ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/315380042

A Promising Anticonvulsant...

Article · January 2016

CITATIONS
0

READS
24

6 authors, including:

S. Yu. Shtrygol
National University of Pharmacy
137 PUBLICATIONS **42** CITATIONS

SEE PROFILE

Vadim Tsyvunin
National University of Pharmacy
14 PUBLICATIONS **8** CITATIONS

SEE PROFILE

Victoriya Georgiyants
National University of Pharmacy
84 PUBLICATIONS **28** CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Project

experimental pharmacology View project

Project

Formation of methodological approaches for pharmacopeias standardization of compounding preparations View project

All content following this page was uploaded by Vadim Tsyvunin on 19 March 2017.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

УДК 615.217:615.213:547.853:001.891.5

ПЕРСПЕКТИВНИЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТ 1-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-{2-[4-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ]-2-ОКСОЕТИЛ}-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-D]ПІРИДИН-4-ОН МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ТА ПОЗБАВЛЕНИЙ АДИКТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

Д.П. Каврайський[1], С.Ю. Штриголь[1], В.В. Цивунін[1], Д.В. Штриголь[2], Г.І. Северіна[1], В.А. Георгіянц[1]

[1]Національний фармацевтичний університет, м. Харків
[2]Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків

Фармакологія протиепілептичних засобів стрімко розвивається. З'являються нові покоління препаратів, формуються нові стандарти лікування. Проте це не завжди дозволяє досягти задовільного контролю над хворобою, подолати поліфармакорезистентні форми епілепсії та уникнути побічних ефектів, які нерідко спричиняє фармакотерапія. Тому пошук нових ефективних та безпечних протисудомних препаратів є актуальним. Піримідинвмісні сполуки та їх похідні, зокрема піразолопіримідини, останнім часом інтенсивно вивчають з метою розробки нових антиконвульсантів [1-5].

Оригінальне похідне піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону – 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-он (лабораторний шифр – сполука 78553, рис. 1) – на різних моделях судом виявило виразні антиконвульсивні властивості за рахунок впливу на низку патогенетичних механізмів [6, 7].

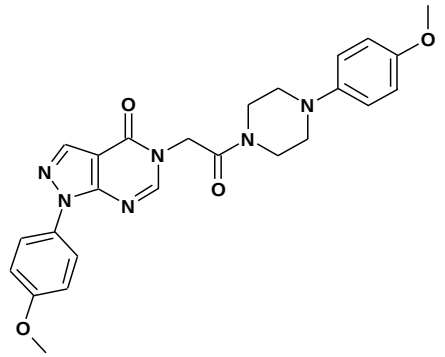

Рис. 1. Хімічна будова 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону

Крім того, ця сполука має сприятливий профіль психотропної активності – чинить ноотропний, седативний та помірний анксіолітичний ефекти при високому ступеню безпечності (LD_{50} > 5000 мг/кг) [7, 8].

Зазначені фармакологічні властивості є клінічно цінними у терапії епілепсії та коморбідних захворювань. З'являється дедалі більше даних про патогенетичну роль запалення в розвитку епілепсії. Нейротравми, нейроінфекції, інсульти та інші причини можуть ініціювати запальний каскад у ЦНС, що є предиктором розвитку епілепсії [9], а судомні напади здатні спричиняти активацію імунної системи та призводти до дисбалансу про- і протизапальних цитокінів [10]. Наслідком останнього є синдром системної запальної реакції, в результаті якого виникають несприятливі дизрегуляторні явища з подальшим ушкодженням різних органів та систем [11].

Виходячи з PASS-прогнозу, крім підтвердженої в експерименті протисудомної активності, у сполуки 78553 з високою вірогідністю очікується анальгетичний ефект (Pa = 0,59), властивості модулятора цитокінів (Pa = 0,59), а також антагоніста тромбоксану (Pa = 0,52), що може вказувати на протизапальну та знеболювальну дію. Відомо, що низці антиконвульсантів властива анальгетична активність, а для карбамазепіну, габапентину, прегабаліну одним із показань є нейрогенний біль [12, 13].

