

М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, Н. І. Волощук*, І. П. Валіводзь, І. В. Таран*

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, 65080 Одеса

*Національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018 Вінниця

АКТИВАЦІЯ ГАМКЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ ПРОПІЛОКСИПОХІДНИМ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ НА МОДЕЛЯХ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ ТА СУДОМ, ЩО ІНДУКОВАНІ КОРАЗОЛОМ

Мета роботи полягала у визначенні можливості 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (пропоксазепаму) впливати на процеси розвитку експериментального нейропатичного болю та судом, що викликані коразолом. На моделі перев'язки сідничного нерва у щурів для пропоксазепаму встановлений антиноцицептивний ефект, який (у дозі сполуки 0,5 мг/кг) був співставний з ефектом кеторолаку — $(+23,1 \pm 5,9) \%$ та $(+24,6 \pm 5,2) \%$, відповідно). Аналгетичний ефект пропоксазепаму в дозі 3 мг/кг на моделі відсмикування хвоста мишей від теплового випромінювання перевищував відповідний показник для кеторолаку $(+39,4 \%$ та $+28,1 \%$, відповідно, на 6 годину). Пропоксазепам проявляє високу захисну дію по відношенню до судом, що викликані коразолом — ED_{50} : $(2,24 \pm 0,93)$ мкмоль/кг; за показниками окремих компонентів епілептичного нападу пропоксазепам демонструє ефект, який може бути охарактеризований, як конкурентний.

Ключові слова: пропоксазепам, кеторолак, коразол, аналгетична дія, протисудомна дія.

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP — *International Association for the Study of Pain*) визначає нейропатичний біль (НБ) як біль, "викликаний первинним ураженням або дисфункцією нервової системи". Згідно з оцінками, на нього страждають мільйони людей, хоча нині точні цифри недоступні. Більшість поширених захворювань, травм або втручань спричиняють НБ внаслідок пошкодження соматосенсорних шляхів у периферичній або центральній нервовій системі. НБ відноситься до хронічного болю на відміну від гострого ноцицептивного. До основних факторів, що призводять до виникнення НБ, відносять цукровий діабет, гер-

петичну інфекцію, перенесений інсульт, розсіяний склероз, злоякісні новоутворення, ВІЛ-інфекцію, а також посттравматичні і післяопераційні ушкодження периферичної нервової системи [7]. Для фармакотерапії НБ використовують місцеві анестетики, опіюідні препарати, центральні міорелаксанти, антиаритмічні препарати, антидепресанти і антиконвульсанти. Серед нестероїдних протизапальних препаратів у деяких випадках використовують кеторолак. Однак часті побічні ефекти обмежують застосування цих засобів [2, 6]. Загалом, НБ порівняно з іншими типами болю найбільш важко піддається лікуванню. Це зумовлено тим, що

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України
Відділ фізико-хімічної фармакології

М. Я. Головенко — зав. відділом, акад. НАМН України

В. Б. Ларіонов — с.н.с., д.б.н. (lvb_78@ukr.net)

А. С. Редер — с.н.с., к.х.н.

І. П. Валіводзь — аспірант

Вінницький Національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Кафедра фармакології

Н. І. Волощук — зав. кафедрою, д.м.н., професор

І. В. Таран — доцент, к.м.н

© М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, Н. І. Волощук, І. П. Валіводзь, І. В. Таран, 2016.

