

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ И НЕЙРОРЕЦЕПТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Поступила 12.12.13

Проведена количественная оценка проницаемости гемато-энцефалического барьера для некоторых производных 1,4-бензодиаземина на основании их фармакодинамических характеристик и нейрорецепторных свойств. Как отмечено, взаимодействия бензодиазепиновых лигандов и ГАМК-рецепторных каналов (ГАМК-рк) быстрообратимы, поскольку зависят от фармакокинетических характеристик соединений. Исследование быстрообратимых эффектов в экспериментах на животных проводилось в условиях внутривенной инфузии судорожного агента (коразола) на фоне введения агонистов ГАМК-рк (феназепам, гидазепам, 3-гидроксифеназепам, бромнордизепам и левана). Гиперболический характер зависимости концентрация–эффект у феназепам, 3-гидроксифеназепам и бромнордизепам позволяет произвести надлежащие расчеты соответствующих концентраций в мозгу при условии, что их противосудорожное действие не превышает 80 % максимального. Рассчитанное соотношение концентраций мозг/кровь статистически недостоверно отличается от реальных экспериментальных значений, полученных в опытах с веществами, которые мечены радиоактивными изотопами. Определение в головном мозгу концентраций средств, являющихся пролекарствами (левана, гидазепам), на основании их фармакодинамических показателей неадекватно в связи с тем, что метаболиты данных агентов более активны, чем сами эти соединения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феназепам, гидазепам, левана, пролекарство, противосудорожный эффект.

ВВЕДЕНИЕ

Производные 1,4-бензодиаземина являются наиболее современными транквилизаторами, используемыми в медицинской практике. Сейчас насчитывается около трех тысяч подобных соединений, синтезированных в химических лабораториях мира. Из них более тридцати используются в клинике, причем такие препараты, как феназепам, гидазепам и левана, были созданы в нашем институте [1, 2]. Соединения этой группы, несмотря на незначительные различия химического строения, различаются по фармакодинамическим характеристикам (являясь анксиолитиками, снотворными, обеспечивая седативное и противосудорожное действие, а также миорелаксацию). Различаются также их фармакокинетические параметры (данные агенты обладают длительным, средним либо коротким

периодом полуэлиминации). Большое количество разных производных бензодиаземина дает возможности выбора более подходящего их представителя для лечения того или иного заболевания; соответствующие критерии необходимо учитывать при создании инновационных препаратов указанного класса [3, 4]. В этой связи необходимым является выяснение нейрофизиологических параметров, отражающих специфику и механизмы действия данных соединений. Реализация их нейроактивного потенциала в значительной степени связана со способностью подобных соединений взаимодействовать с ГАМК-рецепторными комплексами (ГАМК-рк) в нервной системе и их нейродоступностью, т. е. степенью и скоростью поступления таких веществ в головной мозг. Указанные свойства определяются прежде всего способностью этих препаратов проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ).

Оценка проницаемости ГЭБ для психотропных веществ является одним из главных показателей в

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса (Украина).

