

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: **«Порівняння проявів анксиолітичного та протисудомного
компонентів фармакологічного спектру фабомотізолу»**

**«Comparing of anxiolytic and anticonvulsive components in fabomotisole
pharmacological spectrum»**

Виконала: студентка денної форми навчання
Спеціальності 102 Хімія
Гіржева Наталя Юріївна

Керівник: к. б. н., доц. Кобернік А.О.
Рецензент: д. б. н., с.н.с. Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ____ від _____ 2019 р.

Захищено на засіданні ЕК № ____
протокол № ____ від « ____ » _____ 2019 р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Завідувач кафедри
_____ проф. Грицук О.І.
(підпис)

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

Одеса – 2019

Реферат

Кваліфікаційну роботу «Порівняння проявів анксиолітичного та протисудомного компонентів фармакологічного спектру фабомотізолу» викладено на 50 сторінках друкованого тексту, вона включає 2 схеми, 7 рисунків і 6 таблиць. В роботі наведено посилання на 54 публікації (28 кирилицею та 26 латиницею).

Мета дослідження вивчення спектру фармакологічної активності 5-етокси-2-[2-(морфоліно)-етилтіо]-бензімідазолу дигідрохлориду при пероральному введенні у мишей.

Визначено наявність протисудомного ефекту при пероральному введенні фабомотізолу. При введенні фабомотізолу в різних дозах, які збільшуються в ряду від 10 до 25 мг/кг, не відзначено залежності фармакологічного ефекту від концентрації фабомотізолу.

Встановлено наявність анксиолітичного ефекту фабомотізолу на тлі відсутності седативного впливу в тесті «відкрите поле».

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Епідеміологічні аспекти вивчення епілепсії	7
1.1.1. Епілептичні напади: загальні відомості.....	8
1.1.2. Епілептичний випадок з нейрофізіологічної точки зору.....	10
1.1.3. Виникнення та розповсюдження епілептичної активності	11
1.2. Протисудомні засоби	17
1.2.1. Загальна характеристика протисудомних засобів	17
1.2.2. Протисудомні засоби: механізм дії	18
1.3. Новий селективний анксиолітик фабомотізол	19
1.3.1. Передумови пошуку нових анксиолітиків	19
1.3.2. Загальна характеристика фабомотізолу - похідного 2-[2-(3-оксоморфолін-4-іл) етилтіо]бензімідазолів.....	20
1.3.3. Переваги фабомотізолу	21
1.3.4. Механізм фармакологічної дії	22
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	24
2.1. Матеріали	24
2.2. Методи.....	24
2.2.1. Методика « Відкрите поле»	24
2.2.2. Методика визначення міорелаксантичної дії.....	25
2.2.3. Методика визначення протисудомної дії	26
2.2.4. Методика визначення антидепресивної дії	26
2.2.5. Статистична обробка	27
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	28
3.1. Протисудомна активність фабомотізолу	29
3.2. Дослідження наявності міорелаксантичної дії фабомотізолу при пероральному введенні в різних дозах	33
3.3. Антидепресивна активність фабомотізолу.....	34
3.4. Вивчення анксиолітичної активності фабомотізолу	35

	4
УЗАГАЛЬНЕННЯ	43
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	45

ВСТУП

Вивченню патогенетичних механізмів епілепсії традиційно надається велике значення у зв'язку з їх поліморфізмом, відсутністю єдиних підходів до розуміння етіопатогенезу епілептизації головного мозку, особливо на тлі органічних захворювань [1].

Чинником, що сприяє виникненню епілептичних нападів, є наявність органічних ушкоджень мозку, які клінічно проявляються у вигляді різних варіантів енцефалопатії. Проведені в останні роки клініко-нейровізуалізаційні дослідження і порівняння отриманих даних у пацієнтів з пароксизмальними розладами свідомості свідчать про тісний взаємозв'язок функціональних і структурних порушень, що запускають епілептогенез [2, 3, 4, 5].

У наш час медицина має безліч різноманітних засобів лікування епілептичних нападів і корекції емоційно-стресових станів, які, найчастіше, і є причиною їх виникнення. Однак, поряд з основним протисудомним ефектом, їх застосування в спектрі фармакологічної активності супроводжується також седативною, гіпнотичною, міорелаксантною і амнезуючою дією, що істотно обмежує їх практичне застосування.

Найбільш важливою ця проблема є при використанні даних протисудомних препаратів для лікування хворих з неглибоким рівнем патології та корекції емоційно-стресових реакцій у здорових людей, для яких принципово важливим є збереження високого рівня працездатності.