головними механізмами нейропатичного болю є не процеси запалення, а нейрональні і рецепторні порушення, периферична і центральна сенситизація. Особливо успішними в лікуванні нейропатичного болю зарекомендували себе такі лікарські засоби як габапентин та прегабалін, які у своїй терапевтичній дії поєднують анагетичні та протисудомні властивості [8]. Отже, в системі створення інноваційних лікарських засобів, які спроможні гальмувати нейропатичний біль, логічним є пошук сполук з відповідною анагетичною та протисудомною дією. Претендентом на таку роль може бути 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропоксид-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (пропоксазепам, сполука 1). У відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту НАН України під керівництвом акад. НАН України С. А. Андронаті було синтезовано низку 3-заміщених похідних 1,4-бензодіазепіна. Їх фармакологічна дія виявилася дещо незвичайною. На відміну від більшості препаратів цього класу зазначені речовини проявили значну ноцицептивну активність [10, 4] із слабо вираженим транквілізуючим компонентом. Виходячи з того, що у фармакологічному спектрі бенздіазепінів також присутня протисудомна дія [9], яка реалізується через модуляцію афінитету відповідного рецептора до ГАМК, мета нашої роботи полягала у визначенні можливості сполуки впливати на процеси розвитку експериментального нейропатичного болю та судом, що викликані коразолом. Визначення взаємозв'язку між цими показниками дозволяють охарактеризувати деякі фармакологічні мішені, що задіяні у цих фізіологічних процесах та визначити нові потенційні терапевтичні агенти.

Матеріали та методи. Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар та білих безпородних мишах обох статей, яких утримували згідно міжнародних та національних біоетичних рекомендацій (Директива Європейського Союзу 2010/10/63 *EU* про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети) на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та їжі.

Оцінка антиноцицептивної дії досліджуваної сполуки на моделі нейропатичного болю проведена на 50 щурах-самцях лінії Вістар масою 270-310 г. Модель нейропатичного болю відтворювали шляхом перев'язки сідничного нерва на рівні верхньої третини стегна на рівні підколінної ямки, вище місця його трифуркації на *n. tibialis*, *n. peroneus* та *n. suralis* [3]. Розвиток патологічного процесу тривав 14 днів. Ступінь гіпералгезії визначали за до-

помогою долориметра (*Dolorimeter Baseline*, США) визначенням порогу больової чутливості (ПБЧ) — мінімального тиску на нижню поверхню стопи щура (г/мм²), що викликав больову реакцію (вокалізацію та/або відсмикування лапки). Кожній тварині проводили 5 проб, за порогове значення приймали таку силу тиску, яка викликала відповідь принаймні в одній спробі. Порівнювали ПБЧ на неушкодженій та ушкодженій кінцівках на 14 день після перев'язки (патологія без лікування), а також на ушкодженій кінцівці через 2 години (пік дії) після введення препаратів. Референтний препарат (кеторолак) вводили внутрішньощунково в дозах 0,5 та 3 мг/кг одноразово, досліджувану сполуку (пропоксазепам) вводили у аналогічних дозах внутрішньощунково та внутрішньоочеревинно для визначення можливих розбіжностей у величині її ефекту при даних шляхах введення.

Тест відсмикування хвоста від теплового випромінювання (tail-flick) базується на спинальному флексорному рефлексі у відповідь на прогресивне збільшення впливу теплового випромінювання на поверхню шкіри. Больове подразнення наносили локально на ділянку в середній третині хвоста щурів ($n = 10$) шляхом впливу теплового випромінювання (галогенова лампа потужністю 75 Вт). Реєстрували латентний період реакції відсмикування хвоста (час позбавлення від больового подразника) який становив 2-10 с (з модою у межах 2-4 с). Подовження часу реакції інтерпретували, як знеболюючу дію (час експозиції тривав не більше ніж 10-20 с, щоб уникнути пошкодження тканин). Критерієм анагетичного ефекту було вірогідне збільшення латентного періоду реакції після введення речовини [3]. Отримані результати змін латентного періоду реакції після введення препаратів порівнювали з відповідними змінами в контрольній групі, визначаючи вірогідність різниці методами параметричної та непараметричної статистики.

