УДК 615.214.22

Г. І. Сівко

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕНАНТОАТУ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЙОГО ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Серед анксіолітичних, снодійних, протисудомних засобів похідні 1,4-бенздіазепіну займають домінуюче положення. Вони є найбільш розповсюдженими препаратами у клінічній та амбулаторній практиці, використовуються практично в усіх галузях медицини (психіатрія, неврологія, хірургія, дерматологія, педіатрія, геронтологія, онкологія, акушерство і гінекологія та ін.). У психіатричній практиці анксіолітики ефективні при різних невротичних, неврозоподібних, психопатичних і психопатоподібних станах, що супроводжуються тривогою, страхом, підвищеною дратівливістю, емоційною лабільністю, безсонням, збудженням, напруженістю. Деякі анксіолітики ефективні при емоційному стресі, фобіях, іпохондричних синдромах, неглибоких депресивних станах, психогенних психозах, панічних станах [1; 2].

Анксіолітики постійно вживаються хворими з хронічною тривогою, для яких вони є життєво необхідними препаратами.

Застосування проліків 1,4-бенздіазепіну дозволяє значно підвищити ефективність терапії, тому розробка і вивчення ліків-попередників на основі похідних 1,4-бенздіазепіну — актуальна проблема сучасної фармацевтичної хімії [3; 4].

Метою даної роботи було вивчення фармакологічних характеристик нового похідного 1,4-бенздіазепіну, який є складним ефіром 3-гідроксифеназепаму й енантової кислоти, на моделях поведінки тварин, що нагадують прояви депресії у людини і є селективно чутливими до здійснення ефективного антидепресивного лікування [5].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на 50 безпородних білих мишах-самцях масою 18–30 г.

У кожній групі було по 5 експериментальних тварин. Усім тваринам енантоат 3-гідроксифеназепаму вводили перорально одноразово дозою 1 мг/кг. Ця доза може вважатись оптимальною за коразоловим тестом, на підставі проведеного нами вивчення залежності «доза–ефект» при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму [6]. При цьому було доведено, що подальше підвищення дози не змінює фармакологічного ефекту препарату, що може бути пов'язано з насиченням бенздіазепінових рецепторів.

Контролем була група тварин, які не одержували препарат.

Седативну дію даної речовини оцінювали за методикою відкритого поля, з реєстрацією кількості перетнутих тваринами квадратів (рухова активність), кількості стійок тварин на задніх лапах (вертикальна активність) і кількості зазирань у отвори (дослідницька активність) (10 груп тварин для всіх трьох параметрів тесту відкритого поля). Спостереження проводилося протягом 3 хв.

Анксіолітична дія енантоату 3-гідроксифеназепаму на орієнтовно-дослідницькі реакції експериментальних тварин в умовах стресу вивчалася за допомогою тесту чорно-білої камери [7]. Реєструвався час перебування миші в темному відсіку (рефлекс нори) та кількість виходів і виглядань в освітлений відсік. Відомо, що анксіолітики збільшують кількість виходів і час перебування в світлому відсіку камери, контрольні ж тварини вважали за краще перебувати в темному відсіку [8].

Депресивну активність у піддослідних тварин вивчали за тестом вимушеного плавання Порсолта [9]. Реєструвався час іммобільності (зависання), що інтерпретується як прояв відчаю (депресивна дія), латентність і сумарна тривалість якого можуть змінюватися під дією введеного препарату.

Експериментальні результати були оброблені загальноприйнятими методами з обчислюванням середньої арифметичної величини, середнього відхилення середньої арифметичної, критерію Стьюдента та коефіцієнта вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Визначення рухової активності (за кількістю перетнутих квадратів і стійок) експериментальних тварин після перорального одноразового введення енантоату 3-гідроксифеназепаму дозою 1 мг/кг в інтервалі 0,5–94 год довело, що в цьому інтервалі часу спостерігається зниження рухової активності порівняно з контро-

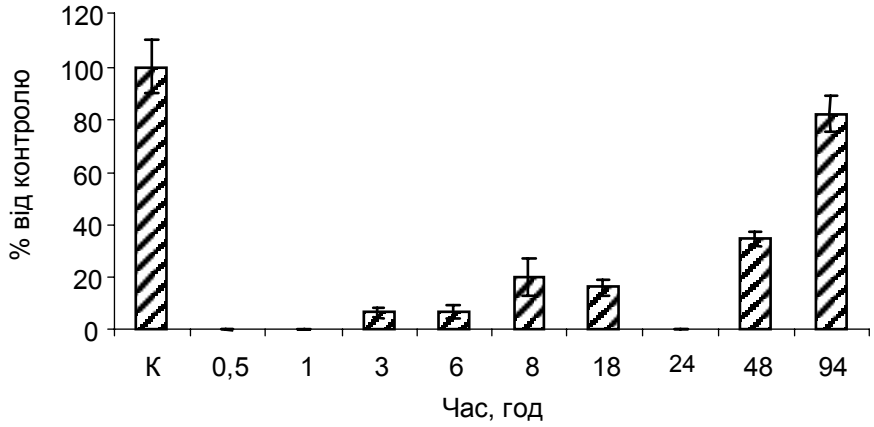

Рис. 1. Спонтанна рухова активність тварин (вертикальні переміщення) при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму (1 мг/кг) за тестом «відкрите поле»

