Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

факультет хімії та фармації

Кафедра фармакології та технології ліків

Д и п л о м н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: **«Нейротропні властивості похідних 3-циклогексилацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів»**

«Neurotropic properties of 3-cyclohexylacyloxy -1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one derivatives»

Виконала: студентка денної форми навчання
Спеціальності 102 Хімія
Кривенко Інна Русланівна

Керівник: к. б. н., доц. Сівко Г. І.
Рецензент: д. б. н., с.н.с. Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ___ від _____2019 р.

Завідувач кафедри
_____проф. Грицук О.І.
(підпис)

Захищено на засіданні ЕК №__
протокол № ____від «____»_____2019 р.
Оцінка _____/_____/_____
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Голова ЕК
_____ к. х. н., доц. Чеботарьов О.М.
(підпис)

Одеса – 2019

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі фармакології та технології ліків Одеського національного університету імені І.І. Мечникова на базі відділу медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України і присвячена вивченню нейротропних властивостей похідних 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів в дослідах на щурах та мишах.

Мета роботи: встановлення та порівняльна оцінка нейротропних ефектів (аналгетичних, седативних та антигіпоксичних) похідних 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Вивчено спектр фармакологічної активності похідних 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, який залежить від структури речовин і має дозозалежний характер. Сполуки даного ряду в низькій дозі 0,1 мг/кг чинять аналгетичну дію, виявляючи змішаний тип рецепторного реагування на моделях з різним профілем больового подразнення, що дозволяє віднести їх до групи аналгетиків з комплексним механізмом дії. Виявлено, що з підвищенням дози досліджувані сполуки виявляють седативний ефект та виразні антигіпоксичні властивості.

Можлива область застосування: сполуки можуть представляти інтерес для подальшого їх вивчення в якості нових перспективних речовин з високою нейротропною дією та аналгетичною активністю з комбінованим механізмом дії.

Ключові слова: 3-заміщені 1,4-бенздіазепіни, активність аналгетична, антигіпоксична, седативна.

Дипломна робота складається з: 58 стор. машинописного тексту, 4 рис., 6 табл., 1 схема, 57 використаних джерел літератури.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…….. 5

ВСТУП ……... 6

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ……...…….. 9

1.1. Загальна характеристика похідних 1,4-бенздіазепінів……. 9

1.1.1. Механізм дії бенздіазепінів…….. 14

1.1.2. ГАМК-рецептори і ефекти бенздіазепінів…….. 16

1.2. Фармакологічні властивості похідних 3-заміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів …….. 18

1.3. Аналгетична активність 1,4-бенздіазепін-2-онів ……. 21

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ……. 29

2.1. Об’єкти дослідження …….. 29

2.2. Методики проведення експерименту ……. 30

2.2.1. *Дослідження аналгетичної активності на моделі периферичного болю «оцтовокислих корчів» у дослідах на мишах* ….. 30

2.2.2. *Вивчення антиноцицептивного ефекту на моделі центрального болю «tail-flick» (тест «відсмикування хвоста») у дослідах на щурах* …..……...……... 31

2.2.3. *Вивчення орієнтовно-дослідницької поведінки за методом «відкритого поля» у дослідах на щурах*……..... 32

2.2.4. *Вивчення антигіпоксичних властивостей за методом «гіпоксії з гіперкапнією у гермооб'ємі» або «гострої гіпоксії замкнутого простору» (ГЗП) у дослідах на мишах* ……..... 33

2.2.5. *Статистична обробка результатів* ……..…… 33

2.3. Результати та їх обговорення ……..……..... 36

2.3.1. *Вивчення аналгетичної активності похідних 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів на моделі периферичного*

болю «оцтовокислих корчів» в порівнянні з діазепамом ……..… 35

2.3.2. *Вивчення аналгетичної активності похідних 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів на моделі центрального болю «tail-flick» (тест «відсмикування хвоста») в порівнянні з діазепамом……..* 37

