

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

Дипломна робота

бакалавра

на тему: «Характеристика окремих компонентів судомного нападу
на моделі індукованої епілепсії»

Characteristics of the individual components of convulsive seizures in a model
of induced epilepsy

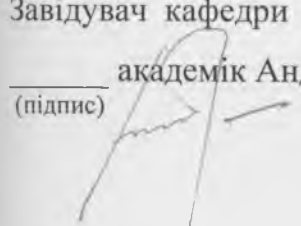
Виконала: студентка IV курсу денної форми
навчання напряму підготовки 6.040101 Хімія

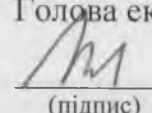
Буюклі Тетяна Леонідівна

Керівник: к. б. н., доц. Александрова О. І. 
Науковий консультант: д.б.н., с.н.с. Ларіонов В.Б.
Рецензент: д. ф. н., с.н.с. Борисюк І.Ю.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 12 від 8 червня 2017 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № 1
протокол № 36 від « 15 » червня 2017 р.
Оцінка 90/90 / С / 85
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри

академік Андронаті С.А.
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії

д. х. н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

РЕФЕРАТ

Робота присвячена дослідженню впливу пропоксизепама на прояв окремих компонентів судомного нападу. Були визначені сумарні показники судомного нападу, викликаного відповідними хемоконвульсантами (пikротоксином та коразолом) з різним механізмом дії. Встановлено, що контрольні показники для цих сполук не носять статистично значимих відмінностей.

В умовах попереднього ведення пропоксизепама змінюється структура компонентів судомного нападу і дані зміни пов'язані з механізмом дії використовуваного судомного агента. Так, для конкурентного антагоніста (пikротоксину) спостерігається дозозалежний характер за показником латентного часу розвитку міоклонічних судом, що вказує на присутність протисудомного компонента в фармакологічному спектрі пропоксизепама.

Робота викладена на 35 сторінках, містить 9 рисунків та 2 таблиці, нараховує 37 літературних джерел.

Ключові слова: пропоксизепам, коразол, пикротоксин, судоми.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
Вступ	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1 Характеристика препаратів бенздіазепінового ряду	6
1.1.1. <i>Механізм дії похідних 1,4-бенздіазепінів</i>	7
1.1.2. <i>Фармакокінетика та метаболізм похідних 1,4-бенздіазепінів</i>	11
1.1.3. <i>Найбільш ефективні транквілізатори, які найчастіше використовуються у медицині</i>	13
1.2. Характеристика судомних станів	15
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	19
2.1. Матеріали та реактиви	19
2.2. Методи	20
2.2.1. <i>Метод визначення протисудомної активності пропоксазепаму за міоклонічним показником на фоні введення пікротоксину та коразолу</i>	20
2.2.2. <i>Метод визначення протисудомної активності пропоксазепаму за тонічною екстензією на фоні введення пікротоксину та коразолу</i>	20
2.2.3. <i>Метод визначення протисудомної активності пропоксазепаму за настання летального ефекту на фоні введення пікротоксину та коразолу</i>	20
2.2.4. <i>Метод непараметричної статистики (критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні)</i>	21
2.3. Обговорення результатів дослідження	22
2.3.1. <i>Визначення впливу пропоксазепаму на латентний час до прояву міоклонічного компонента епілептичного нападу</i>	22
2.3.2. <i>Визначення впливу пропоксазепаму на кількість прояву міоклонічних судом епілептичного нападу</i>	24
2.3.3. <i>Визначення впливу пропоксазепаму на латентний час до</i>	

<i>прояву тонічного компоненту епілептичного нападу</i>	<i>26</i>
<i>2.3.4. Визначення впливу пропоксазепаму на кількість прояву</i>	
<i>тонічних судом епілептичного нападу</i>	<i>27</i>
<i>2.3.5. Захисна дія пропоксазепаму від летального стану, який</i>	
<i>викликаю введенням відповідно пікротоксину та коразолу</i>	<i>29</i>
ВИСНОВКИ.....	32
ЛІТЕРАТУРА.....	33

ВСТУП

Епілепсія (за визначенням ВООЗ) - хронічне захворювання головного мозку, що характеризується повторюваними нападами, які виникають в результаті надмірних нейронних розрядів і супроводжуються різноманітними клінічними і параклінічними симптомами.

