
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 2(53)/2017

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Вринчану Н. О.* Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина II) 3
- Соловьев А. И.* Миогенная автоматия и базальный тонус сосудов (клеточные осцилляторы как фармакологические мишени в терапии сосудистых заболеваний) 18

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Ларіонов В. Б., Редер А. С., Головенко М. Я., Валіводзь І. П.* Протиепілептична дія пропексазепаму при використанні моделі максимального електрошоку 47

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Зупанець І. А., Шебеко С. К., Отришко І. А.* Вивчення впливу препарату «Капікор» на перебіг ендотеліальної дисфункції в щурів з церебральною ішемією 54
- Калько К. О., Дроговоз С. М.* Циркадіанна залежність гепатопротекторної активності Антралю на моделі гострого парацетамолового гепатиту в щурів 62
- Мархонь Н. О., Жилюк В. І., Левих А. Е., Мамчур В. Й.* Особливості змін ліпідограми крові щурів за метаболічного синдрому та фармакотерапії екстрактом плодів горобини звичайної та ресвератролом 69
- Хромов О. С., Гула Н. С., Добреля Н. В., Соловйов А. І.* Вплив цукрового діабету на розвиток гіпоксичної легеневої вазоконстрикції 76

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- Крайдашенко О. В., Бєленічев І. Ф., Стець Р. В., Косогор Ю. А., Каптур Л. М., Аніщенко М. А.* Правове забезпечення фармаконагляду в Україні та шляхи його вдосконалення 86
-

*Мамчур В. И., Налетов С. В., Носивец Д. С., Гурьянов В. Г.,
Паламарчук В. И., Оголь А. Ж.* Безопасность симптоматического лечения
пациентов с болевым синдромом различного генеза комбинированным
болеутоляющим средством «Фаниган»..... 92

Машейко А. М., Макаренко О. В., Маврутенков В. В. Експертна оцінка
системної антибактеріальної хіміотерапії гострого стрептококового
тонзилофарингіту в дітей..... 99

ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ, ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

Кривов'яз О. В., Макаренко О. В. Аналіз доступності лікарських засобів
для лікування первинної відкритокутової глаукоми 107

CONTENT..... 112

В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, М. Я. Головенко, І. П. Валіводзь

Протиепілептична дія пропоксазепаму при використанні моделі максимального електрошоку

Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського
Національної академії наук України, м. Одеса

Ключові слова: максимальний електрошок, пропоксазепам, протиепілептична дія

Епілепсія – одне з поширених захворювань центральної нервової системи (ЦНС). Вона становить значну медичну та соціально-економічну проблему й за відсутності адекватного лікування набуває хронічного перебігу; часто виникають рецидиви, що позначається на перебігу одужання [1]. Незважаючи на досягнення останніх років у фармакотерапії багатьох захворювань ЦНС, суттєвого прогресу в лікуванні судомної патології досягти не вдалося. Кожна клінічна форма захворювання характеризується певними механізмами розвитку, що зумовлює необхідність індивідуального підбору фармакотерапії для пацієнтів. При цьому значний арсенал препаратів для лікування епілепсії має різну специфічну активність і викликає низку побічних реакцій, які мають місце більш ніж у третині випадків. Дану проблему доповнює наявність фармакорезистентності до існуючих антиконвульсивних засобів, яка зустрічається в значній частині пацієнтів [2]. Отже, існує нагальна необхідність створення й вивчення нових потенційних протиепілептичних засобів, які будуть мати високу ефективність та безпечність. За цих умов перспективними є похідні 1,4-бенздіазепіну, серед яких діазепам, клоназепам, нітразепам та інші, що вже використовуються для лікування деяких форм епілепсії [3].