2.3.3. *Дослідження впливу похідних 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів на загальну рухову активність щурів за тестом «відкритого поля»……* 42

2.3.4. *Вивчення антигіпоксичних властивостей похідних 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів……...…….* 44

ВИСНОВКИ ……..……...…… 51

ЛІТЕРАТУРА ……..... 52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БД – бенздіазепіни

БДР – бенздіазепінові рецептори

ЦНС – центральна нервова система

ГАМК – гама-аміномасляна кислота

$ГАМК_А$ – рецептори гама-аміномасляної кислоти підтипу А

ССК – холецистокінінові рецептори

ЦБДР – центральні бенздіазепінові рецептори

ПБДР – периферичні бенздіазепінові рецептори

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ВСТУП

Незважаючи на багатовіковий науково-практичний досвід, проблема корекції больової перцепції не втратила свого значення і до сьогодні. До числа найбільш поширених препаратів, які використовуються в клінічній практиці, відносяться нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ) та опіатні аналгетики (похідні морфіну). На жаль, сучасні аналгетичні препарати мають ряд виражених небезпечних побічних ефектів. Так, наприклад, нові групи НПЗЗ – головним чином, високо селективні інгібітори циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2), які були впроваджені в клінічну практику в останні десятиліття, поряд з високою ефективністю, мають ряд небажаних побічних ефектів (ульцерогенну дію, здатність викликати розлади у функціонуванні імунної системи, нефротоксичність). Що стосується опіатних аналгетиків, то їх наркогенний потенціал (толерантність, лікарська залежність) обмежують їх широке застосування в клінічній практиці [1].

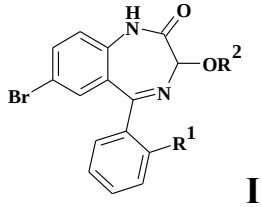
На сьогодні інтерес до 3-заміщених-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів обумовлений високою біологічною активністю цих сполук [2, 3]. Відомо, що похідні 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів, поряд з високою нейротропною активністю (анксіолітичною, анорексигенною, орексигенною, протисудомною, антидепресивною, антигіпоксичною, ноотропною) виявляють також аналгетичні (знеболюючі) властивості та за своєю дією перевершують відомі препарати з групи НПЗЗ (вольтарен, індометацин, диклофенак натрію) та морфін [4]. Однак механізм дії їх в даний час до кінця не вивчений.

Результати багаточисленних отриманих досліджень на тваринах підтверджують наявність антиноцицептивної дії системно введених агоністів бенздіазепінових рецепторів (БДР), позбавлених седативної дії та інших побічних ефектів і є доказом того, що в майбутньому такі підтипи селективних сполук могли б стати корисними лікарськими засобами для лікування станів хронічного болю у людей [5].

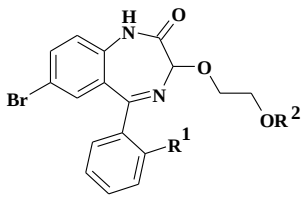
На сьогодні пошук нових ефективних і безпечних аналгетиків в ряді 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепінів на основі вивчення зв'язку структура –

властивості – механізм дії, є перспективним напрямком в фармакології та медичної хімії і представляє інтерес, як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

В Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України у відділі медичної хімії (керівник відділу – академік НАН України, д.х.н., професор С.А. Андронаті) були синтезовані похідні 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів за загальною формулою:

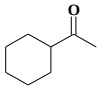
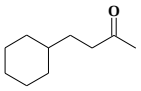
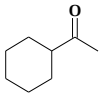
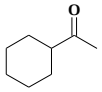


I



II

Таблиця 1

№ сполуки	**R 1**	**R2**
1	H	 **I**
2	H	 **I**
3	Cl	 **II**
4	H	 **II**

Метою роботи є встановлення та порівняльна оцінка нейротропних ефектів (аналгетичних, седативних та антигіпоксичних) похідних 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні задачі:

1. Провести пошук речовин з аналгетичною активністю серед похідних 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів на моделях периферичного (тест «оцтовокислих

корчів») та центрального болю (тест «tail-flick») в порівняльному аспекті з діазепамом у дослідах на мишах та щурах.

