

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

Дипломна робота

магістра

на тему: «Синтез та фармакологічна активність нового
похідного саліцилоїлгідразону»

«Synthesis and pharmacological activity of new salicyloylhydrazone
derivative»

Виконала: студентка денної форми навчання
напряму підготовки 102 Хімія

Сенчукова Ольга Віталіївна

Керівник: к.б.н., доц. Александрова О.І. _____

Рецензент: к.б.н., с.н.с. відділу фізико-хімічної
фармакології ФХІ Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ _____ від _____ 2016 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії №_
протокол № _____ від «___» _____ 2018 р.
Оцінка _____ / _____ /
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри
_____ академік Андронаті С.А.
(підпис)

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

Одеса – 2018

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Застосування похідних саліцилової кислоти в медичній практиці	7
1.2. Фармакологічні характеристики	9
1.2.1. <i>Механізми дії наркотичних анальгетиків</i>	11
1.2.2. <i>Механізми дії ненаркотичних анальгетиків</i>	12
1.2.3. <i>TRP-канали</i>	17
1.2.4. <i>Характеристика антидепресивної дії</i>	19
1.2.5. <i>Анксиолітична активність</i>	20
1.2.6. <i>Протисудомна дія</i>	23
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	25
2.1. Матеріали та реактиви	25
2.2. Методи	26
2.2.1. <i>Методика проведення синтезу</i>	27
2.2.2. <i>Підготовка піддослідних тварин до експерименту</i>	27
2.2.3. <i>Визначення анальгетичної дії за капсаїциновим методом</i>	28
2.2.4. <i>Визначення анальгетичної дії за алізіотіоціонатним методом</i>	28
2.2.5. <i>Визначення анальгетичної дії за формаліновим методом</i>	28
2.2.6. <i>Визначення анальгетичної дії за методом «гарячої пластини»</i>	29
2.2.7. <i>Визначення орієнтовно-рухової активності за методом «норкової камери» («відкритого поля»)</i>	29
2.2.8. <i>Визначення поведінкової активності тварин за методом чорно-білої камери</i>	30
2.2.9. <i>Вивчення антидепресивної активності за методом Порсолту</i>	30
2.2.10. <i>Вивчення протисудомної дії за антагонізмом із коразолом</i>	31
2.3. Обговорення результатів дослідження	32

2.3.1.	<i>Синтез саліцилоїлгідразона бензальдегіда.....</i>	32
2.3.2.	<i>Дослідження анальгетичної дії за капсаїциновим методом</i>	34
2.3.3.	<i>Дослідження анальгетичної дії за алілізотіоціонатним методом</i>	35
2.3.4.	<i>Дослідження анальгетичної дії за формаліновим методом</i>	36
2.3.5.	<i>Дослідження анальгетичної дії за методом «гарячої пластини»</i>	37
2.3.6.	<i>Динаміка зміни орієнтовно-рухової активності за методом «норкової камери» («відкритого поля»)</i>	38
2.3.7.	<i>Динаміка зміни поведінкової активності тварин за методом чорно-білої камери</i>	40
2.3.8.	<i>Дослідження антидепресивної активності за методом Порсолта</i>	43
2.3.9.	<i>Дослідження протисудомної дії за антагонізмом із коразолом ..</i>	44
ВИСНОВКИ	47
ЛІТЕРАТУРА	48

ВСТУП

Хімія нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є однією з галузей хімічної науки, яка достатньо швидко розвивається, це обумовлено практичною значимістю цих сполук. НПЗЗ являють собою велику і різноманітну за хімічною будовою групу лікарських засобів, широко застосовуються в клінічній практиці [1]. Більшість препаратів групи НПЗЗ (в тому числі і похідні о-оксибензойної кислоти, відомої як саліцилова кислота - СК), відносяться за сучасною термінологією до "кислотних" протизапальних засобів [1]. Їм властиві й подібні побічні ефекти: шкідлива дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок і деякі інші.