Враховуючи сучасні тенденції до забезпечення високого рівня якості життя, при терапевтичному впливі, цілком обґрунтованою є актуальність пошуку нових «ідеальних» протисудомних засобів. Основними властивостями ідеального препарату повинні бути безпека, надійність і ефективність, здатність селективно зменшувати епілептичні напади, не викликаючи седації. Також обов'язковими вимогами є відсутність негативного впливу на психомоторні та когнітивні функції, та здатності викликати фізичну або психологічну залежність, а також відсутність

синдрому відміни, токсичності та взаємодії з речовинами, що пригнічують ЦНС [3].

Тому, актуальним є проведення фармакологічного дослідження нового похідного 2-[2-(3-оксоморфолін-4-іл) етилтіо]бензімідазолу, орієнтованого на аналіз спектра його дії.

Метою роботи було вивчення спектру фармакологічної активності 5-етокси-2-[2-(морфоліно)-етилтіо]-бензімідазолу дигідрохлориду при пероральному введенні у мишей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Дослідити можливу присутність у фармакологічному спектрі фабомотізолу анксиолітичного, міорелаксантичного, протисудомного та антидепресивного компонентів та визначити дозозалежність їх прояву.

2. Встановити можливу дозозалежність окремих досліджуваних компонентів фармакологічного спектру фабомотізолу.

3. Вивчити профіль розвитку ефектів залежно від часу після перорального введення фабомотізолу.

4. Провести порівняльний аналіз виразності компонентів фармакологічного спектру фабомотізолу із визначенням провідних та додаткових.

Об'єктом досліджень є фармакологічний ефект 5-етокси-2-[2-(морфоліно)-етилтіо]-бензімідазолу дигідрохлориду при пероральному введенні.

Предмет досліджень: фармакотерапевтична активність бензімідазолу дигідрохлориду.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

В результаті проведених досліджень, присвячених вивченню спектру фармакологічної активності фабомотізолу, були отримані результати, що свідчать про наявність протисудомного ефекту при його пероральному введенні. Було відзначено збільшення показників ДКТС і ДТЕ майже в два рази в порівнянні з контрольними величинами. При введенні фабомотізолу в різних дозах, які збільшуються в ряду від 10 до 25 мг/кг, не відзначено залежності фармакологічного ефекту від концентрації фабомотізолу.

Встановлено наявність анксиолітичного ефекту фабомотізолу на тлі відсутності седативного впливу в тесті «відкрите поле».

За результатами проведених досліджень, встановлено, що фабомотізол не володіє міорелаксантною дією в широкому спектрі доз (10, 15, 20 та 25 мг/кг).

Отримані результати в тесті вимушеного плавання по Порсолту свідчать про наявність у фабомотізолу вираженої антидепресивної активності через годину після введення. Через 3 години антидепресивна активність зберігається лише при пероральному введенні фабомотізолу в дозі 20 мг/кг.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено наявність протисудомного ефекту при пероральному введенні фабомотізолу - відзначено збільшення показників ДКТС і ДТЕ майже в два рази в порівнянні з контрольними величинами (доза фабомотізолу 10 мг/кг). Показано, що рівень протисудомної активності фабомотізолу не є дозозалежним в ряду від 10 до 25 мг/кг маси тварини.

2. Встановлено, що фабомотізол в дозах 10 мг/кг в перші 30-60 хвилин експерименту збільшує дослідницьку та рухову активність тварин. У період з 3 до 24 годин після введення препарату відзначається їх зниження. Максимальний анксиолітичний ефект відзначений через 6 год для групи тварин, якій вводили фабомотізол в дозі 20 мг/кг.

3. Відзначено відсутність седативного та міорелаксантного ефекту протягом усього періоду дослідження.