2. Вивчити вплив досліджуваних сполук на орієнтовно-дослідницьку поведінку за тестом «відкритого поля» у дослідах на щурах.
3. Оцінити антигіпоксичні властивості досліджуваних речовин за методом «гострої гіпоксії замкнутого простору» у дослідах на мишах.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що похідні 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**2.1-2.4**) в дозі 0,1 мг/кг на моделі периферичного болю «оцтовокислих корчів» у дослідах на мишах проявляють виражену аналгетичну активність та на 34-67% знижують кількість оцтовокислих корчів, в порівнянні з контролем. За рівнем аналгетичної активності сполуки **2.3** та **2.4** перевершують препарат порівняння діазепам (36%).

2. Показано, що похідні 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**2.3** та **2.4**) на моделі центрального болю «tail-flick» у дослідах на щурах в дозі 0,1 мг/кг володіють помірною аналгетичною дією (23-31%) в порівнянні з контролем, однак на даній моделі за виразністю ефекту в 1,8 рази поступаються діазепаму (56%). Визначено, що досліджувані сполуки **2.1-2.4** в своєму спектрі активності мають різну за ступенем аналгетичну дію як на моделі периферичного болю, так і на моделі центрального болю, що дозволяє віднести їх до групи аналгетиків з комплексним механізмом дії, на відмінну від діазепаму, який володіє центральним механізмом антиноцицептивної дії.

3. Встановлено, що досліджувані речовини **2.1-2.4** в дозі 5 мг/кг за тестом «відкритого поля» у дослідах на щурах викликають седативну (заспокійливу) дію та надають депремуючий вплив на ЦНС, що проявляється пригніченням загальної рухової активності щурів на 23-34% в порівнянні з контролем. Препарат порівняння діазепам не викликав седативної активності.

4. Показано, що похідні 3-циклогексилацилокси- та 3-(циклогексилацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**2.1, 2.2** та **2.3**) на моделі «гострої гіпоксії замкнутого простору» в дозі 10 мг/кг у дослідах на мишах проявляють значну антигіпоксичну дію та збільшують тривалість життя експериментальних тварин в умовах досліду на 40-47% відносно контролю. Сполука **2.4** не проявила антигіпоксичної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кабанова Т. А. Анальгетичні та протизапальні властивості 1-метоксикарбонілметил-3-ариламінобенздіазепін-2-онів / Т. А. Кабанова, В. І. Павловський, О. І. Халімова, І. Ю. Ушаков, Т. Л. Карасьова, С. А. Андронаті // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – №4–5(40). – С. 47–53.
2. 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. Карасёва, С. А. Андронати // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, №7. – С. 16–18.
3. Möhler H. A new benzodiazepine pharmacology / H. Möhler, J. M. Fritschy, U. Rudolph // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2002. – Vol. 300(1). – P. 2–8.
4. Павловский В. И. Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3*Н*-1,4- бенздиазепин-2-онов / В. И. Павловский, Т. А. Кабанова, Е. И. Халимова, С. А. Андронати // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18, вип. 3(47). – С. 28–37.
5. Rudolph U. Beyond classical benzodiazepines: Novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes / U. Rudolph, F. Knoflach // Nat. Rev. Drug Discov. – 2011. – Vol. 10(9). – P. 685–697.
6. Бондар М. В., Доморацький О. Е. Бензодиазепины в практике врача медицины неотложных состояний / М. В. Бондар, О. Е. Доморацький // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №7(54). – С. 134–141.
7. Панасенко А. И. / Химико-токсикологический анализ производных 1,4-бензодиазепина / А. И. Панасенко, А. А. Кремзер, И. В. Мельник и др. // Учебно-методическое пособие. – Запорожье. – 2015. – 113 с.
8. Медвецкий А. И. / Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа алпразолама / А. И. Медвецкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 109–113.