Протисудомна дія пропоксазепаму була оцінена у дослідах на мишах за величиною захисного ефекту (кількість тварин, що виживають), який реєстрували протягом 2 годин після підшкірного введення судомного агента (коразол, 120 мг/кг). Протягом спостереження визначали час початку міоклонічного тремору, генералізованих нападів у формі тонічної екстензії, кількість зазначених типів судом, та час загибелі тварини (загальний час виживання після введення судомного агента). Оцінка летального ефекту проводилась у альтернативній формі (наявність або відсутність ефекту). Кількісним критерієм захисної дії сполуки була величина ED_{50} , при якій вірогідність прояву захисної дії у 50 % тварин є найбільшою. Захисний ефект сполуки оцінювали за кількістю тварин, що

вижили у кожній окремій групі. Розрахунок величини ED_{50} здійснювали із використанням скорегованих показників вірогідності розвитку ефекту за методом Кербера [1, 5] та пробіт-методом.

Результати та їх обговорення. Перев'язка сидничного нерва у тварин викликала розвиток нейропатичного болювого синдрому, який проявлявся у поведінкових реакціях шура та зниженні ПБЧ у середньому на 44-48 % (табл. 1). За цих умов пропексазепам проявляв виразну дозозалежну анагезуючу дію, про що свідчить зростання ПБЧ через 2 год після його внутрішньошлункового введення. В дозі 0,5 мг/кг, яка складала ED_{50} (за попередніми дослідженнями), антиноціцептивний ефект пропексазепаму становив в середньому +23,1 % відносно неушкодженої кінцівки. За цією активністю досліджувана сполука практично не відрізнялася від ефекту кеторолаку (+24,6%) (табл. 1).

Підвищення дози пропексазепаму до 3 мг/кг супроводжувалось значним збільшенням величини антиноціцептивної активності: зростання ПБЧ через 2 год становило +82,5 %, що було більшим, ніж аналогічний показник для кеторолаку в такій же дозі (+70,1 %).

На моделі термічного подразнення при визначенні ступеня підвищення ПБЧ відносно вихідного рівня (%) сполука 1 в дозі 0,5 мг/кг виявляла анагезуючу дію як при внутрішньому (внутрішньошлунковому), так й при парентеральному (внутрішньоочеревинному) введеннях із більш вираженою інтенсивністю при останньому (табл. 2).

За обох шляхів введення найбільш виразний ефект реєструвався на 2-й годині після введення та тривав протягом ще 2 годин, однак при внутрішньоочеревинному введенні на 6-й годині ще зберігався на достатньо високому рівні, тоді як при внутрішньошлунковому введенні спостерігалось його

Таблиця 1

Зміни порога болювої чутливості у щурів після внутрішньошлункового введення сполуки 1 та кеторолаку на моделі нейропатичного болю ($M \pm m$)

| Група | ПБЧ до введення сполук | | | ПБЧ через 2 год після введення сполук | |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| | Здорова кінцівка, g/mm^2 | Ушкоджена кінцівка, g/mm^2 | Зміни ПБЧ відносно здорової кінцівки, % | Ушкоджена кінцівка, g/mm^2 | Зміни ПБЧ відносно ушкодженої кінцівки до введення сполук, % |
| Контроль | 392,4 ± 24,0 | 390,7 ± 22,4 | -0,3 ± 0,7 | 392,1 ± 20,5 | +0,6 ± 0,8 |
| Пропексазепам 0,5 мг/кг | 434,3 ± 13,4 | 223,5 ± 20,1 | (-48,4 ± 4,6)** | 269,3 ± 19,4 | +23,1 ± 5,9 |
| Кеторолак 0,5 мг/кг | 550,0 ± 19,0 | 287,9 ± 19,9 | (-47,3 ± 3,9)** | 355,0 ± 19,5 | (+24,6 ± 5,2)* |
| Пропексазепам 3 мг/кг | 523,6 ± 28,1 | 295,7 ± 29,9 | (-44,3 ± 2,9)** | 532,8 ± 47,1 | (+82,5 ± 6,1)** |
| Кеторолак 3 мг/кг | 547,1 ± 15,1 | 296,4 ± 19,6 | (-45,7 ± 3,5)* | 501,4 ± 34,9 | (+70,1 ± 6,2)** |

Примітки: у кожній групі по 10 тварин, контроль — фальшивооперовані тварини, які отримувала еквіоб'ємну кількість розчинника (твін, дист. вода, рН-коректор); * — $P \leq 0,05$, ** — $P \leq 0,01$.