Результати досліджень спектра протисудомних властивостей, у тому числі на моделі максимального електрошоку [6], вказують на подібність дії сполуки 78553 та відомого антиконвульсанта – блокатора потенціалзалежних натрієвих каналів карбамазепіну. Це дозволяє припустити роль блокади натрієвих каналів у механізмі дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло [3,4-d]піридин-4-ону та наявність анальгетичного ефекту.

Оскільки до потужних антиноцицептивних механізмів відносятся, зокрема, опіоїдергічні та адренергічні, доцільно оцінити їх участь у реалізації знеболювального ефекту. Крім того, важливо з'ясувати, чи залучені опіоїдергічні механізми до патогенезу судом, зумовлених пентилентетразолом (PTZ), та до протисудомної дії антиконвульсантів.

Мета дослідження – з'ясувати в експерименті наявність анальгетичних та протизапальних властивостей 1-(4-метокси-феніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піридин-4-ону, можливу роль різних нейротрансмітерних систем (адренергічної та опіоїдної) у реалізації знеболювального ефекту сполуки та опіоїдергічного механізму її протисудомної дії, а за наявності останнього оцінити можливий адиктивний потенціал цієї сполуки.

Матеріали та методи дослідження. У дослідах використано 233 білі статевозрілі миші самці масою 18-25 г, яких утримували згідно з санітарно-гігієнічними нормами та принципами Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.) у стандартних умовах віварію. Експерименти виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах». Вивчали протизапальну, анальгетичну (останню на двох моделях, кожне дослідження в три етапи), протисудомну активності та адиктивний потенціал. Тварин випадковим чином розподілено на групи, як наведено в табл. 1.

Протизапальну активність вивчали на моделі карагенінового набряку [14], у розвитку якого беруть участь простагландини, гістамін, серотонін, кініни. У ліву задню лапку тварин інсуліновим шприцем субплантарно вводили 0,05 мл 1% розчину карагеніну, права (інтактна) кінцівка служила контролем. Сполуку 78553 у вигляді суспензії з твіном-80 вводили крізь зонд у шлунок мишам у протисудомній дозі 200 мг/кг [6] за 30 хв до карагеніну. Через 3 год (пік набряку) тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців. Виконували екзартикуляцію стопи в скакальному (гомілковостопному) суглобі та зважували її на електронних вагах. Протизапальну активність (ПА) визначали за здатністю зменшувати набряк у порівнянні з нелікованим контролем, розраховуючи за формулою:

$$ПА = \frac{Мк - Мд}{Мк} \times 100\% \text{ [14]},$$

де ПА – протизапальна активність, %;

Мк – середньогрупові значення різниці між вихідною масою стопи та масою запаленої стопи в групі контролю; Мд – середньогрупові значення різниці між вихідною масою стопи та масою запаленої стопи тварин, які отримували досліджувану сполуку.

Анальгетичну активність сполуки 78553 досліджували на моделях механічного соматичного болю (тест теплової імерсії хвоста) та вісцерального болю (тест оцтовокислих корчів). На першому етапі визначали наявність анальгетичного ефекту, на другому і третьому оцінювали участь опіоїдергічних та адренергічних механізмів у його реалізації (табл. 1). Досліджувану сполуку вводили як на моделі карагенінового набряку, карбамазепін (Фінлепсин, серія 16016212, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Ізраїль) у дозі 40 мг/кг у вигляді суспензії розтертих таблеток – внутрішньошлунково (в/ш) за 30 хв до досліду. Конкурентний блокатор опіоїдних рецепторів налоксон (Налоксон-ЗН, серія 01970715, ТОВ "Здоровье народу", Україна) вводили у дозі 10 мг/кг [15] внутрішньоочеревинно (в/о) за 30 хв до досліджуваної сполуки, субстанції лігандів адренорецепторів – в/о за 1 год у дозах 10 мкг/кг для клонідину (Sigma-Aldrich, США) [16] та 4 мг/кг для пропранололу (Sigma-Aldrich, США) [16].

Тест теплової імерсії ґрунтується на спінальному флексорному рефлексі шляхом активації С-волокон полімодальних ноцицепторів, минаючи терморецептори, у відповідь на занурення кінчика хвоста в гарячу воду (60°С) [14]. Реєстрували латентний час висмикування хвоста, збільшення якого пропорційне знеболювальній дії.