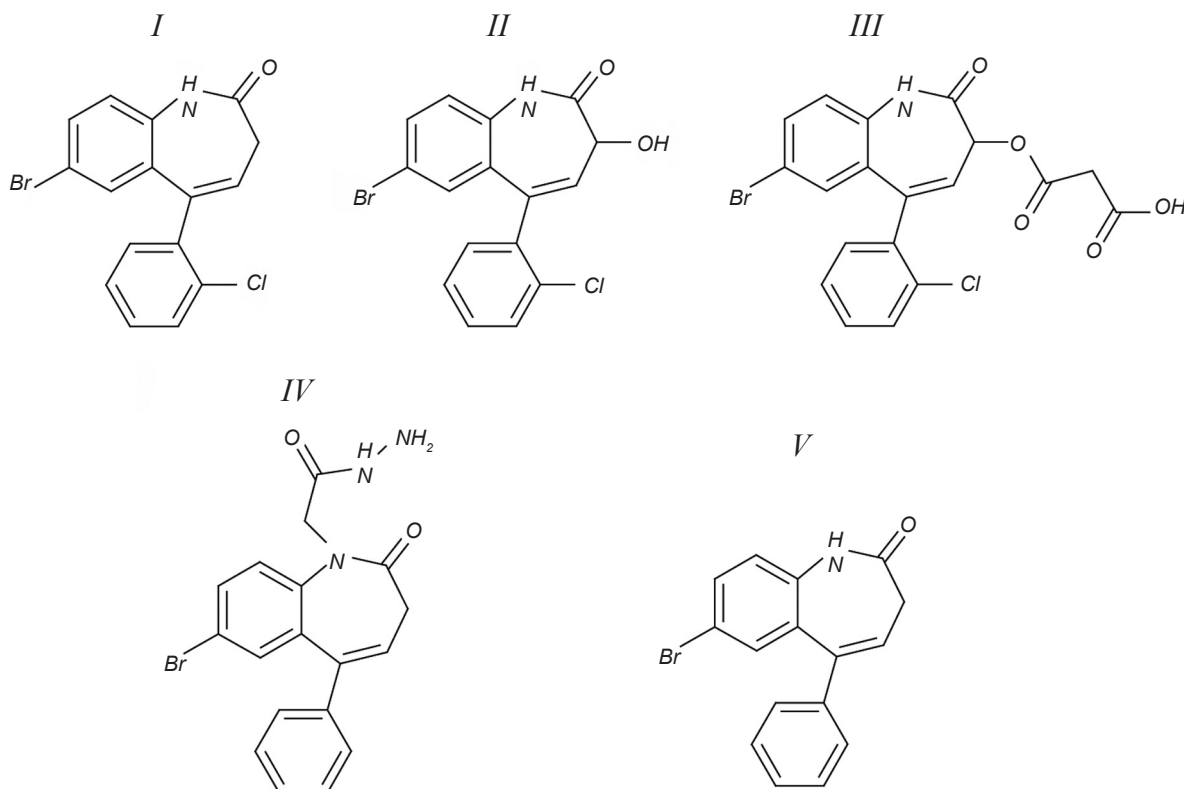
Эл. почта: lvb_78@mail.ru, vitaliy.larionov@gmail.com (В. Б. Ларионов).

экспериментальной нейрофармакологии. Она количественно определяется как отношение концентраций соответствующего вещества в мозгу и крови ($C_{\text{мозг}}/C_{\text{кровь}}$). Если же имеются проблемы с определением содержания такого соединения в биопробах, оценка проницаемости ГЭБ может осуществляться на основании фармакодинамического анализа простых (концентрационнозависимых) или сложных (замедленных и отдаленных) эффектов введения данных агентов. Более «удобными» являются быстрообратимые концентрационнозависимые эффекты, поскольку на их основании можно прогнозировать количество активного вещества, поступившего в пределах того или иного временного интервала в головной мозг.

Исходя из вышеизложенного целью настоящей работы была количественная оценка проницаемости ГЭБ для некоторых производных 1,4-бензодиазепина на основании характеристик их фармакодинамического действия и нейрорецепторных свойств.

МЕТОДИКА

Исследования были проведены на белых мышамсамцах (масса тела 20–25 г). Применяли стандартную лабораторную диету, природный световой цикл и свободный доступ к воде и пище. За 12 ч до начала эксперимента животных подвергали пищевой депривации. В работе были использованы следующие ^{14}C -производные 1,4-бензодиазепина (метка локализована в гетерокольце, активность 0.10–0.28 мКи/моль): феназепам (соединение I), 3-гидроксифеназепам (II), гизазепам (III), бромнордизазепам (IV) и левана (V) (рис. 1). Указанные соединения были синтезированы согласно опубликованным методам [5]. Вещества вводили внутривенно в разных дозах (1.5–14.0 мг/кг) за полчаса до введения коразола (“Fluka”, ФРГ) в качестве агента, вызывающего судороги. Противосудорожный эффект тестируемых препаратов определяли после внутривенной инфузии 1 %-ного раствора коразола в хвостовую вену с последующей реги-



Структура тестируемых производных 1,4-бензодиазепина (I – феназепам, II – 3-гидроксифеназепам, III – левана, IV – гизазепам, V – бромнордизазепам).

Структура тестованих похідних 1,4-бензодіазепіну (I – феназепам, II – 3-гідроксифеназепам, III – левана, IV – гізазепам, V – бромнордіазепам).