Під епілептичним статусом розуміють "стійке епілептичний стан" з повторюваними або безперервними нападами, які тривають більше 5 хвилин, або між якими хворий не може повністю досягти свого нормального психічного і неврологічного стану. Відновлення свідомості в період між нападами є основним критерієм відмінності між епістатус і серією епіпріпадков. Епілептичний статус, часто є проявом гострого ураження головного мозку різної етіології: гостре порушення мозкового кровообігу, менінгіт, енцефаліт, пухлина і абсцес мозку, екзогенна інтоксикація (алкоголем і його сурогатами, інсектицидами, засобами побутової хімії, деякими ліками), дисметаболічні процеси (діабет, порфірія, алкогольна та токсикоманического абстиненція, гостра надниркова недостатність, тиреотоксичний криз), гостровиникла гіпоксія, ендогенна інтоксикації, гіпертермія, раптове припинення лікування протиепілептичними препаратами [1].

Протисудомні препарати використовується для пригнічення або попередження судом, мають різну природу походження. Під час епілептичного нападу людина відчуває не тільки м'язові спазми, але і больові відчуття через них. Дія протисудомних препаратів направлено на усунення даних проявів, купірування нападу, щоб він не перейшов від болю до епілептичних, конвульсивних явищ.

За останні десятиліття кількість доступних для лікування епілепсії препаратів значно зросла, однак третина пацієнтів, як і раніше залишаються резистентними до терапії даного захворювання. З огляду на таку поширеність резистентних форм епілепсії були розроблені лікарські засоби, які часто називають новими протиепілептичними препаратами. У число даних медикаментів входять ламотриджин, габапентин, топірамат, і т.д.

У Фізико-хімічному інституті НАН України було синтезовано нова сполука - похідне 1,4-бензодіазепіну, що отримало назву пропоксазепам.

Так як похідні бенздіазепінів є агоністами ГАМК-рецепторів і одним з головних механізмів їх дії є посилення гальмівних ефектів ГАМК в ЦНС, в результаті чого вони проявляють протисудомний ефект, необхідно було вивчити захисну дію проксозепама на різних компонентах судомного нападу.

Таким чином метою нашого дослідження було: охарактеризувати окремі компоненти судомного нападу на моделі індукованої епілепсії на тлі введення пропоксазепама.

Для досягнення поставленої мети були виділені наступні завдання:

1. Визначити характеристики окремих проявів судомного нападу (час розвитку клонических і тонічних судом, їх кількість) для тварин контрольних груп після введення прямих (пікротоксин) і непрямих (коразол) антагоністів ГАМК-рецептора.
2. Охарактеризувати зміну кожного з показників в експериментальній групі тварин на тлі попереднього введення пропоксазепама.
3. Виявити можливі закономірності (дозозалежний характер) в моделях епілепсії, індукованих різними судомними агентами.

ВИСНОВКИ

1. У контрольних групах тварин було визначені сумарні показники судомного нападу, викликаного відповідними хемоконвульсантами з різним механізмом дії. Встановлено, що контрольні показники для цих сполук не носять статистично значимих відмінностей.

2. При попередньому веденні пропоксазепама змінюється структура компонентів судомного нападу і дані зміни пов'язані з механізмом дії використовуваного судомного агента. Так, для конкурентного антагоніста (пікротоксину) спостерігається дозозалежний характер за показником латентного часу розвитку міоклонічних судом, що вказує на присутність протисудомного компонента в фармакологічному спектрі пропоксазепама.

3. Для неконкурентного антагоніста (коразол) дозозалежний характер впливу на показники судомної активності не є чітким, що може бути пов'язано з відсутністю однакових місць зв'язування для пропоксазепама і коразола на ГАМК-рецепторі



ЛІТЕРАТУРА

1. Одинак М.М. Частная неврология. Издание четвертое./ М.М. Одинак // М.: Издательство: МИА. – 2010. – 232 с.
2. Вороніна Т.А. Спектр фармакологічної активності гідазепаму і його місце серед відомих транквілізаторів. В кн.: Гідазепам. Київ, 1992, 63-75.
3. Олександрівський Ю.А. Клінічна фармакологія транквілізаторів. МД 1973. – 334с.
4. П. В. Сергєєв, Н. Л. Шимановський, В. І. Петров, Рецептори фізіологічно активних речовин, Волгоград (1999)
5. Машковський М.Д. Лікарські засоби. - Москва, 1985 р., Частина 1
6. Коливанов Г.Б., А.А. Крученков, А.А. Литвин, В.П. Жердев, С.Г. Отабекова Фармакокінетична і біофармацевтичних оцінка нового транквілізатора гідазепаму // Експериментальна і клінічна фармакологія 1993г., №2, Том 56 С. 53-55
7. Browne T.R., Feldman R.G. Benzodiazepines today and tomorrow. - Lancaster 1980. - P.113-122.
8. Карлов В.А. Хвороби нервової системи. М., 1995. - т. 2. - С.280-314.
9. А. В. Богатський, С. А. Андронаті, Н. Я. Головенко, Транквілізатори, Київ, Наукова думка, 1980, С. 248-266.
10. Grenblatt D. L., Shader. R. T. Drug therapy benzodiazepines. // N. Engl. J. Med 1974, 291 №23 p.1239-1241
11. Т.А. Вороніна, Г.М. Молодавкін, Є.Я. Рамхін. Особливості поведінки молодих і статевозрілих тварин при введенні феназепаму, гідазепаму і медазепаму // експериментальна і клінічна фармакологія №3, Т.56, 1993г., С. 3-5
12. Мосолов С.Н. Основи психофармакотерапії. М., 1996, 287с.
13. Вороніна Т. А. Кн. Гідазепам. Вид. «Наукова Думка», 1992. Ред. С. А. Андронаті, Київ, стр. 63-75.
14. Вороніна Т. А., Віхляєв Ю. І., Неробкова Л. Н. та ін. Кн. Феназе- пам. Вид. «Наукова Думка», 1982. Ред. А. В. Богатський, Київ, стр. 51-83.