Оцтова кислота (0,5% розчин в/о) викликає специфічне скорочення абдомінальної мускулатури (корчі). Реєстрували їх число за 20 хв після ін'єкції альгогену. Анальгетичну дію оцінювали за зменшенням числа корчів у групах, які отримували сполуку 78553, відносно контролю. Налоксон, клонідин і пропранолол уводили як описано вище.

Участь опіоїдергічних механізмів у протисудомному ефекті оцінювали на моделі PTZ-індукованих пароксизмів [17] на тлі введення налоксону (10 мг/кг в/о). Сполуку 78553 (200 мг/кг) Уводили як у попередніх дослідженнях. Референс-препарат – натрію вальпроат (сироп «Депакін», серія 472, "Санофі-Авентіс", Франція) вводили в дозі 300 мг/кг в/ш. Судоми моделювали підшкірним уведенням PTZ (Sigma-Aldrich, США) у дозі 90 мг/кг. Реєстрували латентний період судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість пароксизмів у балах, час судомного періоду, час життя до загибелі та летальність. Якщо судоми не наставали, латентний період приймали за 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – манежний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судоми з бічним положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія із загибеллю тварини [18].

Адиктивний потенціал сполуки 78553 визначали у мишей, яким її уводили в/ш у дозі 200 мг/кг щодня протягом 2 тижнів, за наявністю таких ознак: стрибки, струшування «мокрого собаки», скрегіт зубами, порушення пози, спроба втечі, пілоерекція, диспное, діарея, птоз, писк, «корчі», зміни показників тесту відкритого поля, порушення координації рухів і тонусу м'язів у тесті стрижня, що обертається.

Ці дослідження виконували двічі: через 24 год після 13-го введення сполуки 78553, наступної доби – після її останнього (14-го) введення та ін'єкції налоксону (10 мг/кг в/о через 20 хв після сполуки 78553), що дозволяє виявити абстинентий синдром [14, 17]. У заключному дослідженні налоксон уводили й контрольним тваринам.

Таблиця 1.

Розподіл тварин по серіях дослідження

Вид дії	Етап	Групи, моделі, фармакологічні впливи	n
Протизапальна дія	I	Контрольна патологія (карагеніновий набряк)	8
		Сполука 78553 + карагеніновий набряк	8
Анальгетична дія (модель соматичного болю — теплова імерсія хвоста)	I	Контрольна патологія	7
		Сполука 78553	7
		Карбамазепін	5
	II	Контрольна патологія	10
		Сполука 78553	10
		Налоксон + сполука 78553	10
	III	Контрольна патологія	6
		Сполука 78553	6
		Клонідин	5
		Клонідин + сполука 78553	6
		Пропранолол	6
		Пропранолол + сполука 78553	6
Анальгетична дія (модель вісцерального болю — оцтовокислі корчі)	I	Контрольна патологія (оцтовокислі корчі)	8
		Сполука 78553 (оцтовокислі корчі)	8
	II	Контрольна патологія (оцтовокислі корчі)	9
		Сполука 78553 (оцтовокислі корчі)	10
		Налоксон + сполука 78553 (оцтовокислі корчі)	9
	III	Контрольна патологія (оцтовокислі корчі)	7
		Сполука 78553 (оцтовокислі корчі)	7
		Клонідин (оцтовокислі корчі)	8
		Клонідин + сполука 78553 (оцтовокислі корчі)	7
		Пропранолол (оцтовокислі корчі)	7
		Пропранолол + сполука 78553 (оцтовокислі корчі)	7
Протисудомна дія (модель PTZ - індукованих судом)	I	Контрольна патологія (PTZ-індуковані судоми)	6
		Налоксон (PTZ-індуковані судоми)	6
		Налоксон + сполука 78553 (PTZ-індуковані судоми)	6
		Сполука 78553 (PTZ-індуковані судоми)	6
		Налоксон + вальпроат натрію (PTZ-індуковані судоми)	6
		Вальпроат натрію (PTZ-індуковані судоми)	6
Адиктивний потенціал	I	Інтактний контроль; наступної доби – налоксон	5
		Сполука 78553 (13 днів); наступної доби – сполука 78553+ налоксон	5

Результати обробляли статистично з використанням програмного забезпечення

«STATISTICA® 10.0». Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента при нормальному розподілі та непараметричного U-критерію Манна-Уітні при його відсутності [19].

