

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ОНУФРИЕНКО ОКСАНА ВІКТОРІВНА**

УДК: 615.214+615.46+547.893

**Нейротропна активність в ряду нових  
3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів**

14.03.05 - фармакологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

Одеса - 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського НАН України.

**Науковий керівник:**

доктор біологічних наук, професор  
**Карасьова Тамара Леонідівна,**  
Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського  
НАН України, м. Одеса, провідний науковий  
співробітник відділу медичної хімії

**Офіційні опоненти:**

доктор біологічних наук, професор  
**Кравченко Ірина Анатоліївна**  
Одеський національний університет  
імені І. І. Мечникова МОНмолодьспорту України,  
м. Одеса, професор кафедри фармацевтичної хімії

доктор біологічних наук, професор  
**Маслова Наталія Федорівна,**  
Державне підприємство "Державний науковий  
центр лікарських засобів та медичної продукції",  
м. Харків, завідувач  
лабораторії біохімічної фармакології

Захист відбудеться „12” жовтня 2012 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, Одеса, Валіховський пров., 2).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, Одеса, Валіховський пров., 3).

Автореферат розісланий „10” вересня 2012 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,  
д.мед.н., професор

В. В. Годован

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Похідні 3-заміщених 1,4-бенздіазепін-2-онів мають різноманітні нейротропні властивості (анксіолітичні, протисудомні, снодійні, анорексигенні, антидепресивні, анагетичні). Фармакологічні ефекти цих речовин обумовлені, головним чином, їх зв'язуванням з бенздіазепіновими, брадикініновими, холецистокініновими (ССК) рецепторами двох підтипів - ССК<sub>1</sub> і ССК<sub>2</sub> [Андронати С. А. и соавт., 2011].

Процес створення нових лікарських засобів 1,4-бенздіазепінової структури базується на великому матеріалі зі зв'язку будова – властивості – активність, метаболізму і фармакокінетики, а також уявленнях про молекулярні механізми дії цих речовин [Андронати С. А. и соавт., 1992; Головенко Н. Я., 2004].

У Фізико-хімічному інституті (ФХІ) ім. О. В. Богатського НАН України створений новий снодійний засіб циназепам (препарат Левана® ІС) (3-гемісукцинілокси-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он) [Андронати С. А. та ін., 2010], який відрізняється від інших бенздіазепінів за снодійною дією (нітразепам, флунітразепам, тріазолам, мідазолам) [Воронина Т. А., 2011] тим, що не змінює структуру сну [Годлевський Л. С. та ін., 2005].

Розлади сну відносяться до найменш специфічних порушень нервово-психічної діяльності. Поряд з неврастенічними, депресивними та іншими порушеннями "невротичного рівня" вони можуть входити до структури усіх, без винятку, психічних (депресій, шизофреній, деменцій) і соматичних захворювань [Gottesmann С., 2004]. Однак серед великої кількості снодійних препаратів немає жодного, який би не мав побічної дії (толерантність, міорелаксація, ефект після дії) [Карасева Т. Л. та ін., 2003; Андронати С. А. та ін., 2004].

Більшість снодійних засобів, які використовують для лікування розладів сну:, похідні бенздіазепінів, хіназоліни (метаквалон), піперидиндіони (глютетимід), етаноламіни (донорміл), барбітурати змінюють фізіологічну природу сну за рахунок зниження тривалості швидкого сну (REM-sleep) [Monti J. M., 2010], тоді як небенздіазепінові гіпнотики (зопіклон, золпідем) мало впливають на фази сну [Nakajima T. et. al., 2000].

Основним метаболітом циназепаму є 3-гідроксифеназепам (7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он), який за анксіолітичною, протисудомною та снодійною активністю подібний до циназепаму [Воронина Т. А та ін., 1982], але на сьогодні не вивченим залишається його вплив на структуру сну. Невирішеним залишається також питання про вплив циназепаму та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму на структуру сну в умовах патології.

Проблема толерантності до психотропних препаратів (снодійних, нейролептиків, анксіолітиків та ін.) є однією з актуальних у фармакології та медичній хімії [Громов Л. О. та ін., 2009]. Клінічні та експериментальні спостереження свідчать про можливість розвитку толерантності до бенздіазепінових препаратів, яка залежить від дози, тривалості введення, виду тварин і встановленого прояву дії [Plaznik A., 1995]. Однак процеси розвитку толерантності до циназепаму та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму до теперішнього часу не були вивчені.

Актуальним є пошук сполук з нейротропною активністю серед нових синтезованих 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, які володіли б менш вираженою побічною дією (міорелаксацією, атаксією, порушенням пам'яті).

**Зв'язок роботи з науковими програмами планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідницької роботи ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України та виконувалася за постановою бюро Відділення хімії НАН України за темами: "Синтез, структура, властивості та молекулярне розпізнавання центральними та периферичними рецепторами біологічно активних гетероциклічних сполук та

пептидоміметиків" (№ держреєстрації 0105U002634) та "Структурно-функціональне вивчення біологічно активних сполук та каталітичних систем та матеріалів для оптоелектроніки" (№ держреєстрації 0107U001300). Дисертант є співвиконавцем цих тем.

**Мета і завдання роботи.** Метою роботи є встановлення зв'язку структура - нейротропна активність сполук у ряду нових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну, порівняльна оцінка гіпнosedативних властивостей циназепаму та його основного метаболіту - 3-гідроксифеназепаму.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні *завдання*:

1. Дослідити спектр фармакологічної активності 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (гіпнosedативну, протисудомну, анксиолітичну, вплив на пам'ять), визначити значення ED<sub>50</sub> за основними видами дії, встановити гостру токсичність (LD<sub>50</sub>).

2. Дослідити толерантність до циназепаму (препарату Левана<sup>®</sup> ІС) при тривалому введенні мишам протягом 14 та 30 діб.

3. Дослідити толерантність до метаболіту циназепаму - 3-гідроксифеназепаму при хронічному введенні мишам протягом 14 та 30 діб.

4. Дослідити за допомогою нейрофізіологічних методів дослідження вплив на структуру сну метаболіту циназепаму - 3-гідроксифеназепаму.

5. Дослідити вплив циназепаму та його метаболіту - 3-гідроксифеназепаму, на цикл "спанья - неспанья" на інтактних тваринах та на щурах з попереднім введенням резерпіну.

*Об'єкт дослідження:* пошук та фармакологічне вивчення нових нейротропних засобів.

*Предмет дослідження:* аналіз нейротропної та гіпнosedативної активності ГАМК-ергічних сполук – похідних 1,4-бенздіазепінового ряду.

*Методи дослідження* – фармакологічні, нейрофізіологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Серед нових сполук - 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів виявлено сполуки, які у низьких дозах не поступаються циназепаму (препарату Левана<sup>®</sup> ІС) за протисудомною (0,03-0,12 мг/кг) і седативною (0,25-0,40 мг/кг) активністю при внутрішньоочеревинному введенні. Встановлено, що гіпнosedативна та протисудомна активність залежить від структури та фізико-хімічних властивостей вивчених сполук: із збільшенням довжини ланцюга ацильного фрагменту та ліпофільності гіпнosedативна та протисудомна активність зменшуються.

Вивчені сполуки володіють менш вираженими побічними ефектами (міорелаксацією, порушенням пам'яті).