Таблиця 2

Ступінь підвищення порогу чутливості до болю у щурів після перорального та внутрішньоочеревинного введення сполуки 1 та кеторолаку на моделі термічного подразнення, % ($M \pm m$).

| Сполука | 1 година | 2 години | 4 години | 6 годин |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Пероральне введення | | | | |
| Контроль | +0,5 ± 0,2 | +0,7 ± 0,3 | +0,3 ± 0,1 | +0,4 ± 0,2 |
| Пропексазепам 0,5 мг/кг | (+13,2 ± 2,7)** | (+22,4 ± 3,7)** | (+21,7 ± 5,7)** | +8,8 ± 3,9 |
| 3 мг/кг | (+60,7 ± 11,4)** | (+83,3 ± 22,3)** | (+65,2 ± 17,3)** | (+39,4 ± 7,7)** |
| Кеторолак 0,5 мг/кг | (+7,5 ± 2,9)* | (+14,6 ± 4,3)** | (+28,6 ± 4,9)** | (+12,1 ± 3,5)* |
| 3 мг/кг | (+43,4 ± 7,9)** | (+75,7 ± 19,7)** | (+65,7 ± 25,6)* | (+28,1 ± 11,4)* |
| Внутрішньоочеревинне введення | | | | |
| Контроль | +0,2 ± 0,1 | +0,5 ± 0,1 | +0,3 ± 0,1 | +0,7 ± 0,3 |
| Пропексазепам, 0,5 мг/кг | (+27,4 ± 5,4)** | (+38,4 ± 4,7)** | (+42,3 ± 6,4)** | (+34,9 ± 12,4)* |

Примітки: у кожній групі по 10 тварин, контроль — фальшивооперовані тварини, які отримувала еквіоб'ємну кількість розчинника (твін, дист. вода, рН-коректор), * — $P \leq 0,05$, ** — $P \leq 0,01$ порівняно з контрольною групою

істотне зменшення. Отримані дані належали до попередніх досліджень з визначення дозозалежності ефектів пропоксазепаму та дозволили заключити, що більш високий ефект після внутрішньоочеревинного введення зумовлений повнотою надходження сполуки до внутрішнього середовища, оскільки при цьому біодоступність наближається до 100 %.

Кеторолак при пероральному введенні в однаковій дозі (0,5 мг/кг) за ступенем знеболюючої дії був близький по дії пропоксазепаму на 4- і 6-й годині.

При введенні пропоксазепаму та кеторолаку в дозах 3 мг/кг перорально (яка становить ED₅₀ за даними літератури для кеторолаку), ступінь анагетичного ефекту досліджуваної сполуки перевершував показники контрольного препарату як по силі, так і по тривалості дії.

Анагетична дія пропоксазепаму за співставленням з кеторолаком (у аналогічних дозах) виявляється більшою (табл. 1, 2), що пов'язане, перш за все, з різним механізмом дії сполук. Так, кеторолак реалізує свою дію через гальмування біосинтезу простагландинів, тоді як для досліджуваної сполуки більш ймовірним є центральний механізм контролю больового відчуття через ГАМК-ергічну систему. Це визначило подальше вивчення здатності пропоксазепаму активувати ГАМК-ергічну систему на моделі викликаних коразолом судомних нападів.

При визначенні протисудомної дії пропоксазепаму на моделі антагонізму з коразолом, який є непрямим антагоністом ГАМК_A-бенздіазепінового комплексу, оцінювали протективну дію (блокада розвитку клоніко-тонічних судом, тонічної екстензії, кількості судомних нападів та загибелі експериментальних тварин) сполуки, що вивчається, при введенні судомного агента у дозі, що викликає ефект у 95 % тварин (120 мг/кг). Протисудомна дія досліджуваної сполуки була оцінена по величині захисного ефекту (кількість тварин, що виживають), який реєстрували протягом

2 годин після підшкірного введення судомного агента. Протягом спостереження визначали час початку міоклонічного тремору, генералізованих нападів у формі тонічної екстензії, кількість вказаних типів судом, та час загибелі тварини (загальний час виживання після введення судомного агента).