Результати та їх обговорення. Результати дослідження на моделі запалення наведено в таблиці 2. У мишей обох груп через 2 години розвинувся набряк, що свідчить про виразну запальну реакцію. У групі контрольної патології приріст маси лапки склав у середньому 65,8%, а під впливом сполуки 78553 – лише 42,7%, тобто в 1,5 разу менше ($p<0,05$). Отже, досліджувана сполука інгібує розвиток набряку, а ПА дорівнює 41%, тобто є досить виразною, оскільки значущим рівнем вважається щонайменше 20% [14]. Можна вважати, що одним із механізмів антиексудативної дії сполуки 78553 є пригнічувальний вплив на прозапальні ефекти простагландинів, оскільки патогенез моделі карагенінового набряку пов'язаний з порушенням циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти [14].

Таблиця 2

Протизапальна активність сполуки 78553 на моделі карагенінового набряку у мишей

Група	Маса, мг			Приріст маси лапки, %
	інтактна лапка	набрякла лапка	різниця	
Контрольна патологія (карагеніновий набряк), n=8	126,3±3,0	209,5±11,9*	83,2±11,5	65,8±7,8
Сполука 78553 (200 мг/кг) + карагеніновий набряк, n=8	119,4±4,7	168,4±8,1*#	49,0±7,6#	42,7±6,1#

Примітки:

* – статистично значущі відмінності між масою інтактної та набряклої лапки всередині групи, $p<0,01$;

– статистично значущі відмінності між масою набряклої лапки в групі контрольної патології та групі сполуки 78553, а також між різницею маси набряклої та інтактної лапки в цих групах, $p<0,05$.

З урахуванням хімічної будови сполуки 78553 та, можливо, подібності її механізмів дії на такі карбамазепіну, анальгетичний ефект оцінювали на моделях болю з різними особливостями ноцицепції: на моделі теплової імерсії хвоста (превалюють периферичні механізми) і на моделі оцтовокислих корчів (беруть участь як периферичні, так і центральні механізми) [20–22].

Дослідження проводили в три етапи у різні сезони, враховуючі хронофармакологічний аспект. На I етапі (квітень) оцінювали наявність анальгетичного ефекту у сполуки 78553 порівняно з карбамазепіном на моделі теплової імерсії хвоста (табл. 3). Збільшення латентного періоду висмикування хвоста вже через 30 хв свідчить про значний знеболювальний ефект сполуки 78553, який зберігався протягом 2,5 год спостереження. Карбамазепін не виявив статистично значущих відмінностей з контролем, хоча простежувалась тенденція до анальгетичного ефекту через 90 хв.

Роль опіоїдних рецепторів у знеболювальній дії (II етап, червень) визначали, блокуючи їх налоксоном [15] (табл. 3). Сполука 78553, як і раніше, демонструвала значущий анальгетичний ефект ($p<0,05$) протягом усіх 2,5 год. Налоксон повністю усував цей ефект, що свідчить про участь опіоїдергічних механізмів у знеболювальній дії сполуки на моделі соматичного болю.

На III етапі (липень) вивчали анальгетичний ефект α_2–адреноміметика клонідину, неселективного β–адреноблокатора пропранололу та їх комбінацій зі сполукою 78553 (табл. 3). Сполука 78553 виявила помірну анальгетичну дію, збільшуючи латентний період висмикування хвоста у 3 рази через 150 хв. Менша виразність ефекту, можливо, пояснюється хронофармакологічним чинником. Клонідин і пропранолол самі по собі не виявили достовірну анальгетичну дію на моделі соматичного болю. Проте клонідин статистично значуще посилював анальгетичний ефект сполуки 78553 на 90 хв та на 150 хв. Пропранолол у комбінації з нею 78553 прискорив настання знеболювального ефекту, оскільки латентний період достовірно

збільшився у 2 рази вже через 30 хв та через 90 хв проти 150 хв на тлі сполуки 78553 *per se*.

Таблиця 3.