У порівняльному аспекті досліджено нейрофізіологічну дію циназепаму та його основного метаболіту 3-гідроксифеназепаму та їх вплив на показники циклу "спанья – неспанья" у інтактних тварин та у щурів з попереднім введенням резерпіну. Показано, що 3-гідроксифеназепам не змінює структуру сну. Вперше на основі нейрофізіологічного аналізу встановлено, що у щурів з синдромом порушень циклу "спанья - неспанья", викликаного застосуванням резерпіну, циназепам і 3-гідроксифеназепам нормалізують тривалість фази поверхневого повільнохвильового сну, збільшують тривалість фази парадоксального сну та знижують його фрагментованість.

Проведене порівняльне дослідження толерантності до циназепаму та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму при тривалому введенні 14 і 30 діб показало, що при тривалому введенні циназепаму мишам зберігається снодійна дія і розвивається толерантність за седативною дією. На відміну від циназепаму у 3-гідроксифеназепаму розвивається толерантність за снодійною дією і спостерігається відновлення седативної активності на 30-ту добу введення.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведене дослідження дозволило розширити і поглибити уявлення про фармакологічні властивості нових похідних 7-бром-5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, обґрунтувати доцільність їх

можливого застосування у медичній практиці для лікування порушень сну, для попередження або зменшення судом, що виникають при різних нападах епілепсії.

Аналіз отриманих даних дає підґрунтя вважати досліджені похідні 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они перспективними сполуками для подальшого пошуку і вивчення речовин з нейротропною активністю на основі зв'язку структура – біологічні властивості – механізм дії.

Результати роботи також можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні курсів з фармакології, медичної хімії, фізіології у вищих навчальних закладах.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, виконані всі експериментальні дослідження. Проведено математичну обробку одержаних результатів, оформлено їх у вигляді таблиць і рисунків, здійснено аналіз результатів та опубліковано основні положення дисертації. Автор висловлює глибоку вдячність за допомогу при проведенні нейрофізіологічних методів дослідження зав. кафедри біофізики, інформатики та медичної апаратури Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професору Л. С. Годлевському, при проведенні радіолігандних досліджень - к.х.н., ст.н.с. В. І. Павловському, м.н.с., к.х.н. І. А. Бойко відділу медичної хімії ФХІ ім. О. В. Богатського НАН України.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: національній науково-технічній конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів" (Львів, 2008), III всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених "Хімічні проблеми сьогодення" (Донецьк, 2009), V міжнародній науково-практичній конференції "Наукові дослідження – теорія та експеримент 2009" (Полтава, 2009), IV-th International young Scientists conference "Biodiversity. Ecology. Adaptation. Evolution" (Odessa, 2009), V міжнародній науково-практичній конференції "Розвиток наукових досліджень 2009" (Полтава, 2009), 82-й міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених "Теоретические и практические аспекты современной медицины" (Сімферополь, 2010), науковій конференції, присвяченій 100-річчю від дня народження доцента Лариси Юхимівни Бешевлі (Одеса, 2010), VII міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів "Молодь і поступ біології" (Львів, 2011), XI-ому науково-практичному семінарі "Научные основы создания лекарственных средств" (Гурзуф, 2011), IV-ому Національному з'їзді фармакологів України (Київ, 2011).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 14 друкованих праць, з них 4 статті у фахових наукових журналах і тези 10 доповідей у збірниках наукових конференцій.

**Структура та об'єм дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 130 сторінках комп'ютерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури. Роботу проілюстровано 20 рисунками, 11 таблицями та 2 схемами. Бібліографічний список літератури включає 188 найменувань, з яких 49 кирилицею і 139 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Досліди проводили на 750 безпородних мишах-самцях масою 18-25 г та 400 білих щурах лінії Вістар масою 180-380 г розведення віварію Одеського національного медичного університету. Тварини утримувалися в звичайних умовах віварію на стандартному харчовому раціоні при природному світловому циклі.

У ході роботи досліджено 18 нових похідних 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. Синтез досліджуваних сполук був здійснений у відділі медичної хімії

ФХІ ім. О. В. Богатського НАН України (зав. відділом академік НАН України С. А. Андронаті). Дослідження виконано у відділі медичної хімії ФХІ ім. О. В. Богатського НАН України згідно біоетичних норм (протокол комісії з біоетики ФХІ ім. О. В. Богатського НАН України від № 7 від 01.12.2011 р.)

Досліджувані речовини вводилися внутрішньоочеревино в ізотонічному розчині натрію хлориду (0,9 %) з розчинником Твін-80 за 30-40 хв до початку експерименту. Контрольним тваринам вводили відповідні об'єми фізіологічного розчину та твінової суспензії. Досліджувані речовини вводилися в інтервалі доз 0,03-5 мг/кг. Експериментальним шляхом були знайдені дози, в яких сполуки проявляли виразні фармакологічні властивості.

Вплив 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів на снодійну активність досліджували за методами "продовження" і "потенціювання снодійної дії барбітуратів" у дослідах на мишах [Вороніна Т. А. і співавт., 1982]. Біологічну активність речовин виражали за допомогою ефективної дози, що викликала розвиток бічного положення у 50 % тварин (ED<sub>50</sub>) порівняно з контролем [Вороніна Т. А. і співавт., 1982].

Протисудомна дія досліджуваних сполук вивчалась за методом "антагонізму з коразолом" [Angelis L., 1979], седативну активність тварин вивчали за методикою „відкритого поля" [Гацура В. В., 1974], антидепресивну активність оцінювали за методом "форсованого плавання" у дослідах на мишах [Porsolt R. O. at al., 1979], анксиолітичну активність вивчали в дослідах на щурах в умовах "Конфліктної ситуації" [Вороніна Т. А. та співавт., 1982], вплив на пам'ять - методом "водного лабіринту Моріса" [Morris R., 1984], вплив на апетит – методом "Анорексія" [Dezube M., 1995] у дослідах на щурах. Вивчення механізмів снодійної активності здійснювали за допомогою нейрофізіологічного аналізу електрокортикограми (ЕКОГ) у дослідах на щурах [Shandra A. A., 1998]. Антигіпоксичні властивості вивчали за методом "гіпоксії з гіперкапнією у гермооб'ємі", наявність міорелаксації вивчали за методом „стрижню, що обертається". Гостру токсичність вивчали за тестом "Літчфілда і Уілкоксона" у дослідах на мишах [Вороніна Т. А. і співавт., 1982].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою Microsoft Excel за допомогою обчислення середнього арифметичного та його рівня значимості за критерієм достовірності Стьюдента [Лакін Г. Ф., 1990].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Вивчення фармакологічної активності нових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів. З метою виявлення серед нових похідних 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (сполуки 1-18) (рис.1) біологічно активних речовин було вивчено широкий спектр видів їх активності: гіпноседативна, протисудомна, анксиолітична, міорелаксанта, вплив на пам'ять та апетит, а також встановлений рівень їх токсичності.