Загалом, залежність протисудомного ефекту пропоксазепаму по антагонізму з коразолом (первинні експериментальні дані) має гіперболічний характер (рис. 1) з коливанням ефекту, що зумовлені статистичним характером процесу. Корегування цих даних за методом Баренса та представлення у напівлогарифмічних координатах приводить залежність до класичного S-подібного вигляду (див. рис. 1), який може бути обчислений методом Кербера та пробіт-аналізом (табл. 3).

Також пробіт-методом було розраховано нахил

$$s \left(s = \frac{ED_{84}/ED_{50} + ED_{50}/ED_{16}}{2} \right),$$

значення якого є необхідним як для оцінки коефіцієнта кумуляції, так й для порівняльної характеристики протисудомної дії пропоксазепаму відносно різних судомних агентів. Величина $s = 0,821$ вказує на високий рівень пропорційності між введеною дозою сполуки та зміною протисудомного ефекту у межах ED₅₀, що може бути зумовлене концентраційною залежністю конкурентного антагонізму між пропоксазепамом та коразолом у зазначеному інтервалі доз в умовах *in vivo*.

Також були зареєстровані окремі компоненти судомних нападів, викликаних коразолом, що відповідають різному ступеню генералізації збудження головного мозку (за рахунок пригнічення гальмівних ефектів ГАМК_A-ергічної системи) — міоклонічний тремор (посмикування головою, кінцівками або тілом) та клонічні судоми у вигляді попереминого тремтіння великої амплітуди, напади тонічних судом (раптові напруження та корот-

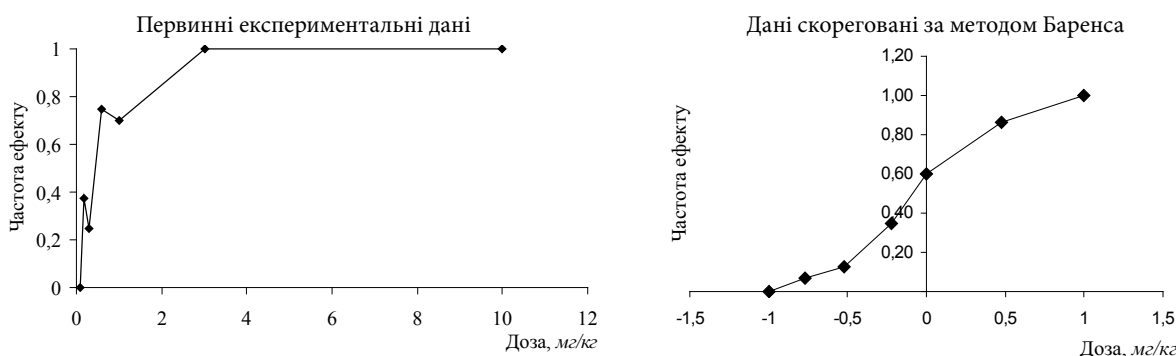


Рис. 1. Форма кривої "доза-ефект" первинних експериментальних даних та скорегованих за методом Баренса у напівлогарифмічних координатах.

Таблиця 3

| Показники захисної дії внутрішньоочеревинного введення пропоксазепаму по антагонізмі з коразолом (120 мг/кг) | | | | | |
|--|-------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Доза, мг/кг | LogD | Скорегована частота ефекту | ЕД ₅₀ (M ± m) | | Нахил кривої «доза-ефект», s |
| | | | Метод Кербера | Пробіт-метод | |
| 10 | 1 | 1,00 | | | |
| 3,0 | 0,48 | 0,86 | | | |
| 1,0 | 0 | 0,60 | | | |
| 0,6 | -0,22 | 0,35 | 0,9 ± 0,04 мг/кг | 0,92 ± 0,38 мг/кг | 0,821 |
| 0,3 | -0,52 | 0,13 | 2,21 ± 0,09 мкмоль/кг | 2,24 ± 0,93 мкмоль/кг | |
| 0,17 | -0,77 | 0,07 | | | |
| 0,1 | -1 | 0,00 | | | |