страцией его доз, при которых у экспериментальных мышей возникали клонико-тонические судороги (ДКТС) и тоническая экстензия (ДТЭ) [6]. Одновременно определяли содержание радиоактивных материалов – индивидуальных соединений и их метаболитов – в гомогенате ткани головного мозга и крови животных после их декапитации. Общее содержание липофильных соединений устанавливали после их экстракции хлороформом (три раза по 3 см³) с помощью жидкостной сцинтилляционной фотометрии (в аликвоте хлороформного экстракта) в ксилольно-спиртовом сцинтилляторе. Использовали прибор «Canberra Packard TRI-CARB 2700» (США). Относительные значения содержания исходного соединения и его метаболитов определяли с помощью препаративной тонкослойной радиохроматографии хлороформных экстрактов на пластинах Sorbfil 254 UV в системах растворителей, которые обеспечивают необходимое разделение [7, 8]. Зоны, соответствующие нерадиоактивным веществам-свидетелям (исходным соединениям и метаболитам), количественно переносили в сцинтилляционные флаконы, в которые добавляли 10 см³ ксилольно-спиртового сцинтиллятора, после чего определяли содержание радиоактивного материала. Рассчитывали удельное содержание соединений в головном мозгу (мкмоль/г) и крови (мкмоль/см³). Определение характеристик связывания соединений с синаптической фракцией ткани мозга крыс было проведено в радиолигандной лаборатории отдела медицинской химии Физико-химического института им. А. В. Богатского НАН Украины [9]. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета программ «MS Excel». Числовые данные представлены ниже как средние ± ошибка среднего ($M \pm m$); указано количество животных в группах (n).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интегральным результатом (биологическим ответом) на взаимодействие производных 1,4-бензодиазепина с ГАМК-рк (нейрорецепцию) является комплекс изменений в поведении и эмоциональном состоянии экспериментальных животных. ГАМК-рк, расположенные в соответствующих химических синапсах, обладают лигандзависимыми ионными каналами, активируются при воздействии на них ГАМК и обеспечивают торможение возбуждающих эффектов в пределах ЦНС. Помимо сай-

та, связывающего ГАМК, ГАМК-рк обладают аллостерическими сегментами, способными связывать бензодиазепины, барбитураты, этанол, коразол, фуросемид, нейростероиды и пикротоксин [10]. В состав данных рецепторов входят различные субъединицы, наличие которых является необходимым для возможности аллостерического регулирования активации этих рецепторных молекул под воздействием бензодиазепинов. Лиганды бензодиазепинового ряда могут действовать как частичные или полные агонисты, потенцирующие действие ГАМК, как антагонисты, которые не оказывают никакого влияния на действие ГАМК, но предотвращают действие агонистов-бензодиазепинов, а также как частичные или полные обратные агонисты, которые ингибируют активацию рецептора под влиянием ГАМК, действуя на бензодиазепиновый сайт. В частности, в опытах *in vitro* было показано, что феназепам относится к полным, а гизазепам и левана – к частичным агонистам ГАМК-рк.

Если при воздействии лиганда на рецептор характеристическое время изменения содержания лиганда в биофазе действия значительно превышает характеристическое время рецептор-лигандного взаимодействия, то последнее может быть интерпретировано как быстрообратимое. Тогда кинетика функционирования рецептор-лигандной системы однозначно определяется фармакокинетическими характеристиками препарата. В рамках такого подхода функционирование ГАМК-рецепторной системы в ЦНС может быть изучено *in vivo* на основании исследования фармакокинетики бензодиазепинов и судорожных агентов [11].

Одним из направлений моделирования быстрообратимых эффектов в экспериментах на животных является внутривенная инфузия лигандов исследуемого рецептора на фоне введения его агонистов и (или) антагонистов. При этом эффект оценивается на основе минимальной эффективной дозы вводимого внутривенно вещества (например, судорожного агента). К преимуществам подобного метода исследования можно отнести следующие: 1) представление данных возможно в альтернативной или градуированной форме [12]; 2) минимальные эффективные дозы соответствуют состоянию организма в конкретный момент времени опыта (0.5–1.0 мин) и оптимальны при изучении временной динамики эффекта и зависимостей доза–эффект для агонистов медиаторной системы [13, 14]; 3) влияние конечной концентрации вводимого вещества и, следовательно, объема вводимого

раствора на величину минимальных эффективных доз незначительно; 4) в большинстве случаев значения минимальных эффективных доз независимы от скорости введения судорожного агента [15, 16]. Более того, при определенных условиях внутривенной инфузии фармакологических агентов возможно достижение линейного соответствия времени инфузии, вводимой дозы лекарства и его концентрации в центральной камере кинетической схемы его распределения (крови) и в биофазе действия [17].