У Фізико-хімічному інституті НАН України синтезовано низку 3-заміщених 1,4-бензодіазепінів і досліджено залежність «структура – активність». На відміну від більшості препаратів цього класу, яким притаманна анксиолітична, снодійна, міорелаксуюча та протисудом-

на дії, зазначені речовини на моделях ноцицептивного та нейропатичного болю проявили значну анальгезуючу активність. Одна з них, що отримала назву пропоксазепам – 7-бром-5 (о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, розглядається як перспективний лікарський засіб і проходить необхідні доклінічні випробування [4–6]. Подібно до габапентину й прегабаліну, відомих препаратів, що використовуються в широкій медичній практиці при лікуванні епілепсії та нейропатичного болю [7], пропоксазепам також має й протисудомну дію, що до певної міри пояснює знеболюючий компонент фармакологічного спектра.

Мета дослідження – оцінка протиепілептичної дії пропоксазепаму на експериментальній моделі максимального електрошоку (МЕШ).

Матеріали та методи. Досліди проводили на білих безпорідних мишах обох статей, яких утримували згідно з міжнародними та національними рекомендаціями з біоетики (Директива Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ 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 за природного світлового циклу з вільним доступом до води та їжі.

Досліджувану сполуку вводили внутрішньоочеревинно, що запобігає впливу величини біодоступності, тривалості всмоктування, можливого ефекту первинного проходження через печінку та інших факторів на досягнення максимальної концентрації сполуки у внутрішньому середовищі організму. Тварини контрольної групи отримували аналогічний об'єм ізотонічного розчину

натрію хлориду. МЕШ, що моделює тоніко-клонічні судом людини (grand mal), викликали за допомогою корнеальних електродів, використовуючи надпорогове подразнення перемінним струмом (50 Гц, 50 мА), тривалістю 0,2 с [8–10], що викликало тонічні, клонічні та тоніко-екстензорні судомні напади. Зазвичай у разі оцінки протисудомної дії сполуки визначають два показники – кількість тварин у групі, в яких спостерігався розвиток тоніко-екстензорної фази, та кількість тварин з летальним ефектом.

Кількісним критерієм захисної дії сполуки була величина ED_{50} , при якій вірогідність прояву захисної дії в 50 % тварин є найбільшою. Захисний ефект сполуки оцінювали за первинними показниками тварин, що вижили в кожній окремій групі. Розрахунок величини ED_{50} здійснювали з використанням скоригованих показників вірогідності розвитку ефекту пробіт-методом [11, 12]. Розрахунок нахилу кривої «доза-ефект» проводили за формулою

$$s = \left(\frac{ED_{82}}{ED_{50}} + \frac{ED_{50}}{ED_{18}} \right) 0.5$$

де ED_{18} , ED_{50} та ED_{82} – розраховані дози, що відповідають розвитку ефекту в 18, 50 або 82 % тварин (дози в межах $\pm \sigma$).

Форма кривої «доза-ефект» для показника захисної дії наближається до симетричної, тому розраховані дані ED_{50} надано у вигляді «середнє \pm стандартне відхилення». Для показників окремих станів судомного нападу симетричний характер кривих не зберігався, внаслідок чого їх наведено у вигляді «медіана (перший, третій квартиль)».

Результати та їх обговорення. Вибір експериментальної фармакологічної моделі залежить від цілей програми дослідження, яка передбачає скринінг сполук або/та феноменологічний опис (аналіз потенційно значущих змін), а також визначення основних механізмів епілепсії.

Тест «МЕШ» в експериментальній фармакології є визнаним еквівалентом тоніко-клонічних судом людини (grand mal) та парціальних пароксизмів. Його було запропоновано понад 60 років тому [13], і він все ще є одним з найважливі-

ших методів скринінгу потенційних протиепілептичних засобів. Незважаючи на індивідуальні відмінності експериментальних тварин щодо судомної чутливості, тест «МЕШ» дає можливість визначити вплив сполуки на поріг перебігу процесу в конкретній тварини або групи тварин. Це робить зазначений метод більш чутливим і прийнятним для тестування протисудомної активності ГАМК-стимулюючих антиконвульсантів. Зазначена модель дає змогу не тільки визначити ефективність сполуки, але й охарактеризувати деякі механізми її дії.