Похідні СК (саліцилати) увійшли в клінічну практику з кінця XIX століття і повсюдно застосовуються до теперішнього часу. Такі похідні СК як ацетилсаліцилова кислота (АСК, аспірин), саліцилат натрію, саліциламід (САМ), метилсаліцилат використовуються в медицині як анальгетики (болезаспокійливе), антипиретики (жарознижувальні) і антиагреганти (антитромботичні) [1, 2].

За останніми даними похідні СК можна розглядати як біорегулятори, які синтезуються самим організмом і виконують захисні функції. І це дозволяє переосмислити роль СК в патофізіології людини і тварин [3].

У зв'язку з цим, актуальним завданням є розробка нових та удосконалення відомих шляхів синтезу похідних СК, а також цілеспрямований пошук ефективних терапевтичних агентів на основі СК, що відрізняються підвищеною біологічною активністю в поєднанні з низькою токсичністю і менш вираженою побічною дією.

Таким чином, основна задача полягає в отриманні нового похідного саліцилоїлгідрозону бензальдегіду і вивченні його фармакологічної дії у порівняльному аспекті з фармакологічною дією сполук, які входять до хімічної структури одержаної сполуки.

Мета роботи полягає у вивченні фармакологічної активності синтезованої сполуки, бензальдегіду та саліцилової кислоти за допомогою різних фармакологічних методів.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Визначити анальгетичну дію при трансдермальному введенні зазначених речовин, використовуючи різні хімічні та термічний подразнювачі.

2. Встановити динаміку зміни поведінкової активності тварин після перорального введення досліджених сполук за методом «відкритого полю» та «чорно-білої камери»

3. Встановити антидепресивну активність зазначених речовин при їх пероральному введенні за допомогою тесту Порсолта.

4. Вивчити протисудомну дію сполук по антагонізму з судорожним агентом - коразолом.

ВИСНОВКИ

1. Було синтезовано речовину саліцілоілгідразона бензальдегіда і встановлена хімічна структура за допомогою фізико-хімічних методів.
2. Була встановлена анальгетична активність саліцілоілгідразона бензальдегіда. Найбільша активність спостерігалася в капсаїциновом тесті і формаліновому тесті другої фази. Дана дія перевершує анальгетичну дію саліцилової кислоти і бензальдегіду.
3. Було виявлено анксиолітичну дію сполуки в тесті «чорно-біла камера» і збільшення рухової активності, і зменшення дослідницької активності в обох поведінкових тестах.
4. Було встановлено, що з'єднання збільшує прояв депресії на 3 години експерименту і знижує депресивний стан через 24 години.
5. Було показано, що введення сполуки призводить до вираженої протисудомної дії як за показником клоніко-тонічних судом, так і за показником тонічної екстензії.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Т.1. - М.: Новая волна. - 2002. - 167 с.
2. Vlot A.C. Multifaceted Hormone to Combat Disease Salicylic Acid / A.C. Vlot, D.A. Dempsey, D.F. Klessig, // *Annu. Rev. Phytopathol.* - 2009. – Vol. 4, P. 177—206.
3. Домашенко М.А. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний./ Домашенко М. А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. // *Атмосфера. Новости кардиологии.*- 2010. – 32 с.
4. Кропачева Е. С. Аспирин как безопасная основа антитромботической терапии. / Е. С. Кропачева // *Атмосфера. Новости кардиологии.* – 2008. – 95 с.
5. Яковчук Т. В. Противовоспалительная активность солей салициловой и ацетилсалициловой кислот / Т. В. Яковчук, О.В. Картошина, К. Р. Хусаинова //Симферополь : Полиграфия. - 2011. – 487 с.
6. Brunt K. Prostaglandins and the mode of action of antipyretic – analgesic drugs / K. Brunt // *Med.* – 2006. – Vol. 75, N 5. – P. 19–23 с.
7. Дроздов В.Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты. / В. Н. Дроздов, В. А. Ким // *РФК.* – 2001. – Т.6. № 2. – 991 с.
8. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain / [E.N. Duman, M. Kesim, M. Kadioglu, and etc.] // *J. Pharmacol. Sci.* 2004. – Vol.94, N 2. – P.161–165 с.
9. Марценковский И.А. Клиническая фармакология антидепрессантов: механизмы эффективности и побочных эффектов // *Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия.* —2006. — № 1