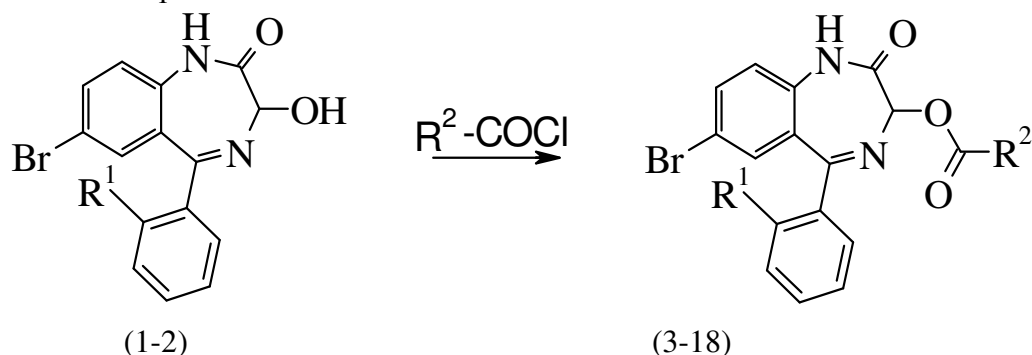


Рис.1 Структурні формули досліджених сполук 1-18

Вивчення фармакологічної активності 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (сполуки 1-18) у дослідах на мишах показало, що всі вивчені сполуки виявляють високу снодійну активність з ED<sub>50</sub> 0,22 - 1,50 мг/кг, відповідно (див. табл. 1). Деякі із синтезованих сполук 1-14 за снодійною активністю не поступаються

циназепаму та його метаболіту - 3-гідроксифеназепаму, ED<sub>50</sub> для яких становить, відповідно, 0,37 і 0,25 мг/кг.

Слід зазначити, що для вивчених сполук 1-14 з невеликою довжиною ацильного фрагменту не відмічено достовірних відмінностей у величинах ED<sub>50</sub> за снопідійною активністю.

Таблиця 1

Гіпноседативна активність 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів в умовах методів "потенціювання снопідійної дії барбітуратів" та "відкритого поля" в дослідах на мишах, n = 10

№ сполук	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Тест "потенціювання снопідійної дії барбітуратів", (ED <sub>50</sub> , мг/кг)	Тест "відкритого поля", (ED <sub>50</sub> , мг/кг)	K <sub>i</sub> , nM	logP
1	2	3	4	5	6	7
1	Cl	-	0,25	0,20	4,41	3,91
2	H	-	0,36	0,27	3,63	3,35
3	Cl	CH <sub>3</sub>	0,22	0,18	10,47	4,14
4	H	CH <sub>3</sub>	0,37	0,28	27,56	3,58
5	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,30	0,19	3,09	4,8
6	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,39	0,31	15,43	4,24
7	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,40	0,28	1,05	5,21
8	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,45	0,29	99,2	4,65
9	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0,42	0,33	2,6	5,63
10	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0,50	0,35	6,06	5,07
11	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0,35	0,24	46,8	6,05
12	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0,38	0,36	-	5,49
13	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	0,40	0,38	49,6	6,46
14	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	0,53	0,46*	-	5,91
15	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	0,90*	0,82*	30,3	6,88
16	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	1,20*	0,92*	-	6,32
17	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	1,10*	0,85*	-	8,55
18	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	1,50*	0,97*	-	7,99
19 Циназепам	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0,37	0,27	-	72,4

Примітка:

У табл. 1 та рис. 2 достовірність відносно циназепаму при \*p < 0,05.

Мабуть це пов'язано з однаковою швидкістю їх гідролізу у печінці і швидким надходженням активного метаболіту у мозок, однак не слід виключати активність і самих

естерів. Зі збільшенням довжини ланцюга у третьому положенні у ряді 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (сполуки 15-18) снодійний ефект достовірно знижується порівняно до сполук 1-14.

Синтезовані сполуки в інтервалі доз ED<sub>50</sub> 0,18-0,97 мг/кг виявляють також седативні властивості в дослідах на мишах за методом "відкритого поля" (табл. 1). Встановлено, що фармакологічна активність досліджених сполук залежить від структури та їх фізико-хімічних властивостей (табл. 1). Для досліджених сполук нами була встановлена константа розподілу у системі "октанол-вода" log P, яка характеризує здатність біологічно активних речовин проникати крізь біомембрани (табл. 1). Слід зазначити, що для вивчених сполук з невеликою довжиною ацильного фрагменту (сполуки 1-6) не відмічено достовірних відмінностей у величинах ED<sub>50</sub> за седативною активністю. Зі збільшенням довжини ацильного фрагменту, і збільшенням log P сполук (7-10), фармакологічна активність знижується (табл. 1).

Вивчення механізму дії 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, сполуки (1-19) методом радіолігандного аналізу показало, що вони мають високий афінитет до центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБД) і нами відмічено задовільна кореляція між величинами ED<sub>50</sub> за гіпноседативною активністю та величиною K<sub>1</sub> (табл.1).

Вони також володіють менш вираженою міорелаксатною дією, ED<sub>50</sub> для досліджуваних сполук за цим видом активності становить 2,5-6 мг/кг. Зі збільшенням довжини ацильного ланцюга у третьому положенні міорелаксатна активність знижується.

Як показали наші дослідження з вивчення протисудомної активності на моделі "антагонізму з коразолом" в дослідах на мишах, 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они виявляють високу протисудомну активність з ED<sub>50</sub> від 0,03 до 0,40 мг/кг.

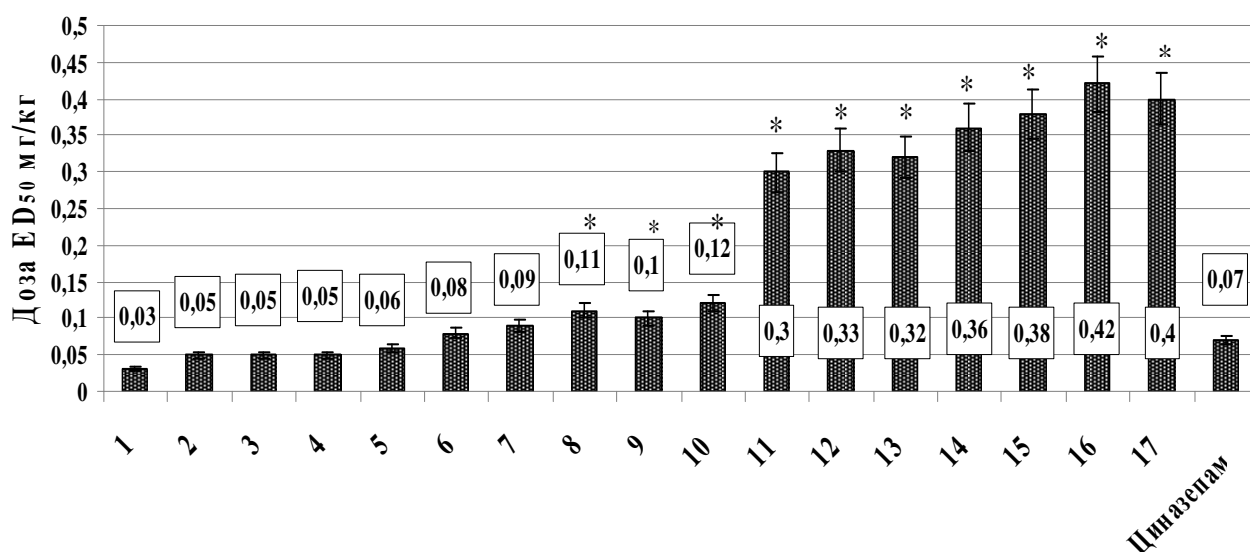


Рис. 2. Протисудомна активність нових похідних 3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, n = 6

Деякі досліджувані сполуки (1-7) проявляють протисудомну активність на рівні циназепаму (препарату Левана<sup>®</sup> IC) (ED<sub>50</sub> 0,07 мг/кг). Збільшення довжини ацильного фрагменту у третьому положенні призводить до зниження протисудомної активності, але сполуки 14-17 не поступаються діазепаму (ED<sub>50</sub> 0,40 мг/кг) (рис. 2), який широко використовується у клінічній практиці, як анксиолітичний та протиепілептичний засіб.