Незважаючи на комплексний характер впливу електроструму на діяльність мозку, провідними є окремі фази порушення функціонування, що призводять до розвитку епілептичного нападу, і це, перш за все, стосується виникнення генералізованої деполаризації нейронів з одночасною дефункціоналізацією структур мозку. Цей стан відповідає першій фазі, при якій спостерігаються тонічні скорочення кінцівок. Фаза клонічних скорочень кінцівок відповідає утворенню короткочасних осцилюючих осередків збудження на тлі затухання попередньої електростимуляції з одного боку та блокування гальмівних систем ЦНС з іншого. За умов відсутності контролю збуджувальних процесів мозку гальмівними системами (головним чином ГАМК-ергічною) або її гіперактивації в патогенезі розвитку судом здебільшого за рахунок глутаматних рецепторів (NMDA-, та AMPA-типу) відбувається синхронізація декількох пароксизмальних осередків з утворенням потужного епілептогенного комплексу, а також генералізація збудження та скорочення скелетних м'язів, що зовнішньо реєструється як фаза тонічної екстензії. За умов присутності в мозку сполуки, що має депримуєчу дію, гальмівні системи знаходяться в гіперполяризованому стані, сталість якого залежить від таких чинників, як афінітет сполуки до цих рецепторів, величина внутрішньої активності та концентрація сполуки в мозковій тканині. Сполуки з потужною протиепілептичною дією більш ефективно повертають гальмівну

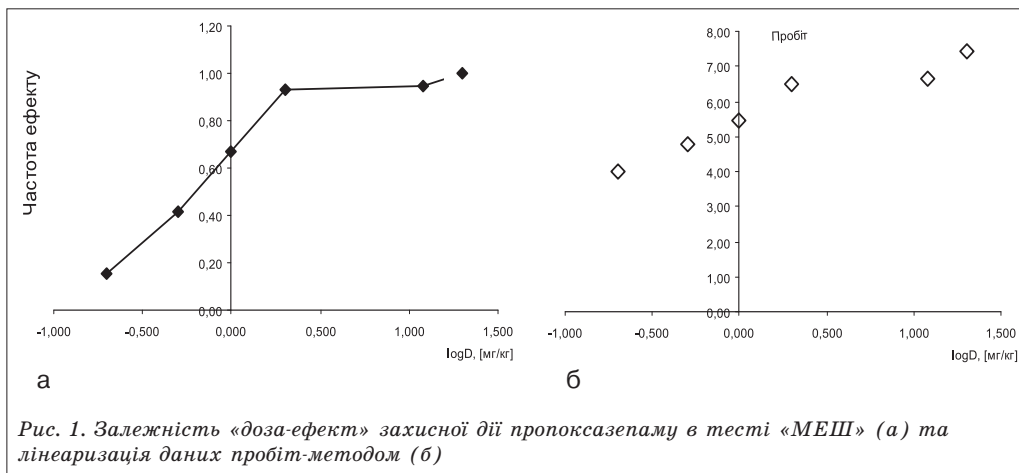


Рис. 1. Залежність «доза-ефект» захисної дії пропоксазепаму в тесті «МЕШ» (а) та лінеаризація даних пробіт-методом (б)

систему до фізіологічного стану, що блокує розвиток пароксизмальної активності в подальших фазах судомного нападу, викликаного МЕШ.

З огляду на наведений характер патогенезу судом при МЕШ доцільним є також фіксування часу перебігу кожної з фаз, оскільки цей показник є загальною характеристикою зміни процесів за цей період. Окрім того, після відновлення нативного стану ЦНС тварини знаходяться в стані певного ступору – рефрактерного періоду, протягом якого відновлюються поведінкові рефлекси. Тривалість цього періоду є характеристикою швидкості повернення стану ЦНС до фізіологічного.