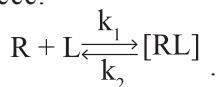
Нами было отмечено, что значения регистрируемых показателей интенсивности судорожного припадка также инвариантны (в достаточно широких пределах) по отношению к скорости введения коразола, биксукуллина и пикротоксина, но не тиосемикарбазида. Концентрация судорожного агента в растворе, а следовательно, и объем вводимого его раствора также несущественно влияют на значения ДКТС и ДТЭ [12].

Учитывая тот факт, что противосудорожный эффект соединений концентрационно зависим, этот показатель можно использовать для определения концентрации активного вещества в головном мозгу (биофазе действия) на основании величины фармакологического эффекта (уравнение 1):

$$E_i = E_{\text{contr}} + \frac{E_{\text{max}} C_i}{EC_{50}^h + C_i}, \quad (1)$$

где E_{contr} и E_i – противосудорожные эффекты (по отношению к судорожному агенту), которые регистрируются в контроле и в условиях введения дозы агониста (бензодиазепаина) соответственно и оцениваются соответственно дозам данного агента (мг/кг), E_{max} – величина максимального эффекта, C_i – вводимая доза, C_{50}^h – концентрация агониста, при которой регистрируется полумаксимальный эффект.

На рецепторном уровне связь между концентрацией активного вещества и эффектом обусловлена образованием рецептор-лигандного комплекса; это образование представляет собой равновесный процесс:



Величина эффекта будет пропорциональна количеству образующегося комплекса [RL] и внутренней активности лиганда α :

$$E_{\text{ff}} = \frac{\alpha R_i L_i}{k_2/k_1 + L_i}$$

Величина α для каждого отдельного соединения различна, но в условиях организма величина фармакологического эффекта является функцией от количества оккупированных лигандом рецепторов и внутренней активности вещества a ($E_{\text{ff}} = f(\alpha[RL])$). Это позволяет не только оценить способность веществ преодолевать ГЭБ, но и на основании максимальных эффектов введения данных веществ определить относительную внутреннюю активность соединений-агонистов.

В исследованиях, проведенных для группы производных 1,4-бензодиазепаина, были выявлены определенные закономерности связей между их структурой и способностью связываться с ГАМК-рк. Полученные *in vitro* данные, однако, далеко не всегда согласуются с результатами тестов, проведенных в условиях *in vivo* [5]. Гидазепам и левана проявляют значительно меньшее сродство к ГАМК-рк, чем феназепам, 3-гидроксифеназепам и бромнордиазепам. Это выражается в разной величине константы ингибирования (K_i) связывания специфического лиганда бензодиазепиновых рецепторов – диазепама. Так, для феназепама и его метаболита 3-гидроксифеназепама величины K_i составляют в среднем 2.1 ± 0.1 и 1.8 ± 0.1 нМ соответственно, а для бромнордиазепама, являющегося активным метаболитом гидазепама, – 3.5 ± 0.2 нМ. В то же время для леваны (гемисукцинат 3-гидроксифеназепама) и гидазепама K_i гораздо выше составляя 81 ± 1 и 2200 ± 50 нМ соответственно. Это указывает на их меньшую аффинность по отношению к бензодиазепиновым рецепторам.