9. Воронина Т. А. Перспективы поиска новых анксиолитиков / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т.65. – №5. – С. 4–17.
10. Бойко И. А. Исследование аффинитета к бенздиазепиновым сайтам $ГАМК_А$ рецепторов ЦНС и функциональной активности потенциального гипнотика – циназепама / И. А. Бойко, С. Ю. Макан, С. П. Смульский, С. А. Андронати // Вісник ОНУ. Хімія. – 2005. – Т. 10, вип. 1. – С. 49–57.
11. Schofield P. R. Sequence and functional expression of the $GABA_A$ receptor shows a ligand-gated receptor super-family / P. R. Schofield, M. G. Darlison, N. Fujita, D. R. Burt, F. A. Stephenson et al. // Nature. – 1987. – Vol. 328(6127). – P. 221–227.
12. Pritchett D. B. Importance of a novel $GABA_A$ receptor subunit for benzodiazepine pharmacology / D. B. Pritchett, H. Sontheimer, B. D. Shivers, S. Ymer, H. Kettenmann, P. R. Schofield, P. H. Seeburg / Nature. – 1989. – Vol. 338(6216). – P. 582–585.
13. Rudolph U. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes / U. Rudolph, F. Crestani, D. Benke, I. Brünig, J. A. Benson et al. // Nature. – 1999. – Vol. 401(6755). – P. 796–800.
14. McKernan R. M. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype / R. M. McKernan, T. W. Rosahl, D. S. Reynolds, C. Sur, K. A. Wafford et al. / Nat Neurosci. – 2000. – Vol. 3(6) – P. 587–592.
15. Löw K. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety / K. Löw, F. Crestani, R. Keist, D. Benke, I. Brünig, J.A. Benson et al. // Science. – 2000. – Vol. 290(5489). – P. 131–134.
16. Андронати С. А. Лиганды холецистокининовых рецепторов как потенциальные терапевтические средства / С. А. Андронати, Т. Л. Карасёва, В. С. Битенский, К. С. Андронати // Вісник психічного здоров'я. – 2002. – №12. – С. 39–51.

17. Онуфриенко О. В. Нейротропна активність в ряду нових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів: дис. … кандидата біол.наук : 14.03.05 / Онуриенко Оксана Вікторівна. – Од., 2012. – 130 с.
18. Offel M. Synthesis of substituted 3-anilino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-ones and their evaluation as cholecystokinin-ligands / M. Offel, P. Lattmann, H. Singh, D. C. Billington, Y. Bunprakob, J. Sattayasai, E. Lattmann // Arch.Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – Vol. 339(4). – P. 163–173.
19. Андронати С. А. Лиганды брадикининовых рецепторов как потенциальные анальгетические и противовосполительные средства / С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский, К. С. Андронати, С. Ю. Бачинский // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т. 7, вип. 4(28). – С. 70–76.
20. Berridge K. C. Benzodiazepines, appetite, and taste palatability / K. C. Berridge, S. Pecina // Neurosci Biobehav Rev. – 1995. – Vol. 19(1). – P. 121–131.
21. 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. 33–150.
22. 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(4). – P. 495–497.
23. Kenakin T. Principles: Receptor theory in pharmacology / T. Kenakin // Trends in Pharmacological Sciences. – 2004. – Vol. 25(4). – P.186–192.
24. Grill H. J. The neuroanatomical axis for the control of energy balance / H. J. Grill, J. M. Kaplan // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2002. – Vol. 23(1). – P. 2–40.
25. Нефьодов О. О. Механізми розвитку та загальні принципи фармакотерапії болю / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур // Раціональна фармакотерапія. – 2011. – №2(19). – С. 38–42.
26. Melzack R. Pain mechanisms: a new theory / R. Melzack, P. D. Wall // Science. – 1965. – Vol. 150(3699). – P. 971–979.