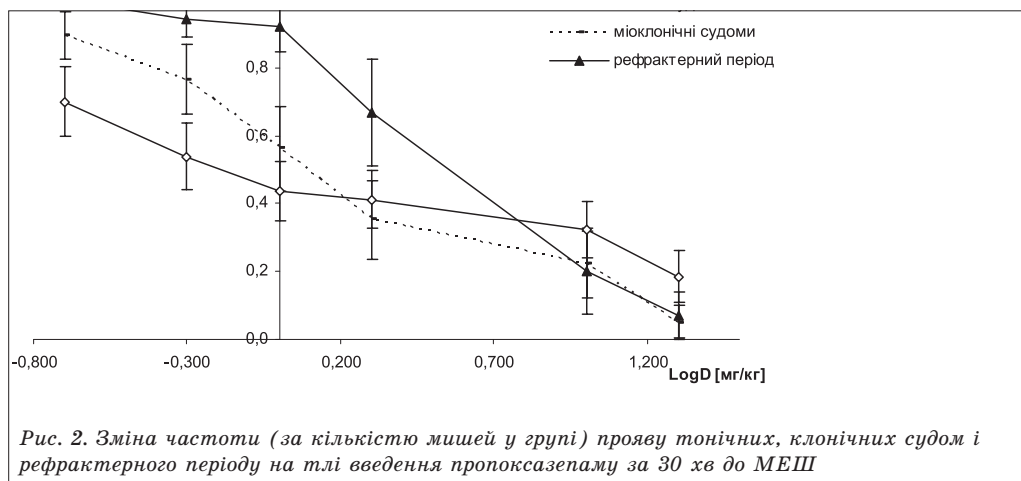
У контрольних умовах електростимуляція не викликала тоніко-клонічні судоми, а структура епілептичного нападу була представлена лише тонічним компонентом, асоційованим з незворотними процесами розповсюдження збудження, що й обумовлювало високий рівень летальності у контрольній групі (100 %, n = 6). Середня тривалість тонічного компонента у тварин склала (14,9 ± 2,6) с, і цей показник не мінявся внаслідок впливу різних доз пропоксазепаму.

Попереднє введення мишам у зростаючих дозах (0,2–20,0 мг/кг) пропоксазепаму, у якого в попередніх дослідках [5] виявлено здатність блокувати судоми, викликані коразолом, призводить до підвищення захисної дії в тесті «МЕШ» (рис. 1, а), з досягненням максимального захисного ефекту (100 %) у дозі 20,0 мг/кг. Привертає увагу те, що

залежність «доза-ефект» у цьому тесті не відповідає формі нормального розподілу в інтервалі використаних доз. Так, дози, що знаходяться в межах 10–90 % захисного ефекту, викликають майже лінійну залежність, тоді як частина кривої в межах максимальних частот захисної дії має більш спадистий нахил. Така двофазність є більш помітною при лінеаризації даних пробіт-аналізом (рис. 1, б), внаслідок чого використання цієї групи даних у загальному розрахунку величини ED_{50} не є обґрунтованим.

Спостерігаються також зміни прояву окремих станів судомного нападу, зокрема, дозозалежне зменшення частоти виникнення тонічних та клоніко-тонічних судом у тварин (рис. 2) зі зниженням до ~ 10 % від загальної кількості тварин. Разом з тим, відмічається також зменшення частоти прояву рефрактерної фази (рис. 2), що свідчить про переважну активацію гальмівних систем ЦНС у період до застосування МЕШ.

