. Suzdak, S. M. Paul, et al., *J. Neurochem.*, **51**(5), 1386 – 1393 (1988).
11. G. Sanacora, A. Saricicek, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **6**(2), 127 – 134 (2007).
12. R. F. Squires, E. Saederup, *Brain Res.*, **441**(1 – 2), 15 – 22 (1988).
13. I. Vollenweider, K. S. Smith, R. Keist, et al., *Behav. Brain Res.*, **217**(1), 77 – 80 (2011).
14. T. Wada, N. Fukuda, *Psychopharmacol. (Berl)*, **110**(3), 280 – 286 (1993).
15. R. Young, *Methods of Behavioural Analysis in Neuroscience*, CRC Press, Boca Raton (2009).

Поступила 08.05.14

## ROLE OF GABA-A RECEPTORS IN MECHANISM OF PSYCHOTROPIC ACTION OF PYRROLO[1,2-*a*][1,4]DIAZEPINES STUDIED USING DRUG DISCRIMINATION TECHNIQUE IN WISTAR RATS

A. O. Korolev, T. S. Kalinina, A. V. Volkova, G. V. Mokrov, N. V. Kudryashov, and T. A. Voronina

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya. 8, Moscow, 125315 Russia

The role of GABA-A receptors in psychotropic effects of pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine derivatives GMAL-24 and GMAL-27 has been studied on an operant method with liquid reinforcement of drug discrimination in male Wistar rats. It is established that, in substitution tests, GMAL-24 (2, 5, 10 mg/kg) and GMAL-27 (2, 5, 10 mg/kg) do not produce interoceptive effects of phenazepam (1 mg/kg) and fail to inhibit interoceptive effects of corasol (20 mg/kg). The obtained results indicate that pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine derivatives do not exhibit GABA-A receptor-positive modulator properties *in vivo*.

**Keywords:** gamma aminobutyric acid (GABA); drug discrimination; rat; operant behavior