15. Mant A., De Burgh S., Mattick R.P., et al. // J. Psychiat. Neurosci. - 1998. - Vol. 23(1). - P.35-44.
16. Grenblatt D. L., Grenblatt U. Which drug for alcohol withdrawal// J. Clin Pharmacol., 1972, 12, №4 p.429-431
17. Н.І.Андреева Снодійний препарат нитразепам Хіміко-фармацевтичний журнал 1980г., №12, Том XIV, С. 107-111
18. Isaac M., Pandit S. K., Dundee J. Q., Galway I. E. Intravenous ethanol anaesthesia. A study of segualal and their implication// Acta anesthesiol. Scand., 1971, 15, №3 p.141-153
19. Browne T.R., Feldman R.G. Benzodiazepines today and tomorrow. - Lancaster 1980. - P.113-122.
20. Coppel D. L., Bovill J. G., Dundee J. W. The teming of ketamine// Anesthesia 1973, 28, №3, p. 293-296
21. Віхляєв Ю. І., Клигуль Т.А. - Фармакологія і токсикологія, 1971, 34, с. 268
22. Головенко Н.Я., Карасьова Т.Л. Виділення з жовчю нитразепама і його метаболітів // Фармакологія та токсикологія, 1978 – 41-№1, с17-19
23. Driscoll E., Smelack Z., Lightbody P., Fiorucci R. J. // Oral. Surg. - 1972. - Vol. 30. - P.332
24. Weinbroum A.A., Halpern P., Rudick V., et al. // Intensive Care. Med. - 1997. - Vol. 23(12). - P.1258-1263.
25. Alvan G. // Clin. Pharmacokin. - 1978. - Vol. 3. - P.155.
26. Booker H.E., Celesia G.G. // Arch. Neurol. - 1973. - Vol. 29. - P.191.
27. Driscoll E., Smelack Z., Lightbody P., Fiorucci R. J. // Oral. Surg. - 1972. - Vol. 30. - P.332
28. Gibaldi M. // Am. J. Med. - 1977. Vol. 62. - P.471.
29. Verbeeck R., Tjandramaga T.B., Verbeckmoes R., de Shepper P. // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1976. - Vol. 3. - P.1033.
30. Glenne P.O., Pilbrant A., Sundwall A., Vessmann J. // Acta Pharmacol. Toxicol. - 1972. Vol. 31(suppl 1). - P.90.

-
31. Cano J.P., Soliva M., Hartmann D., et al. // *Arzneim. Forach.* - 1977. - Vol. 27. - P.2383.
32. Carrigan P.J., Chao G.C., Barker W.M., et al. // *J. Clin. Pharmacol.* - 1977. - Vol. 17. - P.18.
33. Субботин А.В, Семенов В.А. Эпилепсия / А.В. Субботин, В.А. Семенов // Учебное пособие для студентов лечебных факультетов медицинских вузов. К. – 2012. – 14 с.
34. Медведев М.И. Проблемы диагностики и терапии судорожных состояний / М.И. Медведев // *Педиатрия.* – 2012. – Т. 91. – № 3. – 149 - 158
35. Ласков В.Б., Сумин С.А. Неотложная неврология / В.Б. Ласков, С.А. Сумин // М. «Медицинское информационное агентство». – 2010. – 376 с.
36. Бурд Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения. / Г.С. Бурд // *Ж. невропатол. и психиатр.* – 1995. – № 15 (3). – С. 4–13.
37. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських ЗАСОБІВ. Методичні рекомендації / Стефанов О.В. // Київ: МОЗ України. Державний фармакологічний центр. – 2001. – 527 с.