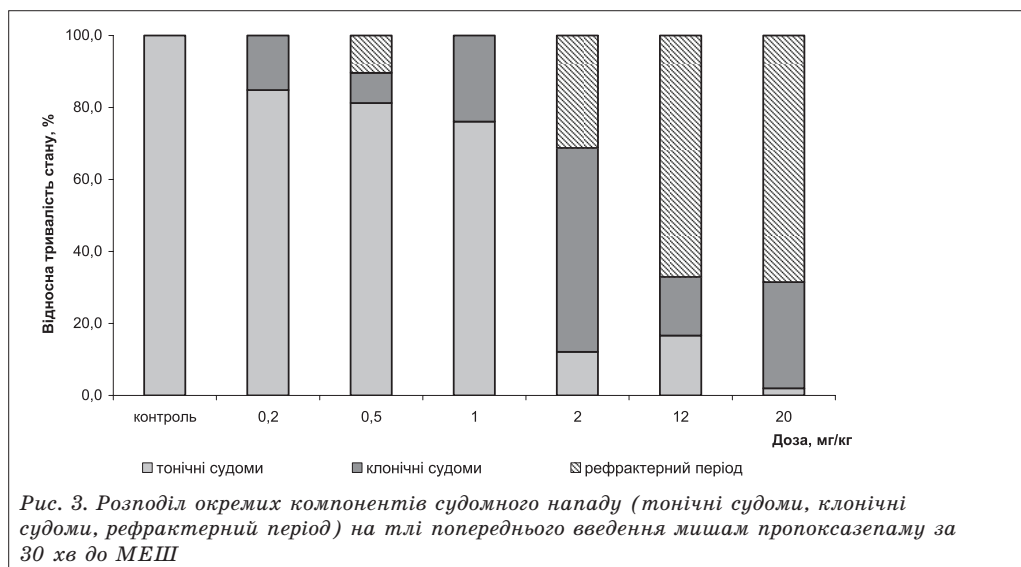
Підвищення дози пропоксазепаму також викликає перерозподіл окремих компонентів судомного нападу. Під впливом МЕШ у тварин контрольної групи виникають тонічні напади (рис. 3), що характеризуються високою летальністю. При введенні пропоксазепаму навіть у дозі 0,2 мг/кг структура викликаного епілептичного нападу представлена й клонічним компонентом (до 15 %), а подальше підвищення дози не тільки збільшує парціальний внесок цього стану, але й підвищує



рефрактерний час, асоційований з захисним ефектом.

За показниками захисного ефекту (таблиця) у тесті «МЕШ» сполука проявляє значну захисну (протиепілептичну) дію з величиною ED_{50} ($0,57 \pm 0,23$) мг/кг ($1,39 \pm 0,56$) мкмоль/кг). Нахил кривої (s), що дорівнює 0,51 (таблиця), свідчить про повільне зростання захисного ефекту в умовах підвищення дози (у межах величини ED_{50}). Для виділених окремих супутніх станів судомного нападу також були розраховані показники середньої ефективної дози та кута нахилу кривої «доза-ефект». Оскільки криві мають форму, що спадає (зниження прояву окремих компонентів зі зростанням дози), це відображається у величинах кутів їхнього нахилу (від'ємні значення). За всіма парціальними

показниками судомного нападу в разі використаної фармакологічної моделі швидкість зміни ефекту (як кут нахилу кривої) у межах середньої ефективної дози є досить малою (показники s за абсолютною величиною менші ніж 1). Ймовірним поясненням цього факту є зміни функціонального стану ЦНС, які під впливом МЕШ є настільки значними, що пропоксазепам у використаному інтервалі доз не забезпечує повного блокування всіх компонентів судомного нападу. Привертає увагу те, що форми цих кривих не є симетричними відносно медіанної ефективної дози, тому дані нами наведено у формі (ED_{50} ($ED_{82} \div ED_{18}$)), тобто розрахункові дози, що викликають 50 %, 82 % та 18 % ефекту відповідно. Отримані результати свідчать про те, що досягнення середньої



Показники фармакологічної дії пропоксазепаму в тесті «МЕШ» за оцінкою протисудомної дії та впливу на окремі компоненти судомного нападу

Показник	Захисний ефект*	Компоненти судомного нападу**		
		тонічні судоми/ тонічна екстензія	клонічні судоми	рефрактерний період
ЕД ₅₀ , мг/кг	0,57 ± 0,23	0,92(0,021÷39,9)	1,53(0,28÷8,5)	0,56(0,001÷237)
ЕД ₅₀ , мкмоль/кг	1,39 ± 0,56	2,25(0,05÷97,9)	3,7(0,7÷20,9)	1,29(0,003÷581)
Нахил кривої «доза-ефект», s	0,51	-21,2	-2,3	-4,2

Примітка. *Кількість тварин, що вижили (середнє ± стандартне відхилення, $M \pm m$); **медіана (перший, третій квартиль) ($Me(Q1, Q3)$).