Для производных 1,4-бензодиазепаина зависимость противосудорожного эффекта от их концентрации в биофазе действия может быть определена как гиперболическая. Исходя из этого с учетом доз коразола, введение которого вызывало КТС и ТЭ, а также концентраций соединений в ткани головного мозга были рассчитаны параметры зависимости концентрация – эффект для отдельных производных 1,4-бензодиазепаина (табл. 1). Для соединений с высокой внутренней активностью (I, II и V), которая выражается в значительной величине максимального эффекта ($ED_{\text{max}} - ED_{\text{contr}}$), значения ДКТС и ДТЭ значительно более высоки, что связано с аффинитетом данных соединений. Между тем статистически значимых различий величин максимальных противосудорожных эффек-

тов указанных соединений не наблюдалось. Это может быть обусловлено их одинаковой внутренней активностью по названному показателю. Данный факт наряду с установленной зависимостью доза–эффект является базисом для использования фармакодинамического анализа в целях оценки способности указанных соединений проникать через ГЭБ.

Для гидазепама и леваны показатели максимальных величин противосудорожных эффектов (как ДКТС, так и ДТЭ) оказались, наоборот, значительно более низкими, чем у других производных 1,4-бензодиазепина. Следует отметить, что полученные фармакодинамические показатели рассчитаны в рамках предложения об аддитивности противосудорожного эффекта исходных соединений и их метаболитов, присутствующих в биофазе действия. Если учесть низкое сродство упомянутых соединений по отношению к синаптической фракции ткани мозга крыс, такие соединения следует отнести к группе пролекарственных средств, фармакодинамический эффект которых реализуется в основном за счет образования активных метаболитов [10].

Возможность использования быстрообратимых эффектов производных 1,4-бензодиазепина для определения их способности преодолевать ГЭБ была подтверждена и с помощью прямого метода, т. е. по данным соответствующего содержания (концентрации) индивидуальных соединений в крови и ткани головного мозга при непосредственном введении

указанных агентов экспериментальным животным (табл. 2). Как отмечалось ранее, для теоретического расчета концентрации активного соединения в биофазе действия мы использовали показатели ДКТС и ДТЭ в уравнении (1). Впрочем, как заметно из приведенных данных (табл. 3), даже если рассчитанные концентрации некоторых активных соединений (в частности, феназепама) являются несколько заниженными по сравнению с фактическим содержанием этих веществ (табл. 2), определенные значения соотношений концентраций мозг/кровь не демонстрируют статистически достоверных отличий от экспериментальных результатов (табл. 3).

При введении экспериментальным животным гидазепама и леваны регистрируемые противосудорожные эффекты достоверно отличались от контрольных значений ($P \leq 0.05$), что, видимо, обусловлено преимущественно присутствием в головном мозгу активных метаболитов указанных соединений. В связи с этим определение концентраций названных агентов с помощью описанного выше метода становится невозможным.

Отметим, что 3-гидроксифеназепам является основным метаболитом леваны, причем противосудорожный эффект последнего соединения значительно превышает эффект указанного метаболита. Очевидной причиной этого являются особенности химического строения леваны. Обратимая ионизация свободной карбоксильной группы в данном случае способствует образованию как ионизированной

Т а б л и ц а 1. Зависимости концентрация – эффект ($ED_{max} - ED_{contr}$) для производных 1,4-бензодиазепина ($M \pm m, n = 6$)

Т а б л и ц я 1. Залежності концентрація – ефект ($ED_{max} - ED_{contr}$) для похідних 1,4-бензодіазепіну ($M \pm m, n = 6$)

Показатели	Соединения				
	феназепам (I)	3-гидрокси-феназепам (II)	левана (III)	гидазепам (IV)	бром-нордiazепам (V)
$ED_{max} - ED_{contr}$ в отношении клонико-тонических судорог (ДКТС)	102 ± 10	92 ± 8	19 ± 1	26 ± 2	112 ± 8
Концентрация, соответствующая полумаксимальному эффекту в отношении ДКТС – C_{50} (мкмоль/г)	14 ± 1	12 ± 1	277 ± 24	177 ± 11	10.7 ± 0.8
$ED_{max} - ED_{contr}$ в отношении тонической экстензии (ДТЭ)	263 ± 19	254 ± 32	25 ± 2	34,9 ± 4,2	261 ± 24
Концентрация, соответствующая полумаксимальному эффекту в отношении ДТЭ – C_{50} (мкмоль/г)	17.5 ± 1.5	11.3 ± 0.6	245 ± 23	161 ± 14	11.5 ± 1.0