В результаті проведених досліджень також було показано, що для сполук з великою довжиною ацильного фрагменту, на прикладі естеру енантової кислоти, відмічено недостовірне збільшення короткочасною та довгостроковою пам'яті дослідних



тварин у водному лабіринті Морріса. За умов застосування 3-гідроксифеназепаму, навпаки, відмічено зниження короткочасної та довготривалої пам'яті.

Анксиолітична дія досліджених сполук була вивчена за тестом "конфліктна ситуація" порівняно з 3-гідроксифеназепамом в дослідах на щурах. Результати дослідження показали, що похідні 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (сполуки 11-15) проявили помірну анксиолітичну активність, і деякі з них (сполуки 11, 13, 15) у 1,5-2 рази збільшували кількість ноцицептивних вживань води порівняно з контролем (табл. 2). Заміна атома хлору на атом водню приводить до зниження анксиолітичної активності до рівня контрольної групи тварин. Показано, що за анксиолітичною активністю досліджені сполуки значно поступаються метаболіту циназепаму 3-гідроксифеназепаму (90 караних узять води). Збільшення довжини ланцюга ацильного фрагменту приводить до зниження анксиолітичної активності (сполук 16-17).

Таблиця 2

Анксиолітична активність 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів за методом "конфліктна ситуація" в дослідах на щурах, n = 8

№ сполук	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Анксиолітична активність (кількість ноцицептивних вживань води)
11	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	34,4* ± 2,6
12	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	20,2 ± 5,6
13	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	26,8* ± 4,2
14	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	25,4* ± 3,7
15	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	31,0* ± 4,9
16	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	12,6 ± 6,2
17	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	11,8 ± 1,3
Контроль (інтактні щури)			14,4 ± 1,6
3-гідроксифеназепам			90,2* ± 4,5

Примітки:

1) достовірність відносно контролю при \*p < 0,05.

Вивчення гострої токсичності синтезованих сполук при внутрішньоочеревинному введенні показало, що їх LD<sub>50</sub> > 650 мг/кг в дослідах на мишах. Вони відносяться до IV класу токсичності і є малотоксичними сполуками за класифікацією К.К. Сидорова [1973].

Таким чином, проведені дослідження вказують на перспективність пошуку нових речовин з високою гіпноседативною активністю серед нових 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, які володіють менш вираженими побічними ефектами (міорелаксацією, порушенням пам'яті).

Вивчення у порівняльному аспекті розвитку толерантності до циназепаму та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму. Експериментальним шляхом було встановлено величини ED<sub>50</sub> для циназепаму (0,37 мг/кг) та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму (0,25 мг/кг) за кривою залежності доза-ефект.

Проведене дослідження показало, що при одноразовому введенні циназепаму дозою 0,4 мг/кг (ED<sub>50</sub>) загальна тривалість гексеналового сну становила 45 хв порівняно з контролем (28 хв). При реєстрації снодійного ефекту в групі тварин, які одержували циназепам протягом 14 і 30 діб дозою 0,4 мг/кг, спостерігається збереження цього ефекту, тобто не розвивається толерантність в ці терміни дослідження за основним ефектом (рис. 3(A)).

Отримані нами дані щодо вивчення толерантності до 3-гідроксифеназепаму за методом "продовження снодійної дії барбітуратів" показали, що через 14 діб після введення 3-гідроксифеназепаму до нього не розвивається толерантність і спостерігається збереження цього ефекту. Так, загальна тривалість сну дослідних тварин становила 47 хв порівняно з контролем (28 хв).

При реєстрації снодійного ефекту в групі тварин, які щоденно отримували 3-гідроксифеназепам дозою 0,25 мг/кг протягом 30 діб, спостерігається розвиток толерантності за основним ефектом і тривалість сну тварин зменшується у два рази порівняно до однократного введення (див. рис. 3(A)).

При одноразовому введенні циназепаму дозою 0,4 мг/кг спостерігається седативний ефект і зниження рівня загальної рухової активності у 4 рази, порівняно з контролем (рис. 3(Б)). На 14 і 30 добу введення реєструвалося ослаблення і відсутність седації у цих тварин і відзначалася тенденція до посилення загальної рухової активності у відкритому полі. При одноразовому введенні 3-гідроксифеназепаму дозою 0,25 мг/кг спостерігається зниження загальної рухової активності з 74 рухових актів у контролі до 18 - у досліді, тобто розвивається седативний ефект, як і у циназепаму.

На 14 добу введення реєструється розвиток толерантності за седативним ефектом, та загальна рухова активність мишей збільшується до рівня контрольних значень. Проте через 30 діб спостерігається зниження загальної рухової активності мишей у "відкритому полі" порівняно з групою тварин, яка отримувала 3-гідроксифеназепам протягом 14 діб, приблизно у 2 рази, тобто спостерігається відновлення седативного ефекту (див. рис. 3(Б)).