-
10. Ушкалова А.В., Илларионова Т.С. Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения // Фарматека. — 2007. — № 20.
 11. Lacasse J.R. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature / J.R. Lacasse, J. Leo // PLoS Med. — 2005. — Vol. 2, N 12. — P. 235-260
 12. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск 1. - М., 2000. — 975 с.
 13. Яничак Ф.Дж., Дэвис Д.М., Прескорн Ш.Х., Айд мл. Ф.Дж. Принципы и практика психофармакотерапии. /Ф.Дж. Яничак, Д.М. Дэвис, Ш.Х. Прескорн // Киев, 1999. - 728 с.
 14. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О. В. Стефанов. // Київ: МОЗ України. Державний Фармакологічний центр. — 2001. — 527 с.
 15. Clinical features and management of intoxication due to hallucinogenic drugs/ [J.B. Leikin, A.J. Krantz, M. Zell-Kanter and etc.] // Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989. - Vol. 4, N 5. — P. 324–350.
 16. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Побочные действия антиэпилептических препаратов // Медицинский Совет. — 2008. — № 9—10.
 17. Bouclier M. Experimental models in pharmacology / M. Bouclier, D. Cavey, N. Kail // J. Pharmacol. Rev. — 1990. — Vol. 42. — P. 127-154.
 18. Лапин И. П. Модели тревоги на мышах : оценка в эксперименте и критика, методики / Лапин И. П. М. : Медицина, 2000. — 58 – 62 с.
 19. Tjolsen A., Berge O.-G., Hunskaar S., Rosland J. H., Hole K. The formalin test: an evaluation of the method // Pain.— 1992.— Vol. 51.— P. 5-17.
 20. Лапин И. П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» / И. П. Лапин // Журнал ВНД им. И. П. Павлова. — 2001. — 64 – 69 с.

21. Лапин И.П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека – единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мишей в камере «свет-темнота» / И.П. Лапин // Журнал ВНД им.И.П.Павлова. – 1999. – Т.49. – №3. – 521-526 с.

22. Rodgers R.J. The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology / R.J. Rodgers, J.C. Cole // *Ethology and Psychopharmacology*. - 1994. P. 9-44.

23. Bouclier M. Experimental models in pharmacology / M. Bouclier, D. Cavey, N. Kail // *J. Pharmacol. Rev.* – 1990. – Vol. 42. - P. 127-154.

24. Toman J.E. Properties of maximal seizures and their alteration by anti-convulsant drugs and other agents / J.E. Toman., E.P. Swinyard , L. S. Goodman // *J. of Neurophys.* – 1946. - N 9. – P. 231–240.

25. Под ред. Р. Н. Аляутдина. /Фармакология/— 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 592 с: ил. Компьютерная вёрстка С. А. Микрюкова

26. Безуглий П.О. /Фармацевтична хімія: Підручник/ Вінниця: Нова Книга, 2008. — 501 с.

27. Нековаль І.В., Казанюк Т.В. / Фармакологія: підручник— 4-е вид., виправл. — К.: ВСВ «Медицина», 2011.— 520 с.

28. Ротенберг В. С., Аршавский В. В. /Поисковая активность и адаптация/ — М.: Наука, 1994. — 192 с.

29. Чекман І.С./ Фармакологія/ — Вінниця : Нова Книга, 2011. — 784 с.

30. Оковитый С. В., Шуленин С. Н., Смирнов А. В. /Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов/ – 2005.

31. Сергієнко О.О, Регеда М.С. /Артеріальні гіпертензії. Клінічна фармакологія та фармакотерапія /– Львів : ЛДКФ "Атлас", 2009.– 189 с.– 500 пр.– Бібліогр.: с. 184-185 с .