Т а б л и ц а 2. Противосудорожная эффективность (мг/кг, соответственно антагонизму по отношению к коразолу) производных 1,4-бензодиазепина и их соответствующие концентрации в крови (мкмоль/см³) и головном мозгу (мкмоль/г)**Т а б л и ц я 2. Протисудомна ефективність (мг/кг, відповідно до антагонізму щодо коразолу) похідних 1,4-бензодіазепіну та їх відповідні концентрації в крові (мкмоль/см³) і головному мозку (мкмоль/г)**

Феназепам			
ДКТС (мг/кг)	ДТЭ (мг/кг)	С _{мозг} (мкмоль/г)	С _{кровь} (мкмоль/см ³)
9 ± 1	20 ± 2	2.4 ± 0.3	1.8 ± 0.4
18 ± 2	40 ± 5	5.0 ± 0.3	4.0 ± 0.6
24 ± 3	53 ± 6	6.0 ± 0.9	5 ± 1
39 ± 4	89 ± 10	11.8 ± 1.1	10 ± 2
65 ± 8	155 ± 18	29.0 ± 3.5	25 ± 8
3-Гидроксифеназепам			
19 ± 2	46 ± 6	2.6 ± 0.2	2.8 ± 0.6
37 ± 4	100 ± 14	5.8 ± 0.8	6.9 ± 1.6
44 ± 5	129 ± 18	8.2 ± 1.0	9.5 ± 2.6
54 ± 6	158 ± 21	10.6 ± 1.1	13.2 ± 4.1
63 ± 7	176 ± 24	15.8 ± 1.2	19.0 ± 5.2
Левана			
28 ± 4	54 ± 7	2.3 ± 0.3	4.1 ± 0.5
47 ± 5	113 ± 16	3.4 ± 0.2	5.9 ± 0.4
55 ± 7	159 ± 20	4.1 ± 0.2	7.0 ± 0.5
69 ± 8	181 ± 23	4.3 ± 0.1	6.4 ± 0.6
84 ± 9	223 ± 26	6.5 ± 0.3	10.1 ± 1.1
Гидазепам			
25 ± 4	55 ± 7	8.1 ± 1.1	18.3 ± 5.9
55 ± 4	87 ± 9	27.9 ± 2.5	57.0 ± 17.1
67 ± 7	112 ± 19	42.5 ± 5.2	90.4 ± 29.1
74 ± 8	157 ± 19	41.9 ± 6.6	99.8 ± 30.4
83 ± 9	193 ± 21	49.2 ± 8.1	114.3 ± 39.3
Бромнордизепам			
35 ± 3	81 ± 10	5.3 ± 0.5	5.3 ± 0.9
54 ± 5	114 ± 15	8.9 ± 0.7	9.6 ± 1.5
68 ± 7	156 ± 20	15.2 ± 1.7	15.7 ± 2.8
87 ± 9	199 ± 26	29.6 ± 4.6	32.6 ± 6.6
99 ± 10	228 ± 29	56.8 ± 6.9	64.5 ± 11.3

П р и м е ч а н и я. Дозы, при которых в контроле возникали клонико-тонические судороги (ДКТС) и тоническая экстензия (ДТЭ), составляли в среднем 40.1 ± 2.0 и 75.7 ± 3.1 мг/кг соответственно. Приведены значения $M \pm m$; $n = 6$

(растворимой в воде), так и неионизированной формы, что дает возможность упомянутому веществу легко пересекать ГЭБ. Именно этим, по-видимому, и объясняется также изменение фармакологического спектра 3-гидроксифеназепам по сравнению со спектром его гемисукцината, т. е. леваны (усиление снотворного действия). Причиной, видимо, является повышение как собственно концентрации агента в мозгу, так и соотношения концентраций мозг/кровь.

Анализ проницаемости ГЭБ для таких нейроактивных соединений, как производные 1,4-бензодиазепина, может базироваться на определении

их быстрообратимых (противосудорожных) эффектов. Гиперболический характер зависимости концентрация–эффект для этих соединений обусловливает возможность надлежащего расчета соответствующих концентраций в мозгу при условии, что противосудорожный эффект не превышает 80 % максимального. Рассчитанное соотношение концентраций мозг/плазма статистически недостоверно отличается от соответствующих реальных экспериментальных значений.