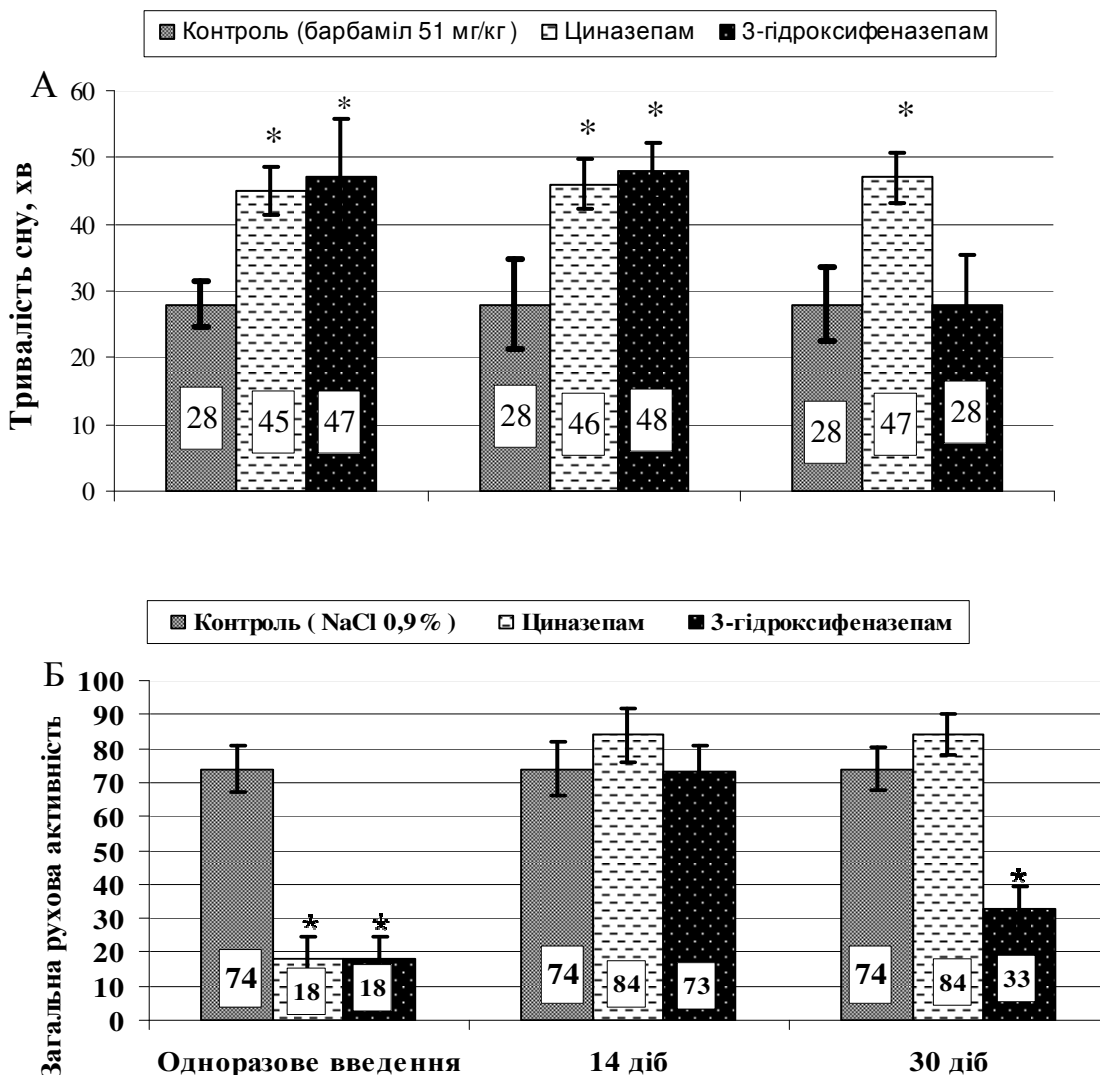


Рис. 3. Снодійна (А) та седативна (Б) активність циназепаму та 3-гідроксифеназепаму дозою 0,4 і 0,25 мг/кг, відповідно, при їх одноразовому та тривалому введенні протягом 14 та 30 діб за тестами "продовження снодійної дії барбітуратів" та за тестом "відкритого поля" в досліді на мишах,  $n = 10$   
1) достовірність відносно контролю при  $*p < 0,05$ .

Таким чином, отримані в цьому дослідженні результати свідчать про сприятливе поєднання ефектів у циназепаму: збереження основного снодійного ефекту, а у його метаболіту 3-гідроксифеназепаму - відновлення седативної активності.

*Вплив циназепаму та 3-гідроксифеназепаму на показники циклу «спання-неспанья» у інтактних тварин та у щурів з попереднім застосуванням резерпіну.* При застосуванні 3-гідроксифеназепаму дозою 2,5 мг/кг внутрішньоочеревинно спостерігалось скорочення фази неспанья на 7 %, а також збільшувалась тривалість фази поверхневого повільнохвильового сну на 9 % порівняно з відповідними показниками в групі контролю (рис. 4). Спостерігалось скорочення латентностей виникнення засинання (на 21 %) та латентного часу виникнення парадоксального сну (на 17 %).

Таким чином, 3-гідроксифеназепам, також як і циназепам, викликає виражений сомногенний вплив, але на відміну від циназепаму спричиняє лише продовження фази поверхневого повільнохвильового сну та не зменшує фазу парадоксального сну порівняно з контролем. Відомо, що інші представники 1,4-бенздіазепінового ряду (наприклад, феназепам і нітразепам) зменшують тривалість парадоксальної фази сну.

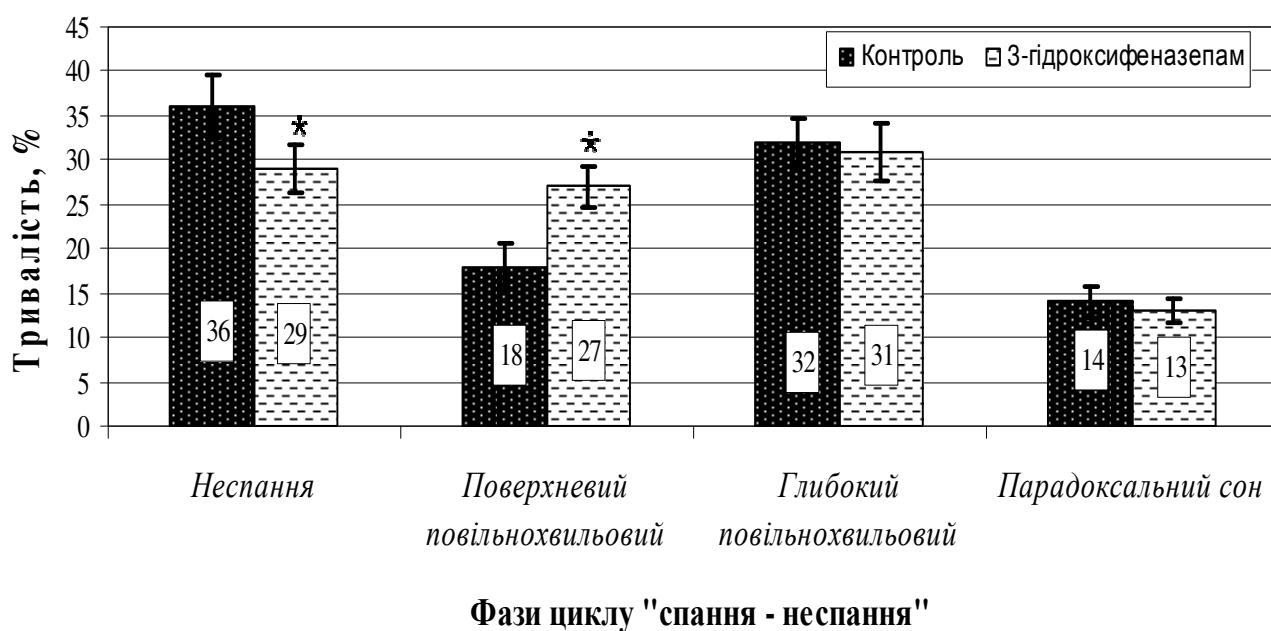


Рис. 4. Вплив 3-гідроксифеназепаму дозою 2,5 мг/кг на тривалість фаз "спання - неспанья" за даними ЕКОГ за чотирьохгодинний період дослідження в досліді на щурах,  $n = 10$

У рис. 4 та 5 достовірність відносно контролю при  $*p < 0,001$ .

Вивчення впливу резерпіну на цикл "спання - неспанья" показало, що у щурів, яким вводили резерпін (2,0 мг/кг), спостерігалось скорочення, порівняно з контролем, тривалості фази неспанья (на 13 %), збільшення (на 17 %) тривалості поверхневого

повільнохвильового сну, а також зменшення майже удвічі загальної тривалості парадоксальної фази сну (рис. 5). Крім того, характерною була значна фрагментованість парадоксального сну, кількість циклів якого зростало майже удвічі порівняно до контролю.