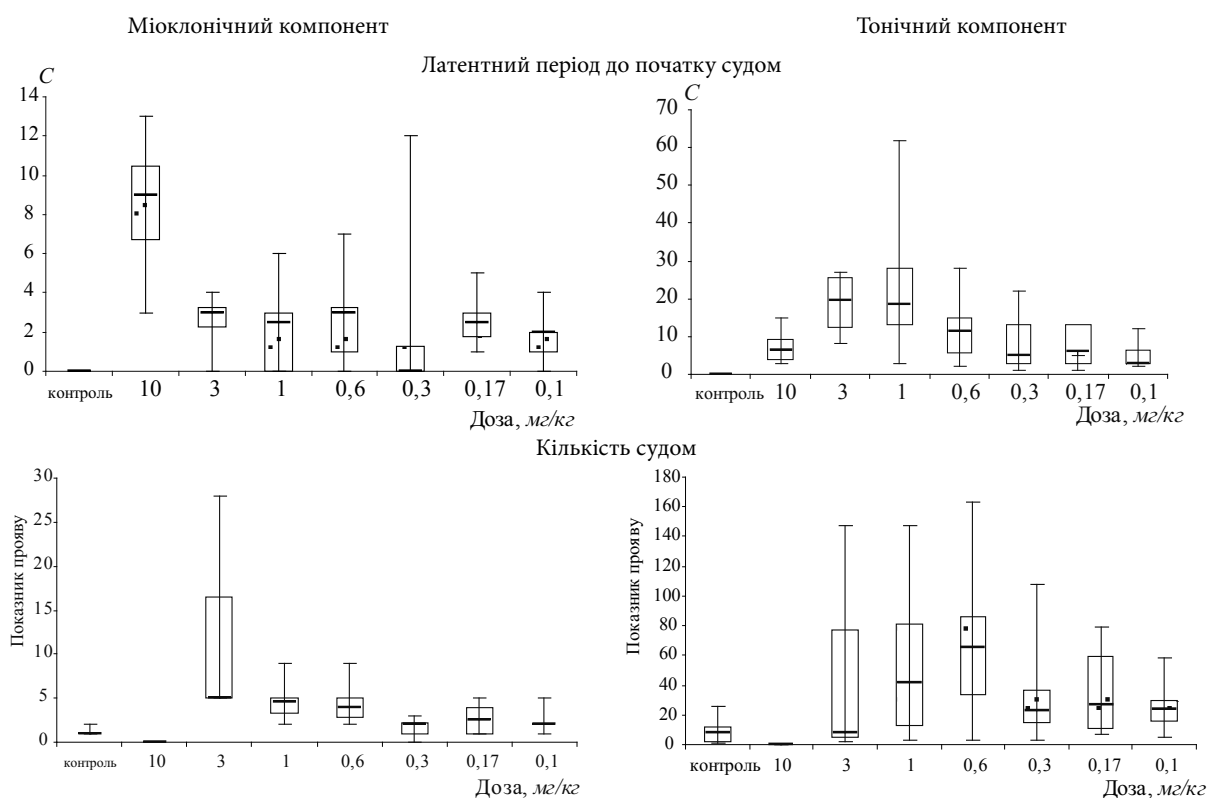


Рис. 2. Латентні періоди до початку міоклонічних судом, тонічних судом та їх кількості у мишей після введення коразолу на фоні внутрішньоочеревинного введення різних доз пропоксазепаму (мінімальне значення — перший квартиль — медіана — третій квартиль — максимальне значення).