Для соединений-пролекарств (левана, гидазепам) определение их уровня в головном мозгу на основа-

Т а б л и ц а 3. Теоретически рассчитанное и реальное содержание производных 1,4-бензодиазепина в мозгу экспериментальных животных (мкмоль/г) соответственно их противосудорожной эффективности и соотношению их концентраций в мозгу и крови

Т а б л и ц я 3. Теоретично розрахований та реальний вміст похідних 1,4-бензодіазепіну в мозку експериментальних тварин (мкмоль/г) відповідно до їх протисудомної ефективності і відношення їх концентрацій у мозку і крові

Теоретически рассчитанная концентрация в мозгу соответственно противосудорожной эффективности		Соотношение мозг/кровь по данным ДКТС	Соотношение мозг/кровь по данным ДТЭ	Экспериментально определенное соотношение мозг/кровь
ДКТС	ДТЭ			
Феназепам				
1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.2
3.1 ± 0.3	3.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2
4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.7	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2
8.7 ± 0.9	9.0 ± 1.0	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3
24.7 ± 3.2	25.2 ± 3.6	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3
3-Гидроксифеназепам				
3.1 ± 0.4	2.5 ± 0.3	0.90 ± 0.18	1.11 ± 0.22	0.93 ± 0.17
8.0 ± 1.1	7.3 ± 1.0	0.86 ± 0.20	0.94 ± 0.22	0.85 ± 0.16
11.0 ± 1.7	12 ± 2	0.86 ± 0.23	0.81 ± 0.22	0.87 ± 0.21
16.5 ± 2.9	19 ± 3	0.80 ± 0.24	0.71 ± 0.22	0.80 ± 0.23
25.0 ± 3.9	26 ± 4	0.76 ± 0.20	0.74 ± 0.20	0.83 ± 0.22
Бромнордiazепам				
4.9 ± 0.5	5.2 ± 0.5	1.07 ± 0.19	1.01 ± 0.18	1.01 ± 0.15
9.9 ± 0.9	9.0 ± 0.8	0.97 ± 0.15	1.07 ± 0.16	0.93 ± 0.12
17 ± 2	17 ± 2	0.95 ± 0.17	0.91 ± 0.16	0.97 ± 0.13
36 ± 4	37 ± 4	0.90 ± 0.18	0.87 ± 0.18	0.91 ± 0.12
80 ± 8	82 ± 8	0.81 ± 0.14	0.79 ± 0.14	0.88 ± 0.11

П р и м е ч а н и я. Показатели рассчитывали согласно дозам, при которых возникали клонико-тонические судороги (ДКТС) и тоническая экстензия (ДТЭ), а также определяли экспериментально ($M \pm m; n = 6$)

нии наблюдаемых фармакологических эффектов является недостоверным вследствие возможности образования метаболитов этих соединений, которые более активны, чем последние сами по себе.

Исследования были выполнены в соответствии с положениями Международной конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), и положениями Комитета по биоэтике Физико-химического института им. А. В. Богатского НАН Украины.

Авторы данной статьи – Н. Я. Головенко и В. Б. Ларионов – подтверждают отсутствие у них конфликта интересов.

М. Я. Головенко¹, В. Б. Ларионов¹

ФАРМАКОДИНАМІЧНИЙ І НЕЙРОРЕЦЕПТОРНИЙ АНАЛІЗ ПРОНИКНОСТІ ГЕМАТО-ЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ДЛЯ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ

¹Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса (Україна).