частоти ефекту відбувається в разі менших доз пропоксазепаму, тоді як збільшення частоти ефекту потребує непропорційного підвищення дози (медіанна доза ЕД₅₀ має зсув до менших значень ЕД₁₈, ніж до ЕД₈₂ (таблиця). Зазначене може бути наслідком викликаних пропоксазепамом гальмівних процесів у ЦНС та, зокрема, низькою внутрішньою активністю відносно ГАМК-ергічної системи, яка посідає провідне місце в обмеженні розповсюдження збудження.

Отримані результати щодо захисної дії пропоксазепаму (ЕД₅₀ (0,57 ± 0,23) мг/кг) на моделі МЕШ є дещо незвичними не тільки для похідних 1,4-бенздіазепіну, але й для більшості протиепілептичних лікарських засобів. Справа в тому, що раніше розрахований нами показник ЕД₅₀ захисної дії пропоксазепаму в тесті коразолових судом складає (0,92 ± 0,38) мг/кг [5]. З урахуванням похибок експериментів можна визнати показники, отримані для МЕШ та коразолу, близькими. У той самий час з джерел літератури [14, 15] відомо про відсутність симбатності між зазначеними показниками. Так, діазепам має наступне співвідношення (МЕШ/Коразол, мг/кг, миші, внутрішньоочередно): 3,5/0,52; клоназепам – 7,5/0,006; нітразепам – 4,5/0,027; феназепам – 10,2/0,037; гідазепам – 41,2/0,36. Похідні барбітурової кислоти (фенобарбітал, примідон) мають відповідно наступні показники: 21,8/13,2; 11,4/58,6, а дифенілгидантоїн – 12,8/149,8. Деякі антиконвульсанти (фенітоїн, карбамазепін) не впливають на судоми, викликані коразолом, але є активними від-

носно МЕШ (9,5 та 8,8 відповідно). Тільки для метсуксиміду (76,3/68,3) та вальпроєвої кислоти (271,7/148,6) спостерігаються близькі показники. Вочевидь, захисні властивості препаратів у зазначених моделях залежать, принаймні, від двох складових: від дії судомних агентів на різні анатомо-морфологічні структури ЦНС [16] та молекулярних механізмів виникнення судом.

Що стосується значної різниці у співвідношеннях показників МЕШ/Коразол споріднених сполук (1,4-бенздіазепінів), що мають аналогічні механізми дії, то поясненням можуть бути дані щодо структури ГАМКА-ергічної системи, для якої ефект коразолу часто характеризується як «неконкурентний» відносно протисудомних похідних 1,4-бензодіазепіну [17]. Зазначимо, що частину ГАМКА-рецептора представлено низькою підтипів, серед яких $\alpha\beta\beta\delta$, $\alpha\beta\gamma_2$, $\alpha\beta\gamma_2$, $\alpha\beta\gamma_2$, що відповідають за судомну дію хемоконовульсантів. Більш того, кожен бенздіазепін має більшу спорідненість до певного підтипу рецепторів [18]. Так, діазепам, клоназепам і нітразепам відносяться до високоафінних сполук α_2 та α_3 рецепторів, а феназепам – до помірних.

Висновки

1. У тесті «МЕШ» на мишах середня ефективна доза пропоксазепаму складає (0,57 ± 0,23) мг/кг (1,39 ± 0,56) мкмоль/кг) з нахилом кривої «доза ефект» 0,51, що вказує на неспецифічність захисного ефекту сполуки в даній фармакологічній моделі.

2. Зі збільшенням дози змінюється парціальний розподіл окремих компонентів судомного нападу – зменшується кількість тонічних нападів з дозозалежним зростанням показників клонічного компоненту та збільшенням рефрактерного часу, що корелює з профілем захисної дії пропоксазепаму.
3. Форми кривих «доза-ефект» сполук відносно окремих компонентів судомного нападу, викликаного МЕШ, не є симетричними відносно ED_{50} . Величина середньої ефективної дози для кожного з окремих показників має зсув до менших значень ED_{18} , що є наслідком гальмівних процесів у ЦНС, викликаних пропоксазепамом, та, можливо, його низької внутрішньої активності відносно рецепторів ГАМК.