Порівняльна анальгетична активність карбамазепіну (40 мг/кг), сполуки 78553 (200 мг/кг) та її комбінації з клонідином (10 мкг/кг), пропранололом (4 мг/кг) та налоксоном (10 мг/кг) на моделі теплової імерсії хвоста у мишей

Група, доза	n	Латентний період висмикування хвоста, с		
		через 30 хв	через 90 хв	через 150 хв
I етап				
Контроль 1	7	2,73±1,05	4,00±1,60	5,37±3,01
Сполука 78553	7	19,16±5,08**	8,79±1,33*	13,68±3,31**
Карбамазепін	5	2,97±0,37##	10,40±6,20	8,08±4,56
II етап				
Контроль 2	10	2,84±0,37	2,55±0,34	2,30±0,27
Сполука 78553	10	7,17±1,30**	5,86±1,10**	5,89±1,28**
Налоксон + сполука 78553	10	2,49±0,62^^	2,39±0,49^^	2,01±0,34^^
III етап				
Контроль 3	6	1,88±0,15	2,01±0,50	1,62±0,48
Сполука 78553	6	2,11±0,14	3,69±0,80	4,78±1,10*
Клонідин	6	1,85±0,20	2,00±0,37#	1,68±0,19^^ #
Клонідин + сполука 78553	6	2,25±0,38	5,03±1,57*	6,54±2,15*
Пропранолол	6	1,73±0,27##	2,38±0,49	2,16±0,52^ #
Пропранолол + сполука 78553	6	3,71±0,27** ^^	3,91±0,88*	4,30±1,04*

Примітка. Достовірні відмінності з показником відповідного контролю: * – p<0,05, ** – p<0,01; з показником сполуки 78553: ^ – p<0,05, ^^ – p<0,01; показників клонідину та пропрононолу *per se* з показниками комбінації цих препаратів зі сполукою 78553: # – p<0,05, ## – p<0,01.

Наявність анальгетичного ефекту сполуки 78553 підтверджено на моделі оцтовокислих корчів: спостерігали достовірне зменшення їх кількості майже вдвічі (табл. 4, етап I). На відміну від дослідів на моделі соматичного болю, налоксон не скасовував знеболювальний ефект сполуки 78553 на моделі вісцерального болю (табл. 4, етап II). Ці результати свідчать про неопіоїдний механізм її дії, оскільки на даній моделі анальгетичний ефект повних агоністів опіоїдних μ- та κ-рецепторів (морфін, фентаніл, тримеперидин) налоксон усуває [23, 24].

Заключний етап дослідження на моделі вісцерального болю включав оцінку анальгетичного ефекту клонідину, пропранололу та їх комбінації зі сполукою 78553 (табл. 4, етап III).

Досліджувана сполука виявила виразний анальгетичний ефект, зменшуючи число корчів на 53%. Ефект клонідину був майже на тому ж рівні (59%), а комбінація не перевершувала за силою анальгетичну дію окремо взятого клонідину або сполуки 78553. Пропранолол виявив виразніший ефект, майже чотирикратно (p<0,01) зменшуючи кількість корчів. Комбінація сполуки 78553 з пропранололом за виразністю знеболювальної дії статистично значуще перевершувала ефект як досліджуваної сполуки у 5 разів, так і пропранололу *per se* в 2,7 разу.

Отже, стимуляція α_2–адренорецепторів клонідином та особливо блокада β–адренорецепторів пропранололом потенціює знеболювальну дію сполуки 78553, більшою мірою на моделі вісцерального болю.

Відома проконвульсивна дія класичих агоністів опіоїдних рецепторів, наприклад морфіну [25]. Виявлено, що блокада опіоїдних рецепторів не впливає на розвиток PTZ судом, оскільки показники групи контролю і тварин, які отримували налоксон, не відрізняються (табл. 5).

Антиконвульсивні властивості сполуки 78553 на тлі налоксону не змінилися, що означає відсутність участі опіоїдергічної системи в механізмі її протисудомного ефекту. Вальпроат натрію, в механізмах дії якого відсутній вплив на опіоїдергічну систему, виявляє тенденцію до збільшення латентного періоду та зменшення кількості нападів судом на 1 мишу, відсотку мишей з клонічними та тонічними судомами. Проте за рахунок високої дисперсії в обсязі вибірки різниця не досягала рівня статистичної значущості.

Таблиця 4.