Р е з ю м е

Проведена кількісна оцінка проникності гемато-енцефалічного бар'єра для деяких похідних 1,4-бензодіазепіну на підставі їх фармакодинамічних характеристик і нейрорецепторних властивостей. Як відмічено, взаємодії бензодіазепінових лігандів і ГАМК-рецепторних каналів (ГАМК-рк) є швидкооборотними, оскільки залежать від фармакокінетичних характеристик сполук. Дослідження швидкооборотних ефектів в експериментах на тваринах проводилось в умовах внутрішньовенної інфузії судомного агента (коразолу) на тлі введення агоністів ГАМК-рк (феназепаму, гідазепаму, 3-оксифеназепаму, бромнордiazепаму та левани). Гіперболічний характер залежності концентрація–ефект у феназепаму, 3-оксифеназепаму та бромнордiazепаму дозволяє провести належні розрахунки відповідних концентрацій у мозку за умови, що їх протисудомна дія не перевищує 80 % максимальної. Розраховане співвідношення концентрацій мозок/кров статистично невідрізняється від реальних експериментальних значень, що отримані в дослідах із речовинами, міченими радіоактивними ізотопами. Визначення в головному мозку концентрацій сполук, що є проліками (левана, гідазепам), на підставі їх фармакологічних показників є неадекватним через те, що метаболіти даних агентів є більш активними, ніж ці сполуки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко, *Транквилизаторы (1,4-бензодиазепины и родственные структуры)*, Наук. думка, Киев (1980).
2. С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко и др., *Гидазепам*, Наук. думка, Киев (1992).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, “Перспективы поиска анксиолитиков”, *Эксперим. и клин. фармакология*, **65**, № 5, 4-17 (2002).
4. М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, К. В. Преподобна, “Біофармацевтичні підходи до раціонального використання препаратів бензодіазепінового ряду”, *Одеськ. мед. журн.*, **12**, № 3, 25-28 (2006).
5. Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский, Л. Н. Якубовская, “Синтез меченных радиоактивными изотопами производных 1,4-бензодиазепина и установление структуры их метаболитов”, *Укр. хим. журн.*, **9**, 34-44 (1999).
6. Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский, О. В. Жук, “Эффекторное моделирование действия лигандов ГАМК-рецепторного комплекса: функциональное взаимодействие мусцимола и экзогенных модуляторов комплекса”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **111**, № 6, 625-627 (1991).
7. Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский, “Определение транквилизаторов 1,4-бензодиазепинового ряда и их метаболитов в биологических средах”, *Хим.-фармац. журн.*, **12**, № 1, 3-14 (1978).
8. В. П. Чеховський, Г. Б. Васи́лінін “Вивчення метаболізму циназепаму в організмі експериментальних тварин. І. Розробка та оптимізація методів вилучення циназепаму та його потенційних метаболітів з біологічних проб”, *Вісн. фармації*, **16**, № 2, 107-111 (1997).
9. S. Andronati, V. Sava, and T. Voronina, “Affinity of 3-oxuphenazepam esters for benzodiazepine receptors,” *Neurophysiology*, **26**, No. 4, 217-220 (1994).
10. P. P. Roy-Byrne, “The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety,” *J. Clin. Psychiat.*, **66**, No. 2, 14-20 (2005).
11. В. Г. Зиньковский, О. В. Жук, М. Я. Головенко, *Фармакологічний аналіз рецепторно-лігандної взаємодії*, Академперіодика, Київ (2001).
12. В. Г. Зиньковский, Н. Я. Головенко, О. В. Жук, “Эффекторный анализ принципов функционирования и кооперативности субъединиц ГАМК-БД-рецепторно-ионофорного ансамбля”, в кн.: *Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств*, под ред. С. А. Андронати, А. С. Яворского, В. М. Чепелева и др., Наук. думка, Киев (1988), с. 98-175.
13. В. Г. Зиньковский, Н. Я. Головенко, О. В. Жук, “Эффекторное моделирование лигандов ГАМК-рецепторного комплекса. Функциональное взаимодействие субъединиц комплекса”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **105**, № 5, 631-634 (1988).
14. Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский, “Эффекторное моделирование лигандов ГАМК-рецепторного комплекса. Модификация конформационных состояний комплекса при совместном введении бензодиазепинов и барбитуратов”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **106**, № 10, 451-453 (1988).
15. O. Zhuk, V. Zinkovski, N. Golovenko, et al., “Biokinetics of gidazepam, derivatives of peptideaminobenzophenones and their metabolites,” *Exp. Toxic. Pathol.*, **51**, 451-454 (1999).
16. O. Zhuk, V. Zinkovski, and N. Golovenko, “The pharmacodynamics of anticonvulsant and subconvulsant effects of ethanol in CBA and C57BL/6 mice,” *Alcohol*, **23**, 23-28 (2001).
17. Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский, О. В. Жук и др., “Оптимизация метода инфузии обратных агонистов ГАМК-рецепторного комплекса при анализе быстрообратимых эффектов транквилизаторов и этанола”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **123**, № 5, 551-554 (1997).