кі рухи тіла, викликані одночасним скороченням м'язів флексорів та екстензорів вимушені пози тіла, епілептичні напади тощо), час, коли починався окремий з компонентів, та час, коли відбулась загибель тварин (відображує власне розповсюдження процесів збудження по корі головного мозку, яке не обмежується рефлекторною дією автономної системи дихального центру та призводить до паралічу (скорочення) дихальної скелетної мускулатури та механічної асфіксії) (рис. 2).

У контрольній групі тварин, яким вводили лише коразол, відзначається відсутність показників міоклонічного компонента збудження (латентний час та кількість судом), що пов'язане з високою

швидкістю абсорбції коразолу з місця введення та досягнення у головному мозку концентрації, яка призводить до блокування гальмівних процесів у ГАМК-ергічній системі. Введення високих доз пропоксазепаму блокує генералізацію процесів збудження до виникнення тонічних судом (10 мг/кг), проте при дозі 3 мг/кг хоча й реєструється захисний ефект у експериментальній групі, кількість тонічних судом (медіанна величина) є близькою до показника контрольної групи (див. рис. 2). Зменшення дози пропоксазепаму, разом зі зменшенням захисного ефекту у відповідній групі тварин (до 70 %, див. рис. 2), характеризується більш рівномірним розподілом окремих даних навколо центральної ве-

личини за показником кількості міоклонічних судом. Оскільки використана модель оцінки захисного ефекту ϵ за механізмом дії конкурентною взаємодією «агоніст-антагоніст» на молекулярному рівні, протисудомна дія є інтегральною характеристикою процесів окупації рецептора молекулами агоніста та антагоніста з відповідним часом існування рецептор-лігандного комплексу. Це, в свою чергу, зумовлює вірогідність або розвиток гальмівного ефекту (зв'язування агоніста бенздіазепінового рецептора, що алостерічно модулює дію ГАМК), або його блокування (зв'язування антагоніста ГАМК_A-рецепторного комплексу). У дозах 1 та 0,6 мг/кг, що близькі до визначеної середньої ефективної дози ED_{50} , розподіл експериментальних даних має близький до нормального профіль (близькі показники медіани та середнього, показник асиметрії у межах 0-0,8) із «загостренням» (групуванням величин навколо центрального показника, характеристика ексцесу більша 1,0).

У цілому, за показниками окремих компонентів епілептичного нападу на моделі антагонізму з коразолом пропоксазепам демонструє ефект, який більшою мірою може бути охарактеризований, як конкурентний (див. рис. 2). Це виражається у малому розкиді даних для переважної кількості

показників у групах тварин та більш рівномірному їх розподілі при дозах, що близькі до середньої ефективної дози.

Отже, отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення пропоксазепаму як ефективного анальгетика.

Висновки

1. На моделі перев'язки сідничного нерва для пропілоксилохідного 1,4-бенздіазепіну (пропоксазепам) встановлений антиноцицептивний ефект, який (у дозі сполуки 0,5 мг/кг) був спів ставний з ефектом кеторолаку — $(+23,1 \pm 5,9) \%$ та $(+24,6 \pm 5,2) \%$, відповідно.

2. Анальгетичний ефект пропоксазепаму в дозі 3 мг/кг на моделі відсмикування хвоста від теплового випромінювання перевищував відповідний показник для кеторолаку $(+39,4 \%$ та $+28,1 \%$, відповідно, на 6 годину).

3. Пропоксазепам проявляє високу захисну дію по відношенню до судом, що викликані коразолом — $ED_{50} = (2,24 \pm 0,93)$ мкмоль/кг; за показниками окремих компонентів епілептичного нападу пропоксазепам демонструє ефект, який може бути охарактеризований, як конкурентний.