За умов застосування циназепаму (2,5 мг/кг) внутрішньоочеревинно у щурів з попереднім введенням резерпіну зберігалось скорочення фази неспання до 15 % від такої у інтактних щурів. Тривалість фази поверхневого повільнохвильового та глибокого повільнохвильового сну перевищувала показник контролю на 8 % (рис. 5), спостерігалось також скорочення на 37 % латентного періоду засинання щурів порівняно з контролем. Тривалість фази парадоксального сну збільшувалась порівняно до відповідного показника в групі щурів з попереднім введенням резерпіну майже у два рази і практично не відрізнялась від показників для інтактних щурів.

На фоні введення 3-гідроксифеназепаму (2,5 мг/кг) внутрішньоочеревинно щурам з попереднім введенням резерпіну спостерігалось зменшення тривалості фази неспання на 11 %, а також скорочення фази поверхневого повільнохвильового сну (на 11 %), зростання тривалості фази парадоксального сну майже вдвічі (рис. 5).

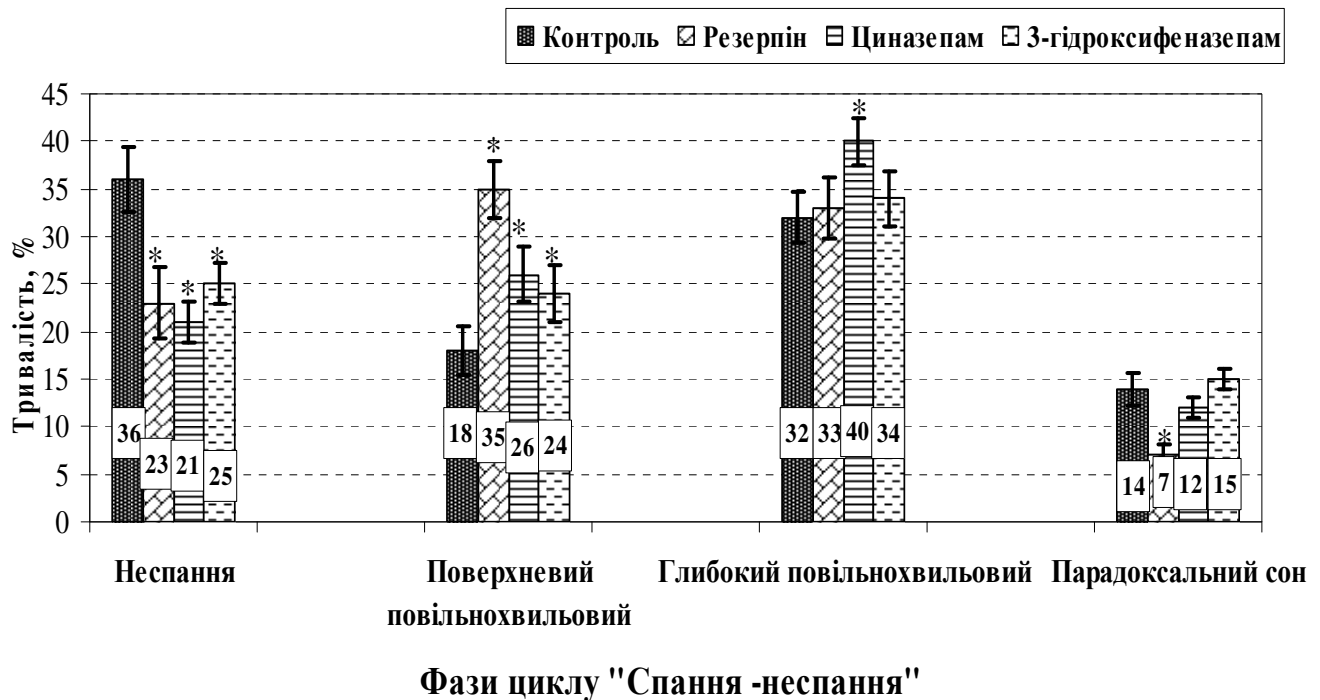


Рис. 5. Вплив циназепаму та 3-гідроксифеназепаму дозою 2,5 мг/кг на показники циклу "спанья - неспання" у щурів з попереднім введенням резерпіну за даними ЕКОГ за чотирьохгодинний період дослідження в дослідах на щурах, n = 10

Спостерігалось також зменшення фрагментованості парадоксального сну (зниження кількості його циклів) удвічі, порівняно з групою щурів з попереднім введенням резерпіну.

Таким чином, одним із ефектів, які спричиняють бенздіазепіни у щурів з попереднім введенням резерпіну, є збільшення активності механізмів генерування парадоксального сну. Причому відновлення тривалості цієї фази є більш вираженим за умов застосування 3-гідроксифеназепаму, ніж циназепаму.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуальної проблеми нейрофармакології, яке полягає у теоретичному й експериментальному обґрунтування доцільності подальшого розширення галузей застосування та впровадження у медичну практику нових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів для лікування нервово-психічних розладів і розладів сну.

1. Показано, що нові похідні 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они проявляють високу снодійну активність в інтервалі доз 0,22-1,50 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні. За снодійною активністю вони не поступаються циназепаму (препарату Левана<sup>®</sup> ІС) та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму. Досліджувані сполуки проявляють також виражені седативні властивості в інтервалі доз ED<sub>50</sub> 0,18-0,97 мг/кг. Зі збільшенням довжини ланцюга замісника у третьому положенні і ліпофільності досліджуваних сполук їх фармакологічна активність знижується.

2. Встановлено, що досліджувані сполуки володіють також високою протисудомною активністю на рівні циназепаму та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму. Збільшення довжини ацильного фрагменту також зменшує протисудомну активність досліджуваних сполук (ED<sub>50</sub> 0,05-0,42 мг/кг). Досліджувані сполуки володіють менш вираженою міорелаксацією (ED<sub>50</sub> 5,5-6,1 мг/кг) і є малотоксичними. Їх LD<sub>50</sub> > 650 мг/кг в досліджах на мишах при внутрішньоочеревинному введенні.

3. Встановлено, що при хронічному введенні циназепаму дозою 0,4 мг/кг (ED<sub>50</sub>) протягом (14 та 30 діб) не спостерігається розвиток толерантності за снодійним ефектом за тестом "продовження снодійної дії барбітуратів", а відмічається розвиток толерантності за седативною дією. На відміну від циназепаму при хронічному введенні 3-гідроксифеназепаму дозою 0,25 мг/кг (ED<sub>50</sub>) протягом 30 діб спостерігаються виражені прояви толерантності за снодійним ефектом та відновлення седативної активності в умовах методики "відкритого поля".

4. Показано, що за характером впливу на цикл "спанья-неспанья" 3-гідроксифеназепам (2,5 мг/кг) викликає скорочення фази "неспанья" за рахунок продовження тривалості фази поверхневого повільнохвильового сну, та не впливає на тривалість парадоксальної фази сну, порівняно з контрольною групою.