-
32. Чекман І.С. /Загальна фармакологія : підруч./ [та ін.]. – К.; Запоріжжя : [ЗДМУ], 2016. – 209 с.
33. Квантова фармакологія : монографія / І. С. Чекман ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К. : Наукова думка, 2012. - 180 с. : рис. - Бібліогр.: 163-180 с.
34. Клінічна фармакологія: Підручник / О. М. Біловол, О. Ф. Возіанов, І. К. Латогуз, В. Ф. Москаленко, А. Я. Циганенко; За ред. О. М. Біловола, І. К. Латогуза і А. Я. Циганенка: У 2 т. – К.: Здоров'я, 2005. – Т.1.- 608 с.; Т.2 – 684 с.
35. Клінічна фармакологія : підручник / ред. О. Я. Бабак, О. М. Біловол, І. С. Чекман. - 2-е вид., перероб. та доп. - К. : Медицина, 2010. - 776 с.
36. Чекман І.С. /Нанофармакологія/ – Київ : ПВП «Задруга», 2011. – 424 с.
37. Основи фармакології з рецептурою : підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. I-II рівнів акредитації / М. П. Скакун, К. А. Посохова ; МОЗ України, Терноп. держ. мед. акад. ім. І. Я. Горбачевського. - 2-е вид. перероб. та доп. метод. реком. до практ. занять. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. - 606 с. : рис., табл., портр. - Предм. показжч.: с. 595-604. - Бібліогр.: 605-606 с.
38. Фармакологія : навчальний посібник / І. Ю. Висоцький, Р. А. Храмова, Сум. держ. ун-т.– 3-тє вид, перероб. та доп.– Суми : Сум. держ. ун-т, 2015.– 742 с.– 300 пр.– Бібліогр.: 725-726 с.
39. Фармакологія : підручник / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов та ін. ; за ред. І. С. - К. : Вища школа, 2001. - 598 с.
40. Фармакологія : підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / М. П. Скакун, К. А. Посохова. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. - 739 с. : іл. - Бібліогр.: 722-724 с.

-
41. Фармакологія : Підручник для студ. вищих фармацевт. закл. освіти I-II рівнів акредитації / В. В. Аксакова, І. А. Зупанець, Н. П. Безугла; В.о. Нац. фармацевт. ун-т.— Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2003.— 504 с.— 1500 пр.— Бібліогр.: 495-496 с.
42. Фармакологія : підручник для студ. мед. ф-тів вищих навч. закл. / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. І. Казак, І. Ф. Бєленічев, В. М. Бобирьов; За ред. І. С. Чекман.— Вид. 3-тє, випр. та доопрац.— Вінниця : Нова книга, 2016.— 783 с.
43. Климишина С. О., Циснецька А. В., Рачкевич Л. В. / Фармацевтична фармакологія /— Львів, 2008.— 363 с.
44. Головенко М.Я. /Фізико-хімічна фармакологія /— Одеса : Астропринт, 2004.— 720 с.
45. Харкевич Д. А. /Фармакологія: учебник : [для мед. вузов]/ — 10-е изд. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 105 с.
46. Безуглий П.О. /Фармацевтична хімія: Підручник/ Ред. — Вінниця: Нова Книга, 2008. — 560 с.
47. Машковский М.Д. Лекарства XX века. — М.: Новая волна, 1998. — 320 с.
48. Нековаль І.В., Казанюк Т.В. / Фармакологія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) / — 7-е вид., переробл. і допов. — «Медицина», 2016 — 552 с.
49. Теорія хімічних процесів органічного синтезу : Підруч. для студ. напряму "Хім. технологія та інженерія" вищ. навч. закл. / З. Г. Піх; Нац. ун-т "Львів. політехніка". - Л., 2002. - 396 с.
50. Смит В.А. /Органический синтез: наука и искусство / В. Смит, А. Бочков — М.: Мир, 2001. — 573 с.
51. Реутов О.А. /Органический синтез/ — Издательство технико-теоретической литературы. — 65 с.

52. Глосарій термінів з хімії // Й. Опейда, О. Швайка. Ін-т фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, Донецький національний університет. — Донецьк: Вебер, 2008. — 758 с.

53. Безуглий П.О. /Фармацевтична хімія: Підручник/ — Вінниця: Нова Книга, 2008. — 350 с.

54. Нековаль І.В., Казанюк Т.В. / Фармакологія: підручник /— 4-е вид., виправл. — К.: ВСВ «Медицина», 2011.— 381 с.

55. Харкевич Д.А. /Фармакологія:Учебник/ — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 512 с.