4. Встановлено наявність у фабомотізолу антидепресивної дії, що визначає перспективу його використання для лікування тривожних розладів, погіршених депресивною симптоматикою.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология: Руководство / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров, Р.И. Сепиашвили. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.
- 2 Корнева Е.А. Электрофизиологические феномены головного мозга при иммунных реакциях / Е.А. Корнева, В.А. Григорьев, В.М. Клименко, И.Д. Столяров. — Л.: Наука, 1990. — 148 с.
- 3 Липатова Л.В. Нейроиммунологические механизмы эпилепсии // Контролируемая эпилепсия / С.А. Громов / Л.В. Липатова. — СПб., 2004. — С. 46–88.
- 4 Малашхия Ю.А. Иммунный барьер мозга / Ю.А. Малашхия. — М.: Медицина, 1990. — 256 с.
- 5 Aarli J.A. Immunological aspects of neurological diseases / J.A. Aarli. — Basel, Karger, 1980. — 189 p.
- 6 Forsgren L., Beghi E., Oun A. et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review // European Journal of Neurology. - 2005. - №12. - P. 245-253.
- 7 Kwan M.D., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. NEJM. - 2000. - Vol. 342, №5. - P. 314-319.
- 8 Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии // Эпилепсия: медико-социальные аспекты, диагностика и лечение: мат-лы Междун. конф. [под ред. Е.И. Гусева и А.Б. Гехт]. - 2004. - С. 129-134.
- 9 Сбруева С.Р. Социально-демографические характеристики больных эпилепсией // Клинические и биологические проблемы общей и судебной психиатрии: сб. науч. тр. - М., 1988. - С. 60-65.

10 Карлов В.А. Пароксизмальные состояния в неврологии: Материалы пленума Всесоюзного общества невропатологов и Научного совета по неврологии АМН СССР (19-21.06.91). Киев 1991; 50.

11 Карлов В.А. Пароксизмальные состояния в неврологии: Материалы пленума Всесоюзного общества невропатологов и Научного совета по неврологии АМН СССР (19-21.06.91). Киев 1991; 50.

12 Карлов В.А. Пароксизмальные состояния в неврологии: Материалы пленума Всесоюзного общества невропатологов и Научного совета по неврологии АМН СССР (19-21.06.91). Киев 1991; 50.

13 Карлов В.А. Журн неврол и психиатр 1993; 93: 2: 82-83.

14 Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. - М.: Медицина, 2000. - 622 с.

15 Гехт А.Б., Мильчакова Л.Ю., Чурилин Ю.Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России // Журн. неврол. и психиатрии. - 2006. - №1. - С. 3-7

16 Bai D., Zhu G., Pennefather P. et al. Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated by gamma-aminobutyric acid(A) receptors in hippocampal neurons // Mol Pharmacol. 2001. V.59. N4. P. 814-824.

17 Nusser Z., Mody I. Selective modulation of tonic and phasic inhibitions in dentate gyrus granule cells // J. Neurophysiol. 2002. V.87. N5. P. 2624-2628.

18 Stell B.M., Mody I. Receptors with different affinities mediate phasic and tonic GABA(A) conductances in hippocampal neurons // J. Neurosci. 2002. V.22. N10. P. RC223.

19 Sah P., Hestrin S., Nicoll R.A. Tonic activation of NMDA receptors by ambient glutamate enhances excitability of neurons // Science. 1989. V.246. N4931. P. 815-818.

20 Lerma J., Paternain A.V., Naranjo J.R., Mellstrom B. Functional kainate-selective glutamate receptors in cultured hippocampal neurons // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1993. V.90. N24. P. 11688-11692.

21 Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // *Нейрофизиология/Neurophysiology*. 2002. Т.34. N1. P. 82-92

22 Mehta A.K., Ticku M.K. An update on GABA(A) receptors // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999. V.29. N2-3. P. 196-217.

23 Семьянов А.В., Годухин О.В. Клеточно-молекулярные механизмы фокального эпилептогенеза // *Усп. Физиол. Наук*. 2001. Т.32. N1. P. 60-78

24 Dalby N.O., Mody I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach // *Curr Opin Neurol*. 2001. V.14. N2. P. 187-192.

25 Kullmann D.M., Semyanov A. Glutamatergic modulation of GABAergic signaling among hippocampal interneurons: novel mechanisms regulating hippocampal excitability // *Epilepsia*. 2002. V.43. Suppl 5. P. 174-178.

26 Semyanov A., Kullmann D.M. Kainate receptor-dependent axonal depolarization and action potential initiation in interneurons // *Nat. Neurosci.* 2001. V.4. N7. P. 718-723.

27 Semyanov A., Kullmann D.M. Modulation of GABAergic signaling among interneurons by metabotropic glutamate receptors // *Neuron*. 2000. V.25. N3. P. 663-672.

28 Shigemoto R., Kinoshita A., Wada E. et al. Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus // *J. Neurosci.* 1997. V.17. N19. P. 7503-7522.

29 Cossart R., Tyzio R., Dinocourt C. et al. Presynaptic kainate receptors that enhance the release of GABA on CA1 hippocampal interneurons // *Neuron*. 2001. V.29. N2. P. 497-508.