27. Yaksh T. L. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists / T. L. Yaksh // Pain. – 1989. – Vol. 37(1). – P. 111–123.
28. Zeilhofer H. U. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control / H. U. Zeilhofer // Physiol Rev. – 2012. – Vol. 92. – P. 193–235.
29. Bohlhalter S. Laminar compartmentalization of $GABA_A$-receptor subtypes in the spinal cord: an immunohistochemical study / S. Bohlhalter, O. Weinmann, H. Mohler, J. M. Fritschy // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16(1). – P. 283–297.
30. Malan T. P. Spinal $GABA_A$and $GABA_B$ pharmacology in a rat model of neuropatic pain / T. P. Malan, H. P. Mata, F. Porecca // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 96(5). – P. 1161–1167.
31. Kunchandy J. Naloxone-sensitive and $GABA_A$ receptor mediated analgesic response of benzodiazepines in mice / J. Kunchandy, S. K. Kulkarni // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 1987. – Vol. 9(2). – P. 95–99.
32. Tucker A. P. Intrathecal midazolam II: Combination with intrathecal fentanyl for labor pain / A. P. Tucker, J. Mezzatesta, R. Nadeson , C. S. Goodchild // Anesth. Analg. – 2004. – Vol. 98(6). – P. 1521–1527.
33. Jasmin L. GABA puts a stop to pain / L. Jasmin, M. V. Wu, P. T. Ohara // Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. – 2004. – Vol. 3(6). – P. 487–505.
34. Vuilleumier P. H. Evaluation of anti-hyperalgesic and analgesic effects of two benzodiazepines in human experimental pain: a randomized placebo-controlled study / P. H. Vuilleumier, M. Besson, J. Desmeules, L. Arendt-Nielsen, M. Curatolo // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(3). – e43896.
35. Fishbain D. A. Clonasepam open clnical treatment trial for myofascical syndrome associate chronic pain / D. A. Fishbain, R. B. Cutler, H. L. Rosomoff, R. S. Rosomoff // Pain Med. – 2000. – Vol. 1(4). – P. 332–339.
36. Knabl J. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes / J. Knabl, R. Witschi, K. Hösl, H. Reinold, U. B. Zeilhofer, S. Ahmadi,

J. Brockhaus, M. Sergejeva, A. Hess, K. Brune, J. M. Fritschy, U. Rudolph, H. Möhler, H. U. Zeilhofer // Nature. – 2008. – Vol. 451(7176). – P. 330–334.

37. Witschi R. Presynaptic alpha$_2$-GABA$_A$ receptors in primary afferent depolarization and spinal pain control / R. Witschi, P. Punnakkal, J. Paul, J. S. Walczak, F. Cervero, J. M. Fritschy, R. Kuner, R. Keist, U. Rudolph, H. U. Zeilhofer // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31(22). – P. 8134–8142.
38. Wieland H. A. A single histidine in GABA$_A$ receptors is essential for benzodiazepine agonist binding / H. A. Wieland, H. Luddens, P. H. Seeburg // J. Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267(3). – P. 1426–1429.
39. Rudolph U. GABA-based therapeutic approaches: GABA$_A$ receptor subtype functions / U. Rudolph, H. Mohler // Curr. Opin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 6(1). – P. 18–23.
40. Knabl J. Genuine antihyperalgesia by systemic diazepam revealed by experiments in GABA$_A$ receptor point-mutated mice / J. Knabl, U. B. Zeilhofer, F. Crestani, U. Rudolph, H. U. Zeilhofer // Pain. – Vol. 141(3). – 2009. – P. 233–238.
41. Zambotti F. Effects of diazepam on nociception in rats/ F. Zambotti, N. Zonta, R. Tammiso, F. Conci, B. Hafner, L. Zecca, P. Ferrario, P. Mantegazza // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 1991. – Vol. 344(1). – P. 84–89.
42. Yanovsky Y. GABA(A) receptors involved in sleep and anaesthesia: β1- *versus* β3-Containing assemblies / Y. Yanovsky, S. Schubring, W. Fleischer, G. Gisselmann, X. R. Zhu, H. Lübbert, H. Hatt, U. Rudolph, H. L. Haas, O. A. Sergeeva // Pflugers Arch. – 2011. – Vol. 463(1). – P. 187–199.
43. Atack J. R. TPA023 [7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine], an agonist selective for alpha2- and alpha3-containing GABA$_A$ receptors, is a non sedating anxiolytic in rodents and primates / J. R. Atack, K. A. Wafford, S. J. Tye, S. M. Cook, B. Sohal et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – Vol. 316(1). – P. 410–422.
44. Scott-Stevens P. Rodent pharmacokinetics and receptor occupancy of the GABA$_A$ receptor subtype selective, benzodiazepine site ligand L-838417 / P. Scott-