5. Встановлено, що у щурів з синдромом порушень циклу "спанья - неспанья", викликаного застосуванням резерпіну (2,0 мг/кг), циназепам (2,5 мг/кг) нормалізує тривалість фази поверхневого повільнохвильового сну, збільшує тривалість фази парадоксального сну та знижує його фрагментованість до рівня інтактних щурів. Подібні ефекти спостерігаються і за умов застосування метаболіту циназепаму - 3-гідроксифеназепаму.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Онуфриенко О. В. Экспериментальное изучение развития толерантности к циназепаму / Т. Л. Карасёва, Л. В. Попова, О. В. Онуфриенко, К. С. Андронати, С. А. Андронати // Доповіді Національної академії наук України. - 2008 - № 7. - С. 157-161. (Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистичної та математичної обробки результатів).

2. Онуфриенко О. В. Нейрофізіологічний аналіз ноотропної дії 7-метил-5-феніл-1,2дигідро-3*H*-1,3,4-бензтриазепін-2-тіону порівняно з ноотропілом у досліджах на щурах / Л. В. Попова, О. В. Онуфриенко, Д. В. Менчук, Т. Л. Карасьова // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. - 2009. - № 1(15). - С. 37-40. (Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, участь в їх інтерпретації, оформлення статті).

3. Онуфрієнко О. В. Вплив циназепаму та 3-гідрокси-БД на показники циклу спання-неспанья у інтактних і резерпінізованих щурів / С. А. Андронати, Л. С. Годлевський, Т. Л. Карасьова, В. В. Десятський, О. В. Онуфрієнко // Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5(121). - С. 4-7. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку).*

4. Онуфрієнко О. В. Изучение развития толерантности к препарату левана и его основному метаболиту при их длительном введении мышам / С. А. Андронати, О. В. Онуфрієнко, К. С. Андронати, В. И. Павловский, Т. Л. Карасёва // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2010. - № 2(18). - С. 28-31. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка, участь в їх інтерпретації, підготовка статті до друку).*

5. Онуфрієнко О. В. Вивчення нейротропних властивостей нових алкілтіопхідних 1,3,4-бензтриазепіну в порівнянні з 1,3,4-бензтриазепін-2-онами та -2-тіонами / Т. Л. Карасьова, О. В. Онуфрієнко, С. В. Власюк, В. І Павловський, С. А. Андронати // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів : конф. з міжнар. участю, 15-18 квіт. 2008 р., Львів : матеріали конф. – Львів, 2008. - С. 70. *(Внесок дисертанта: пошук літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих даних).*

6. Онуфрієнко О. В. Синтез и нейротропные свойства новых 3-замещёных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов / О. В. Онуфрієнко, Е. А. Семенишина, М. С. Бойко, Т. Л. Карасёва // Хімічні проблеми сьогодення : III Всеукр. наук. конф. студентів, аспірантів і молодих вчених, 17-19 берез. 2009 р., Донецьк : матеріали конф. – Донецьк, 2009. - С. 106. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результати, підготовка тез).*

7. Онуфрієнко О. В. Экспериментальное изучение развития толерантности к метаболиту циназепаму - 3-гидрокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она в опытах на мышах / О. В. Онуфрієнко, Т. Д. Слатвинская, А. В. Савченко, Т. Л. Карасёва // Наукові дослідження – теорія та експеримент : V міжнар. наук.-практ. конф. 18-20 трав. 2009 р., Полтава : матеріали конф. – Полтава, 2009. - С. 69–70. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів).*

8. Onuphrienko O. V. Neuropharmacological properties of new 3- substituted 1,2-dihydro-3-N-1,4-benzodiazepin-2-ones / M. S. Boiko, O. V. Onuphrienko // Biodiversity. Ecology. Adaptation. Evolution : IV International young Scientists conference, 16-19 septem. 2009, Odessa : abstracts. – Odessa, 2009. - P. 130. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, оформлення тез).*

9. Онуфрієнко О. В. Изучение влияния 3-ацилокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов на аппетит крыс / О. В. Онуфрієнко, Е. А. Семенишина, М. С. Бойко, Т. Л. Карасёва // Розвиток наукових досліджень 2009 : V міжнар. наук.-практ. конф., 23-25 листопада 2009 р., Полтава : матеріали конф. – Полтава, 2009. - С. 81-82. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів).*

10. Онуфрієнко О. В. Влияние 7-бром-3-гексилкарбонилокси-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она на пространственную ориентацию и память в водном лабиринте Морриса / О. В. Онуфрієнко, Е. В. Отчиченко, Е. А. Семенишина // Теоретические и практические аспекты современной медицины : 82-а міжнар. наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених, 28-30 квітня 2010 р., Сімферополь : матеріали конф. – Сімферополь, 2010. - С. 198. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результати, підготовка тез).*

11. Онуфрієнко О. В. Снотворная активность новых 3-замещённых 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов / Е. А. Семенишина, О. В. Онуфрієнко, М. С. Бойко // Природні науки : зб. праць наук. товариства студентів, аспірантів та молодих вчених ОНУ імені І.І Мечникова. – Одеса : Південне мисливство, 2011. - С. 52-53 (Наукова конференція,

присвячена 100-річчю від дня народження доцента Лариси Юхимівни Бешевлі., 25 листопада 2010 р., Одеса : тези). (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка тез*).

12. Онуфриенко О. В. Снодійна активність нових 3-заміщених 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів / О. В. Онуфриенко, М. С. Бойко // Молодь і поступ біології : VII міжнар. наук. конф. студентів та аспірантів, 5-8 квіт. 2011 р., Львів : матеріали конф. – Львів, 2011. - С. 363-364. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих даних*).

13. Онуфриенко О. В. Нейрофармакологічні властивості препаратів, що регулюють сон / С. А. Андронати, Т. Л. Карасьова, О. В. Онуфриенко, В. І. Павловський // Научные основы создания лекарственных средств : XI Научно-практический семинар, 21-25 травня 2011 р., Гурзуф : матеріали семінару. – Гурзуф, 2011. - С. 23-28. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів*).

14. Онуфриенко О. В. Гипно-седативные и противосудорожные свойства новых 7-бром-3-ацилокси-5-арил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздіазепин-2-онов / Т. Л. Карасева, К. С. Андронати, О. В. Онуфриенко, Е. А. Семенишина, В. И. Павловський, С. А. Андронати // IV Національний з'їзд фармакологів України, 10-12 жовт. 2011 р., Київ : матеріали конф. – Київ, 2011 - С. 148. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка тез*).

## АНОТАЦІЯ

**Онуфриенко О.В. Нейротропна активність нових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України. - Одеса, 2012.

Дисертація присвячена вивченню нейрофармакологічного спектру дії 19 нових сполук – 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепіну. Вивчення зв'язку структура - гіпноседативні та протисудомні властивості 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепіну показало, що досліджені сполуки проявляють високу снодійну ( $ED_{50}$  0,22-1,50 мг/кг), протисудомну ( $ED_{50}$  0,05-0,42 мг/кг) і седативну активність ( $ED_{50}$  0,18-0,97 мг/кг), зі збільшенням довжини ланцюга та ліпофільності їх фармакологічна активність падає. Деякі з вивчених сполук не поступаються за фармакологічною дією препарату Левана<sup>®</sup> ІС та його метаболіту 3-гідроксифеназепаму. При тривалому введенні циназепаму дозою 0,4 мг/кг ( $ED_{50}$ ) протягом (14 та 30 діб ) не спостерігається розвиток толерантності за снодійним ефектом. На відміну від циназепаму при тривалому введенні 3-гідроксифеназепаму дозою 0,25 мг/кг ( $ED_{50}$ ) протягом 30 діб спостерігається толерантність за снодійним ефектом та відмічається відновлення седативної активності. За допомогою аналізу ЕКоГ показано, що за характером впливу на цикл "спанья-неспанья" 3-гідроксифеназепам (2,5 мг/кг) не відрізняється від циназепаму, і не змінює структуру сну. Під впливом циназепаму і 3-гідроксифеназепаму у щурів з попереднім введенням резерпіну (2,0 мг/кг), який призводить до значних змін у структурі сну, нормалізується тривалість фази поверхневого повільнохвильового сну, збільшується тривалість фази парадоксального сну та знижується його фрагментованість до рівня інтактних щурів.