Порівняльна анальгетична активність сполуки 78553 та її комбінації з клонідином, пропранололом та налоксоном на моделі оцтовокислих корчів у мишей

Група, доза	n	Число корчів	Зменшення кількості корчів відносно контролю, %
I етап			
Контроль 1	8	61,75±8,67	–
Сполука 78553	8	29,00±9,78*	47,0
II етап			
Контроль 2	9	47,33±4,55	–
Сполука 78553	10	28,30±2,89**	59,8
Налоксон + сполука 78553	9	25,00±4,56**	52,8
III етап			
Контроль 3	7	44,00±6,47	–
Сполука 78553	7	20,71±4,21**	52,92
Клонідин	8	17,88±4,84**	59,09
Клонідин + сполука 78553	7	16,00±6,22**	63,64
Пропранолол	7	11,86±4,04**	73,05
Пропранолол + сполука 78553	7	4,43±2,54** # ^	89,94

Примітка. Достовірні відмінності з показником відповідного контролю: * – p<0,05, ** – p<0,01; з показником сполуки 78553: # – p<0,05; показника пропрононолу *per se* з показником його комбінації зі сполукою 78553: ^ – p<0,05.

Таблиця 5.

Вплив налоксону на перебіг судом, індукованих пентилентетразолом у мишей.

Група, доза	n	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя до загибелі, хв	Летальність, %
				клоніч-ними	тоніч-ними				
Контрольна патологія	6	3,32 ±0,65	2,17 ±0,60	100	100	5,67 ±0,33	5,67 ±3,31	6,43 ±2,35	83,3
Налоксон, 10 мг/кг	6	7,26 ±3,32	2,33 ±0,49	100	100	5,33 ±0,42	6,89 ±2,90	14,54 ±3,78	66,7
Сполука 78553, 200 мг/кг	6	5,78 ±0,74*	1,33 ±0,21	100	66,7*	4,33 ±0,56	3,20 ±1,81	15,13 ±2,32	33,3*
Налоксон + сполука 78553	6	4,81 ±0,92	1,83 ±0,31	100	66,7*	4,33 ±056	11,80 ±3,99	17,43 ±4,23*	33,3*
Вальпроат натрію, 300 мг/кг	6	6,92 ±1,36*	3,00 ±0,68$	100	66,7*	3,67 ±0,21**	6,89 ±2,74	–	0**^^#$
Налоксон + вальпроат натрію	6	18,13 ±8,62**^#	1,83 ±0,75	83,3	50**^^	3,17 ±0,70**	4,69 ±2,92	–	0**^^#$

Примітка. Достовірні відмінності з показником контролю: * – p<0,05, ** – p<0,01; з показником тварин, які отримували налоксон: ^ – p<0,05, ^^ – p<0,01; з показником тварин, які отримували сполуку 78553: $ – p<0,05; з показником тварин, які отримували налоксон у комбінації зі сполукою 78553: # – p<0,05.

Підсумовуючи результати дослідів, слід підкреслити, що роль опіоїдергічної системи в механізмі знеболювального ефекту сполуки 78553 несуттєва і має місце лише при соматичному болю, а до анальгетичної дії на моделі вісцерального болю залучається адренергічна система. Сполука 78553 модулює активність опіоїдергічної системи. Не виключено, що вона може бути агоністом-антагоністом або частковим агоністом опіоїдних рецепторів. У протисудомній дії сполуки 78553 опіоїдергічні механізми участі не беруть.

Про відсутність у сполуки 78553 властивостей потужного опіоїдергічного засобу говорить низька токсичність (LD_{50} при введенні мишам у шлунок перевищує 5 г/кг [7]). Токсичність класичних опіоїдних агоністів за аналогічних умов значно вище: для морфіну LD_{50} дорівнює 745 мг/кг [26], для фентанілу – 3,5 мг/кг [27], для тримеперидину – 300 мг/кг [28]. Крім того, сполука 78553 не пригнічує дихання, а при тривалому введенні не викликає залежності, що підтверджено при вивченні синдрому відміни.