1. Sauro K. M. The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. / K. M. Sauro, S. Wiebe, C. Dunkley // *Epilepsia*. – 2016. – V. 57 (1). – P. 13–23.
2. Schmidt D. Drug resistance in epilepsy: Putative neurobiological and clinical mechanisms / D. Schmidt, W. Löscher // *Epilepsia*. – 2005. – V. 46 (6). – P. 858–877.
3. Ochoa J. The role of benzodiazepines in the treatment of epilepsy / J. Ochoa, W. Kilgo // *Curr Treat Options Neurol*. – 2016. – V. 18. – P. 1–12.
4. Analgesic effects of 3-substituted derivatives of 1,4-benzodiazepines and their possible mechanisms / V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynuk [et al.] // *Neurophysiology*. – 2013. – V. 45, № 5/6. – P. 427–432.
5. Активация ГАМК-ергичної системи пропілоксилохідним 1,4-бенздіазепіну на моделях нейропатичного болю та судом, що індуковані коразолом / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер [та ін.] // *Журн. Національної академії медичних наук України*. – 2016. – № 3. – С. 251–260.
6. Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов / В. И. Павловский, Т. А. Кабанова, Е. И. Халимова, С. А. Андронати / *Вестник Одесского национального университета*. – 2013. – Т. 18, В. 3 (47). – С. 28–38.
7. Застосування 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону для гальмування нейропатичного болю та судом різної етіології / Редер А. С., Андронати С. А., Головенко М. Я., Павловський В. І., Кабанова Т. А., Халімова О., Ларіонов В. Б. Волощук Н. І. // *Заявка на винахід*. А 2016. - 10083.
8. Löscher W. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations / W. Löscher, D. Schmidt // *Epilepsy Res*. – 1988. – V. 2 (3). – P. 145–81.
9. Mareš P. Electrical stimulation-induced models of seizures / P. Mareš, H. Kubová // *Models of Seizures and Epilepsy*. Pitkänen, A., Schwartzkroin, P.A., Moshé, S.L. (Eds.). – Elsevier Academic Press : USA, 2006. – Chapter 12, 153–9.
10. Löscher W. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. II. Maximal electroshock seizure models / W. Löscher, C. P. Fassbender, V. Nolting // *Epilepsy Res*. – 1991. – V. 8 (2). – P. 79–94.
11. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. – Москва : Медицина, 1975. – 297 с.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва : Практика, 1999. – 334 с.
13. Toman J. E. P. Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents / J. E. P. Toman, E. A. Swinyard, L. S. Goodman // *J. Neurophysiol*. – 1946. – V. 9 (3). – P. 231–9.
14. Koella W. P. Animal Experimental Methods in the Study of Antiepileptic Drugs / W. P. Koella // *Antiepileptic drugs*. – Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 1985. – P. 283–340.
15. Фензапам: 25 лет в медицинской практике / [С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, В. П. Жердев]. – Москва : Наука, 2007. – 381 с.
16. Miller J. W. Functional anatomy of pentylenetetrazol and electroshock seizures in the rat brainstem / J. W. Miller, A. C. McKeon, J. A. Ferrrendelli // *Ann Neurol*. – 1987. – V. 22 (5). – P. 615–21.
17. Bloom P. Effects of pentylenetetrazole on GABA receptors expressed in oocytes of *Xenopus laevis*: extra- and intracellular sites of action / P. Bloom, M. Madeja, U. Mushhoff, E.-J. Specmann // *Neurosci. Lett*. – 1996. – V. 205. – P. 115–118.
18. An updated unified pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on γ -aminobutyric acid receptors: correlation with comparative models / T. Clayton, J. Chen, M. Ernst [et al. // *Current Medicinal Chemistry*, 2007. – V. 14. – P. 2755–2775.

В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, М. Я. Головенко, І. П. Валіводзь
Протиепілептична дія пропоксазепаму при використанні моделі
максимального електрошоку

Мета дослідження – оцінка протиепілептичної дії пропоксазепаму (7-бром-5 (о-хлорфеніл) -3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он) на експериментальній моделі максимального елек-

трошоку (МЕШ), яка є рівнозначною тоніко-клонічним судомам людини (grand mal). Досліди проводили на білих безпорідних мишах, пропоксазепам вводили внутрішньоочеревинно за 0,5 год до МЕШ.