Stevens, J. R. Attack, B. Sohal, P. Worboys // Biopharm. Drug Dispos. – 2005. – Vol. 26(1). – P. 13–20.

45. Griebel G. SL651498, a $GABA_A$ receptor agonist with subtype-selective efficacy, as a potential treatment for generalized anxiety disorder and muscle spasms / G. Griebel, G. Perrault, J. Simiand, C. Cohen, P. Granger et al. // CNS Drug Rev. – 2003. – Vol. 9(1). – P. 3–20.
46. Андронати С. А. Каннабиноиды. Фармакологические свойства и перспективы их применения в медицине / С. А. Андронати, Т. Л. Карасева, Л. С. Годлевский, В. С. Битенский / Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2012. – №1(21). – С. 25–35.
47. Павловський В. І. Аналгетичні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів / В. І. Павловський, Т. А. Кабанова, О. І. Халімова, Є. В. Вороненко, С. А. Андронаті // Досягнення біології та медицини. – 2015. – №1. – С. 38–41.
48. 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. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
49. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / М. : Медицина, 1974. – 130 с.
50. Jaiswal S. R. Experimental evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of simvastatin and atorvastatin / S. R. Jaiswal, S. D. Sontakke // Indian J Pharmacol. – 2012. – Vol. 44(4). – P. 475–479.
51. Crain S. M. Naloxone rapidly evokes endogenous kappa opioid receptor-mediated hyperalgesia in naive mice pretreated briefly with GM_1 ganglioside or in chronic morphine-dependent mice / S. M. Crain, K. F. Shen // Brain Res. – 2007. – Vol. 1167. – P. 31–41.
52. Angelis L. Animal Techniques for Evaluating Benzodiazepine Drugs / L. Angelis // Methods and findings exp. and clin. pharmacol. – 1979. – Vol.1(3). – P. 129– 155.

53. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ., М : Практика, 1998. – 459 с.

54. Ralvenius W. T. Analgesia and unwanted benzodiazepine effects in point-mutated mice expressing only one benzodiazepine-sensitive $GABA_A$ receptor subtype / W. T. Ralvenius, D. Benke, M. A. Acuña, U. Rudolph, H. U. Zeilhofer // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 6(6803).

55. Wood M. R. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B_1 Antagonists / M. R.Wood, J. J. Kim, W. Han et al. // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46(10). – P. 1803–1806.

56. Пругло Є. С. Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов, Б. А. Самура, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, П. А. Безуглий // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №3(78). – С. 98–100.

57. Курбанов А. И. Антигипоксическая активность новых производных 3-оксипиридина / А. И. Курбанов, Н. Н. Самойлов, Е. Н. Стратиенко, Н. П. Катунина, П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, вып. 1–2. – С. 1164–1170.