30 Semyanov A.V., Walker M.C., Kullmann D.M. Tonic GABAA mediated conductances differ between hippocampal interneurons and pyramidal cells // *Program No. 430.3. 2002 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience. 2002. V.CD-ROM.

- 31 Isaacson J.S. Spillover in the spotlight // *Curr. Biol.* 2000. V.10. N13. P. R475-R477.
- 32 Семьянов А.В. Эффект активации каинатных рецепторов на тоническое и фазическое ГАМКергическое торможение в интернейронах поля CA1 срезов гиппокампа морской свинки // *Журн. Высш. Нервн. Деят.* 2003. Т.53. N2. P. 193-201
- 33 Koch. Anxiolytic Profiles / Koch, S. Gershon, A. Elison // *J Clin Psychiatry* V. – 44 (11, Sec. 2). –1983. – P. 45–56.
34. Серединин С.Б. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта / С.Б. Серединин, Т.А. Воронина, Г.Г. Незнамов. – М.: Вестн. РАМН. – 11. –1998. – С. 3–9.
- 35 Воронина Т.А., Серединин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков / Т.А. Воронина, С.Б. Серединин // *Эксперимент. и клин. фармакол.* – Т.5. –2002. – С.4–17.
36. Незнамов Г.Г. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Д.В. Чумаков, В.К. Бочкарев, С.Б. Серединин // *Эксперимент. и клин фармакол.* – Т. 64 (2). – 2001. – С. 15–29.
37. Чумаков Д.В. Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика афобазола. Дис. ... канд. мед. наук. М. – 2004.
38. Соловьева И.К. Новый селективный анксиолитик афобазол / И.К. Соловьева // *РМЖ.* – 2006. – т. 14. – №5. – с. 385–388.
39. Ловягин А.Н. Современный фармацевтический справочник / А.Н. Ловягин. – Д. – 2011. – с.457.
40. Bremer JD. СПЕКТ [I-123] Iomazenil Measurement of the Benzodiazepine Receptor in Panic Disorder / JD Bremer, RB Innis, T White // *Society Biol Psychiat.* – V.47. –2000. – P. 96–106.
41. Brouette TE, Goddard AW. Pathogenesis of Generalized Anxiety Disorder. In *Textbook of anxiety disorders*. Ed. By Stein DJ, Hollander E.

American Psychiatry publishing inc. Washington DC, London, England. 2002. – p. 119–34.

42. Nutt D. Imaging receptors in human anxiety / D. Nutt // *Internat J Neuropsychopharmacol.* – V. 7 (suppl. 1). –2004. – p. 17.

43. Schlegerl S. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by iomazenil-SPECT: a preliminary report / S Schlegerl, H Steinert, A Bockisch // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – V. 244. –1994. – P. 49–51.

44. Weizman R. Alteration of platelet benzodiazepine receptors by stress of war / R Weizman, N Laor, L Karp // *Am J Psychiatry.* – V. 151. –1994. –P. 766–7.

45 Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // *Эксперимент. и клин. фармакол.* – Т.5. –2002. – С.4–17.

46. Незнамов Г.Г. Новый селективный анксиолитик афобазол / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Д.В. Чумаков, Л.Э. Маметова // *Журн. неврол. и психиат. им С.С.Корсакова.* – 105 (4). –2005. – С. 35–40.

47. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – Київ: МОЗ України. Державний фармакологічний центр. – 2001. – 527 с.

48. Лапин И. Г. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики / И. Г. Лапин // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 58–62.

49. Сергеев П. В. Рецепторы физиологически активных веществ / В. П. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров. – М. : Медицина. – 1999. – 396с.

50. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le Pinchon, M. Jalfre // *Nature.* – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.

- 51 Смулевич А.Б. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине / А.Б. Смулевич, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. – М.: Медиа Сфера. – 2005.
52. Беялов Ф.И. Психические расстройства в терапевтической практике. Рекомендации по диагностике и лечению / Ф.И.Беялов. – Иркутск. – 2011. – 37 с.
53. Seredenin S., Neznamov G., Yarkova M. The International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2008.– 11.– 275.
54. L. L. Iversen, The Monoamine Hypothesis of Depression Licinio, M. L. Wong (eds.), Biology of Depression. From Novel Insights to Therapeutic Strategies. pp. 71 – 86 (WILEY-VCH, Weinheim, 2005).