Стрибків («домінантних» ознак опіоїдної абстиненції, у якій беруть участь μ-рецептори), не було в жодної тварини ані через добу після передостаннього (13-го) введення сполуки 78553 *per se*, ані під впливом налоксону після її останнього (14-го) введення. Інші («рецесивні») ознаки опіоїдної абстиненції були відсутні. Виключенням можна було б вважати поодинокі здригання голови у всіх мишей групи сполуки 78553, проте вони мали місце у 2 із 5 контрольних тварин при першому та повторному (з налоксоном) дослідженні, тобто не є специфічними. При другому тестуванні (з налоксоном) у 2 мишей на тлі сполуки 78553 та у всіх контрольних тварин під впливом налоксону *per se* розвинувся блефароптоз або напівптоз, що також не є ознакою абстиненції як неспецифічний симптом. У контрольній групі він, можливо, обумовлений дією налоксону на μ_2-рецептори [29].

У тесті відкритого поля (табл. 6) після тривалого введення сполуки 78553 сума всіх активностей майже не змінилась, проте спостерігали зменшення орієнтовно-дослідницької активності, що відповідає виявленій раніше седативній дії сполуки [8]. Збільшення кількості фекальних болюсів при цьому не сягало виразності діареї, оскільки болюси мали звичайну консистенцію. Дещо інтенсифікувався грумінг. Однакове зменшення всіх субтестів тесту відкритого поля під час наступного досліду з налоксоном частково може пояснюватися габітуацією, частково – наявністю в налоксону легкого седативного ефекту [30].

Таблиця 6.

Показники тесту відкритого поля після курсового введення сполуки 78553 та проби з налоксоном

Показники	Після передостаннього введення сполуки 78553		Після останнього введення сполуки 78553	
	Контроль	Сполука	Контроль (налоксон)	Сполука + налоксон
I. Локомоторна активність				
Перетнуто квадратів	24,80±3,28	28,80±3,84	9,40±3,46	9,20±2,75
II. Орієнтовно-дослідницька активність				
– кількість стійок	5,60±1,57	9,40±2,27	1,00±0,63	2,00±1,52
– обстежено отворів	42,60±5,95	22,20±2,56*	11,20±3,48	7,20±2,02
сума	48,20±6,95	31,60±3,33	12,20±3,99	9,20±2,71
III. Вегетативний супровід емоційних реакцій				
– болюси	0,40±0,40	3,00±0,32**	1,20±0,37	0,80±0,37
– уринації	0	0	0	0,20±0,20
– грумінг	0,60±0,24	3,60±0,98*	0,60±0,40	1,40±0,75
сума	1,00±0,55	6,60±1,12**	1,80±0,58	2,40±1,12
Сума всіх активностей				
I+ II + III	74,00±9,51	67,00±6,49	23,40±7,78	20,80±5,65

Примітка. Достовірні відмінності з контролем: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$.

У тесті стрижня, що обертається (табл. 7), порушень координації рухів і тонусу м'язів не виявлено ані після тривалого введення сполуки 78553 per se, ані після провокації абстиненції налоксоном.

Отже, 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-он, що є перспективним антиконвульсантом, виявляє виразні протизапальні властивості, інгібуючи прозапальні ефекти простагландинів на моделі карагенінового набряку.

Таблиця 7.

Показники тесту стрижня, що обертається, після курсового введення сполуки 78553 та проби з налоксоном

Час падіння	Кількість мишей, що впали зі стрижня, абс./%			
	Після передостаннього введення сполуки 78553		Після останнього введення сполуки 78553	
	Контроль	Сполука	Контроль (налоксон)	Сполука + налоксон
до 1 хв	1/20%	2/40%	2/40%	2/40%
до 2 хв	3/60%	2/40%	2/40%	2/40%
до 3 хв	2/40%	5/100%*	3/60%	2/40%
до 5 хв	4/80%	5/100%	4/80%	4/80%

Примітка. Достовірні відмінності з показником контролю: * – $p<0,01$.

Крім того, ця сполука виявліє виразну анальгетичну дію. Остання може бути результатом модуляції адренергічних впливів (посилення ефектів стимуляції α_2–адренорецепторів і блокади β–адренорецепторів) при вісцеральному й соматичному соболю та частково – залучення опіоїдних рецепторів при соматичному болю. У механізмах протисудомної дії досліджуваної сполуки опіоїдергічні механізми не беруть участі. Адиктивного потенціалу 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-он не має.

Висновки.