Список використаної літератури

1. Ван-дер-Варден Б. Математическая статистика.– М.: Изд-во иностр. лит., 1960.– 93 с.
2. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль.– М.: Боргес, 2007.– 198 с.
3. Миронов А. Н. Бунятыян Н. Д., Васильев А. Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.– М.: Гриф и К, 2012.– 944 с.
4. Павловський В. І., Кабанова Т. А., Халімова О. І. та ін. Анальгетичні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3н-1,4-бенздіазепін-2-онів //Досягнення біології і медицини.– 2015.– № 1.– С. 38-41.
5. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975.– 297 с.
6. Attal N., Crucci G., Naanpra M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain //Eur. J. Neurol.– 2006.– 13.– P. 1153-1169.
7. Campbell J., Meyer R. Mechanisms of neuropathic pain // Neuron.– 2006.– 5.– P. 77-92.
8. Fehrenbacher J. C., Taylor C. P., Vasko M. R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C // Pain.–2003.– 105.– P. 133-141.
9. Mandema J. W., Sansom L. N., Dios-Vièitez M. C. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity // J. Pharmacol. Exp. Therap.– 1991.– 257.– P. 472-478.
10. Pavlovsky V. I., Tsybalyuk O. V., Martynyuk V. S. et al. Analgesic effects of 3-substituted derivatives of 1,4-benzodiazepines and their possible mechanisms // Neurophysiol.– 2013.– 45, № 5/6.– P. 427-432.

Одержано 27.11.2016

АКТИВАЦИЯ ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРОПИЛОКСИПРОИЗВОДНЫМ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНА НА МОДЕЛЯХ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ И СУДОРОГ, ИНДУЦИРОВАННЫХ КОРАЗОЛОМ

Н. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер, Н. И. Волощук*, И. П. Валиводзь, И. В. Таран*

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, 65080 Одесса

*Национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, 21018 Винница

Цель работы состояла в определении возможности 7-бром-5-(о-хлорфенил)-3-пропокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (пропоксазепам) влиять на процессы развития экспериментальной боли и судорог, вызванных коразолом. На модели перевязки седалищного нерва у крыс для пропоксазепам установлен антиноцицептивный эффект, который (в дозе соединения 0,5 мг/кг) был сопоставим с эффектом кеторолака — $(+23,1 \pm 5,9) \%$ и $(+24,6 \pm 5,2) \%$, соответственно. Анальгетический эффект пропоксазепам в дозе 3 мг/кг на модели отдергивания хвоста от теплового излучения у мышей превышал соответствующий показатель для кеторолака ($+39,4 \%$ и $+28,1 \%$, соответственно, к 6-у часу после введения). Пропоксазепам проявляет высокое защитное действие по отношению к судорогам, вызванным коразолом — ED_{50} : $(2,24 \pm 0,93)$ мкмоль/кг; по показателям отдельных компонентов эпилептического припадка пропоксазепам демонстрирует эффект, который может быть охарактеризован, как конкурентный.

GABAERGIC SYSTEM ACTIVATION BY PROPYLOXYDERIVATIVE OF 1,4-BENZODIAZEPINE IN MODELS OF NEUROPATHIC PAIN AND CORAZOL-INDUCED SEIZURES

N. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Reder, N. I. Voloshchuk*, I. P. Valivodz, I. V. Taran*

A. V. Bogatskiy Physical-Chemical Institute of NAS Ukraine, 65080 Odessa

*N. I. Pirogov National Medical University Ministry of Health Ukraine, 21018 Vinnitsa

The aim of the work was determination of 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (propoxazepam) possible influence on processes of experimental pain and corazol-induced seizures development. In the model of sciatic nerve ligation in rats propoxazepam (at dose 0.5 mg/kg) antinociceptive effect equal to ketorolac — $(+23,1 \pm 5,9) \%$ and $(+24,6 \pm 5,2) \%$, respectively) was determined. The propoxazepam analgesic effect (at dose 3 mg/kg) on the tail-flick model from thermal radiation was higher than the corresponding ketorolac value (39.4% and 28.1%, respectively, at 6 hours). Propoxazepam exhibits a high protective effect against corazol-induced seizures in mice — ED_{50} : $(2,24 \pm 0,93)$ mmol/kg; different epileptic componets values show that propoxazepam's effect can be characterized as competitive in this model.