**Ключові слова:** 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепіни, циназепам, 3-гідроксифеназепам, гіпноседативна та протисудомна активність, толерантність.

## АННОТАЦИЯ

**Онуфриенко О.В. Нейротропная активность новых 3-ацилокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины. - Одесса, 2012.

Диссертация посвящена изучению нейрофармакологического спектра действия 19 новых соединений, 3-ацилокси производных 1,4-бенздиазепина, в сравнении с циназепамом. Как показали исследования, 3-ацилокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны в интервале доз ( $ED_{50}$  0,05-5,0 мг/кг) обладают широким спектром биологической активности (снотворной седативной, противосудорожной, анксиолитической). Некоторые из изученных соединений по снотворной и противосудорожной активности не уступают циназепаму (препарату Левана® IC) и его метаболиту 3-гидроксифеназепаму. Изучение связи структура - гипноседативные и противосудорожные свойства 3-ацилокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов показало, что с увеличением длины ацильного фрагмента и липофильности, фармакологическая активность соединений снижается. Следует отметить, что исследуемые соединения обладают менее выраженной миорелаксацией по сравнению с циназепамом и его метаболитом и являются малотоксичными веществами с  $LD_{50} \geq 650$  мг/кг. Показано, что 3-ацилокси производные 1,4-бенздиазепина в дозе (0,4 мг/кг) не ухудшают кратковременную и долговременную память у крыс в тесте водного лабиринта Морриса. Полученные результаты указывают на перспективность поиска среди 3-ацилокси производных 1,4-бенздиазепина новых соединений с нейротропной активностью и менее выраженными побочными эффектами. Проведенное сравнительное изучение толерантности к циназепаму и его метаболиту при хроническом введении на протяжении 14 и 30 суток показало, что при длительном введении циназепам в дозе 0,4 мг/кг ( $ED_{50}$ ) экспериментальным животным сохраняется снотворное действие препарата и развивается толерантность по седативному эффекту. В отличие от циназепам у 3-гидроксифеназепам в дозе 0,25 мг/кг ( $ED_{50}$ ) на 30-е сутки развивается толерантность по снотворному эффекту и отмечается восстановление седативной активности. Таким образом, полученные в этом эксперименте результаты свидетельствуют о благоприятном сочетании эффектов: у циназепам - сохранение снотворного эффекта, а у его метаболита 3-гидроксифеназепам – восстановление седативной активности.

В сравнительном аспекте изучены нейрофизиологические особенности действия циназепам и его метаболита и их влияние на структуру сна. На основании результатов анализа ЭКОГ установлено, что по характеру влияния на цикл "сон-бодрствование", 3-гидроксифеназепам (2,5 мг/кг) вызывает сокращение фазы бодрствования за счёт увеличения продолжительности фазы поверхностного медленоволнового сна и не снижает продолжительность парадоксальной фазы сна по сравнению с интактными животными. Изучение влияния резерпина на цикл "сон - бодрствование" показало, что у крыс, которым на протяжении 5 дней вводили резерпин (2,0 мг/кг), сокращается продолжительность фазы бодрствования (на 13 %), увеличивается (на 17 %) продолжительность поверхностного медленоволнового сна в сравнении с контролем, а также уменьшается практически в два раза общая продолжительность парадоксальной фазы сна. Отмечалась также значительная фрагментированность парадоксального сна, число циклов которого возрастало практически вдвое, в сравнении с контролем. Установлено, что у крыс с синдромом нарушения цикла "сон-бодрствование", вызванного введением резерпина (2 мг/кг), циназепам (2,5 мг/кг) и 3-гидроксифеназепам (2,5 мг/кг) нормализуют продолжительность фазы поверхностного медленоволнового сна, увеличивают продолжительность фазы парадоксального сна и снижают его фрагментированность до уровня интактных крыс.



**Ключевые слова:** 3-ацилокси-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-оны, циназепам, 3-гидроксифеназепам, гипноседативная и противосудорожная активность, толерантность.

## SUMMARY

**Onufrienko O. V. Neurotropic activity of novel 3-acyloxy-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones.** – Of privileges of manuscript.

Thesis for a candidate's degree in Biological Sciences on speciality 14.03.05 – pharmacology. – The Odessa National Medical University of Ministry of Public Health of Ukraine. - Odessa, 2012.

The thesis is devoted to study of neuropharmacological spectrum of action of 19 novel compounds - 3-acyloxy-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepine-2-ones. The study relationships of structure, anticonvulsant, hypnosedative properties of 3-acyloxy-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepines showed that the investigated compounds exhibit high anticonvulsant (ED<sub>50</sub> 0,05-0,42 mg/kg), hypnotic (ED<sub>50</sub> 0,22-1,50 mg/kg) and sedative activities (ED<sub>50</sub> 0,18-0,97 mg/kg) and their pharmacological activity is declining with increasing chain length and lipophilicity. Some of the compounds studied are similar by their pharmacological activities to drug Levana<sup>®</sup> IC and its metabolite 3-hydroxyphenazepam. With chronic administration of cynazepam (0,4 mg/kg) for 14 and 30 days, there is no development of tolerance by the hypnotic effect. In contrast, with chronic administration of 3-hydroxyphenazepam (0,25 mg/kg) for 30 days, the tolerance is developed by the hypnotic effect but sedative activity has been restored. Results obtained on EEG-analysis of influence of 3-hydroxyphenazepam (2,5 mg/kg) on rats' sleep structure were shown that 3-hydroxyphenazepam increased the total sleep time and didn't change the duration of paradoxical sleep. Under the influence of cynazepam and 3-hydroxyphenazepam in rats, injected with reserpine, normal duration of slow wake sleep, as well as paradoxical sleep are increased to the levels of intact rats.

**Key words:** 3-acyloxy-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones, cynazepam, 3-hydroxyphenazepam, hypnotic, sedative and anticonvulsant activity, tolerance.

Підписано до друку 06.09.2012.

Обсяг 0,9 авт. арк. Формат 60x90/16.

Тираж 100 прим. Папір офсетний. Зам. № 627.

Надруковано у друкарні видавництва «Астропринт»

(Свідоцтво ДК № 1373 від 28.05.2003 р.)

м. Одеса, вул. Разумовська, 21.

Тел./ факс: (0482) 37-14-25, 37-24-26, 33-07-17.

[www.astroprint.odessa.ua](http://www.astroprint.odessa.ua); [www.fotoalbom-odessa.com](http://www.fotoalbom-odessa.com)