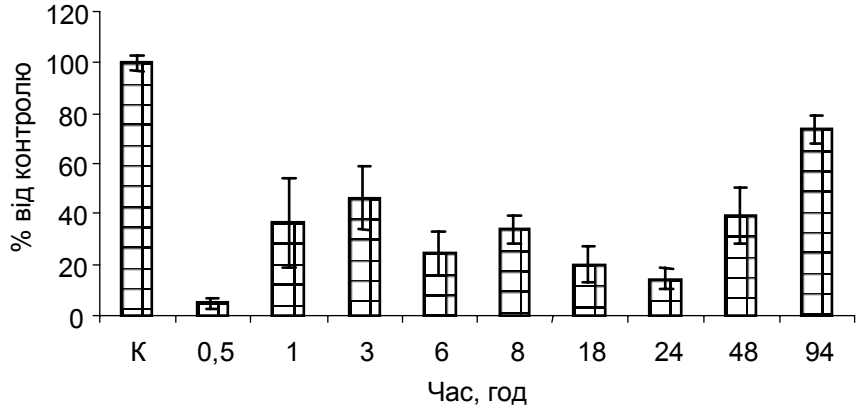

Рис. 2. Спонтанна рухова активність тварин (горизонтальні переміщення) при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму (1 мг/кг) за тестом «відкрите поле»

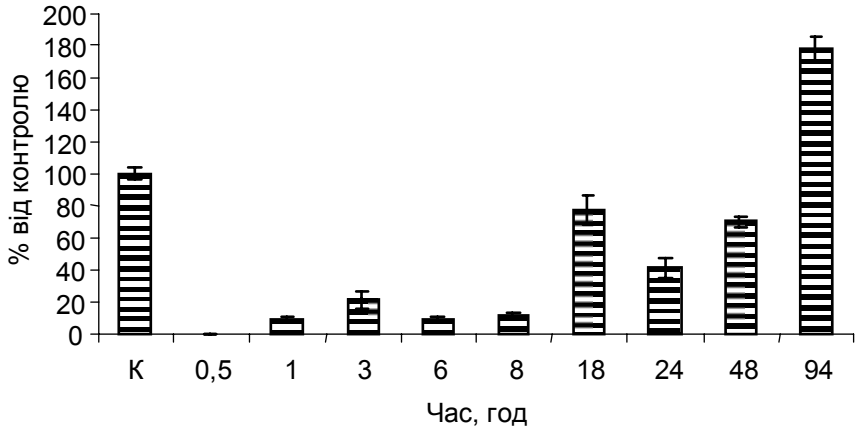

Рис. 3. Дослідницька активність тварин при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму (1 мг/кг) за тестом «відкрите поле»

лем (рис. 1, 2), яке свідчить про пролонгацію седативної дії досліджуваного препарату. Отримані результати значною мірою співпадають із впливом феназепаму на організм експериментальних тварин при однаковій дозі й умовах введення [10].

Вивчення дослідницької активності тварин показало, що в інтервалі часу від 18 до 48 год після введення препарату спостерігалося певне зростання вказаної активності порівняно з повною відсутністю її на початку експерименту (рис. 3). Проте до 94-ї години після введення спостерігалося значне зростання дослідницької активності порівняно з контролем, що свідчить про зменшення вмісту активної речовини в біофазі дії. Відомо, що похідні 1,4-бенздіазепіну низькими дозами (0,1–0,2 мг/кг) викликають зростання дослідницької активності [11].

В інтервалі від 0,5 до 94 год після перорального введення енантоату 3-гідроксифеназепаму був відсутній ефект міорелаксації в експериментальних тварин, на фоні прояву виражених седативних властивостей, на відміну від інших препаратів бенздіазепінового ряду (уксепам, діазепам, феназепам) при їх пероральному одноразовому введенні [12].