Середня ефективна доза пропоксазепаму складає $(0,57 \pm 0,23)$ мг/кг ($1,39 \pm 0,56$) мкмоль/кг з нахилом кривої «доза ефект» 0,51, що вказує на неспецифічність захисного ефекту сполуки в даній фармакологічній моделі. Зі збільшенням дози змінюється парціальний перерозподіл окремих компонентів судомного нападу – знижується частка тонічної складової з дозозалежним зростанням клонічного компоненту та збільшенням рефрактерного часу, що корелює з посиленням захисної дії пропоксазепаму. При введенні низьких доз доля тонічного компоненту відповідає високому летальному ефекту (~ 80 %), а зі збільшенням дози вона практично зникає, та підвищується рефрактерний час постепілептичного стану до 70 %.

Ключові слова: максимальний електрошок, пропоксазепам, протиепілептична дія

В. Б. Ларионов, А. С. Редер, Н. Я. Головенко, І. П. Валиводзь
Противоэпилептическое действие пропоксазепам при использовании модели максимального электрошока

Цель исследования – оценка противоэпилептического действия пропоксазепам (7-бром-5 (о-хлорфенил) -3-пропокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она) на экспериментальной модели максимального электрошока (МЭШ), равноценной тонико-клоническим судорогам человека (grand mal). Исследования проводили на белых беспородных мышах, пропоксазепам вводили внутривнутрибрюшинно за 0,5 ч до МЭШ.

Средняя эффективная доза пропоксазепам составляет $(0,57 \pm 0,23)$ мг / кг ($1,39 \pm 0,56$) мкмоль/кг с наклоном кривой «доза эффект» 0,51, что указывает на неспецифичность защитного эффекта соединения на данной фармакологической модели. С увеличением дозы изменяется парциальное перераспределение отдельных компонентов судорожного припадка – снижается доля тонической составляющей с дозозависимым ростом клонического компонента и увеличением рефрактерного времени, что коррелирует с повышением защитного действия пропоксазепам. При введении низких доз соединения доля тонического компонента соответствует высокому летальному эффекту (~ 80 %), а с увеличением дозы она практически исчезает и увеличивается рефрактерное время постэпилептического состояния до 70 %.

Ключевые слова: максимальный электрошок, пропоксазепам, противоэпилептическое действие

V. B. Larionov, A. S. Reder, N. Ya. Golovenko, I. P. Valivodz`
Propoxazepam antiepileptic efficacy on the maximal electroshock model

The aim of the work was evaluation of propoxazepam`s (7-bromo-5 (o-Chlorophenyl) -3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one) antiepileptic efficacy on the of maximal electroshock (MES) experimental model, which is equal to tonical-clonical seizures in human (grand mal). The study was performed on albino mice, propoxazepam was administered intraperitoneally 0,5 h prior to the MES.

Propoxazepam mean effective dose (ED_{50}) is $(0,57 \pm 0,23)$ mg/kg ($1,39 \pm 0,56$) mM/kg with the «dose effect» curve slope 0.51 that indicates non-specific protective effect of the compound in this pharmacological model. Dose increase leads to changes in different convulsions types partial impact in total seizure episode – there is a reduction of tonic component representation with a dose-dependent increase of clonic component and refractory time, which correlates with a high lethal effect (~ 80 %); propoxazepam dose increase associated with nearly diminishing of this component and simultaneous increasing of postepileptic state refractory period (up to 70 %).

Key words: maximal electroshock, propoxazepam, antiepileptic effect

Надійшла: 14 лютого 2017 р.

Контактна особа: Головенко Микола Якович, академік НАМН України, доктор біологічних наук, відділ фізико-хімічної фармакології, Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, буд. 86, Люстдорфська дорога, м. Одеса, 65080. Тел.: +38 0 48 765 94 02. Електронна пошта: n.golovenko@gmail.com