За результатами тесту вимушеного плавання Порсолта (табл. 1) було встановлено, що енантоат 3-гідроксифеназепаму досліджуваною дозою (1 мг/кг) виявляє депресивну активність. В інтервалі від 0,5 до 72 год після його введення рухова активність значно знижена, а термін іммобільності експериментальних тварин утричі перевищує контрольні значення. Тільки через 94 год після введення термін іммобільності дорівнює контрольним значенням. Поведінковий тест «відчаю», проведений в аналогічних умовах для феназепаму при пероральному одноразовому введенні дозою 4 мг/кг (в 4 рази більшою за досліджувану) показує, що час іммобільності дорівнює контрольним значенням уже через 48 год після введення препарату [10]. Можна дійти висновку, що енантоат 3-гідроксифеназепаму досліджуваною дозою виявляє пролонговану депресивну активність.

Однією з найчутливіших моделей для вивчення анксіолітичної активності препарату є чорно-біла камера [13].

Дані, наведені в табл. 2, свідчать про наявність у досліджуваного препарату анксіолітичної активності, що вияв-

Таблиця 1

Депресивна активність енантоату 3-гідроксифеназепаму при пероральному одноразовому введенні за тестом вимушеного плавання Порсолта, 1 мг/кг, n=5, M±m

Час після введення, год	Термін іммобільності, с	Час після введення, год	Термін іммобільності, с
Контроль	33,3±5,0	18	125±10***
0,5	135±15***	24	86±8**
1	111±10***	48	101±8***
3	85±5**	72	84±5**
6	105±8***	94	28±5
8	160±6***		

Примітка. У табл. 1 і 2: * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 (відносно контрольних значень).

Таблиця 2

Анксіолітична активність енантоату 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні, у тесті «чорно-білої камери», 1 мг/кг, m=5, M±m

Час, год	Сидіння в норі, с	Сидіння в світлому відсіку, с	Кількість виходів у світлий відсік
Контроль	38,8±3,1	141,2±3,1	0,5±0,1
0,5	0	180	0
1	0	180	0
3	29,0±2,3*	151,0±2,3*	1,2±0,1**
6	8,0±0,8***	172,0±0,8***	0,6±0,2
8	30,0±2,3*	150,0±2,3*	0,4±0,1
18	23,6±1,8**	156,4±1,8**	1,8±0,1***
24	14,0±1,4***	166,0±1,4**	0,6±0,2
48	46,0±2,9	134,0±2,9	2,4±0,3**

лялося збільшенням часу перебування експериментальних тварин у світлому відсіку. Отримані дані корелюють із результатами для феназепаму [10].

Висновки

У результаті проведеного дослідження було доведено, що енантоат 3-гідроксифеназепаму при пероральному одноразовому введенні досліджуваною дозою 1 мг/кг чинить седативну, анксіолітичну і депресивну активність при повній відсутності міорелаксації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бледнов Ю. А., Середенин С. Б., Бадыштов Б. А.* Фармакогенетика эмоционально-стрессовых реакций // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. — 1990. — С. 46-47.

2. *Смулевич А. Б., Иванов С. В., Дробижев М. Ю.* Бенздиазепины: история и современное состояние проблемы // Журн. невропатол. и психиатрии. — 1998. — Т. 98, № 8. — С. 4-13.

3. *Reul J., Holsboer F.* Corticotropin — releasing factor receptors 1 and 2 anxiety and depression // Current Opinion in Pharmacol. — 2002. — N 2. — P. 23-33.

4. *Argyropoulos S. V., Sandford J. J., Nutt D. J.* The psychobiology of anxiolytic drags. Part 2: Parmacological treatments of anxiety // Pharmacol. And Therapeutics. — 2000. — Vol. 88. — P. 213-227.

5. *Stanford S. C.* Stress. A major variable in the psychopharmacologic response // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1996. — Vol. 54, N 1. — P. 211-217.

6. *Протисудомна* активність складних ефірів 3-гідроксифеназепаму при їх пероральному введенні / Г. І. Сівко, І. М. Кириченко, Г. В. Мальцев та ін. // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 4. — С. 22-26.

7. *Лапин И. Г.* Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики // Экспер. клин. фармакол. — 2000. — Т. 63, № 3. — С. 58-62.

8. *Лапин И. Г.* Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека — единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» // Журнал ВНД им. И. П. Павлова. — 1999. — Т. 49, № 3. — С. 521-526.

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

10. *Александрова О. І.* Фармакологічні властивості феназепаму при різних шляхах введення: Дис. … канд. біол. наук: 14.03.05. — Одеса, 2006. — 139 с.

11. *Феназепам* / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский / Под ред. А. В. Богатского. — К.: Наук. думка, 1985. — 288 с.

12. *Гидазепам*. Спектр фармакологической активности гидазепама и его место среди известных транквилизаторов. / С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко и др. / Под ред. С. А. Андронати. — К.: Наук. думка, 1992. — 196 с.

13. *Calatayud F., Belzung C.* Emotional reactivity in mice, a case of nongenetic heredity // Physiol. Behav. — 2001. — Vol. 74. — P. 355-362.