1. Досліджено протизапальні та анальгетичні властивості потенційного протисудомного засобу 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону у дозі 200 мг/кг.

2. Виявлено виразний протизапальний ефект 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D] піридин-4-ону на моделі карагенінового набряку, що свідчить про антипростагландиновий механізм дії.

3. 1-(4-Метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-он виявляє потужний анальгетичний ефект на моделях соматичного (теплова імерсія хвоста) та вісцерального (оцтовокислі корчі) болю. Механізми знеболювальної дії в обох випадках, особливо на моделі оцтовокислих корчів, пов'язаний з модуляцією адренергічної нейротрансмісії, а на моделі соматичного болю – також зі стимуляцією опіоїдергічної системи.

4. Опіоїдергічна система не бере участі ані в проконвульсивній дії пентилентетразолу, ані в антиконвульсивних ефектах 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло [3,4-D]піридин-4-ону та вальпроату натрію.

5. 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4- (4-метокси-феніл) піперазин-1-іл] -2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-он не має адиктивного потенціалу, оскільки припинення тривалого введення цієї сполуки та вплив налоксону на тлі її дії не викликає ознак синдрому відміни.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Abdel Salam O. I., Al-Omar M. A., Khalifa N. M., Amr Ael-G., Abdallah M. M. Analgesic and anticonvulsant activities of some newly synthesized trisubstituted pyridine derivatives. *Naturforsch*. 2013;68(7-8):264-268.
2. Kaminski K., Obniska J., Zagorska A., Maciag D. Synthesis, Physicochemical and Anticonvulsant Properties of New *N*-(Pyridine-2-yl) Derivatives of 2-Azaspiro[4.4]nonane and [4.5]decane-1,3-dione. Part II. *ArchPharm.*

*2006;*339(5):255–261.
3. Kumar A., Kaur H., Kumar S., Saxena K. K. Synthesis of some new phenothiazine and pyridine derivatives as antipsychotic and anticonvulsant agents. *Organic Chemistry: An Indian Journal*. 2010;6(1):16-26.
4. Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Георгіянц В. А., Северіна Г. І. Скринінгове дослідження нових похідних піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону на протисудомну активність. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016;3(49):16-28.
5. Пат. 103378 UA. МПК A 61 K31/505. 5-R-1-арил-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів, що виявляють протисудомну активність / Северіна Г. І., Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Георгіянц В. А. Опубл. 10.12.2015, Бюл. №23.
6. Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Георгіянц В. А., Северіна Г. І. Експериментальне визначення спектру протисудомної нових похідних піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону. *SienceRise*. 2016;1(1):10-17.
7. Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Цивунін В. В., Георгіянц В. А. Гостра токсичність та ефективність 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на моделі пентилентетразолового кіндлінгу у мишей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016;4-5(50):30-34.
8. Штриголь С. Ю., Каврайський Д. П., Штриголь Д. В. Психотропні властивості потенційного антиконвульсанта 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло [3,4-D]піридин-4-ону. *Фармацевтичний часопис.* 2016;3:52-57.
9. Kleen J. K., Holmes G. L. Brain inflammation initiates seizures. *Nature Medicine*. 2008;14:1309-1310.
10. Вастьянов Р. С., Стрельнікова Ю. С. Патогенетична роль системи цитокінів при хронічному судомному синдромі. *Експериментальна і клінічна медицина.* 2016;2(71):36-40.
11. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T. Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7:31-40.
1. 12. Коваленко В. Н. Компендиум 2015 – лекарственные препараты. К.: МОРИОН, 2015. 2320 с.
12. Tremont-Lukats I. W., Megeff C., Backonja M. M. Anticonvulsants for Neuropathic Pain Syndromes. *Drugs*. 2000;60(5):1029-1052.
13. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации. К.: Авиценна, 2002. 528 с.
14. Sawynok J., Pinsky C., LaBella F. S. On the specificity of naloxone as an opiate antagonist. *Life Sciences*. 1979;25(19):1621-1631.
15. Бондарев Е. В., Штрыголь С. Ю. Экспериментальный анализ роли адрено- и холинорецепторов во фригопротекторном действии глюкозамина гидрохлорида. *Вестник фармации.* 2015;1(67):78-82.
16. Миронов А. Н., Бунятян Н. Д., Васильева А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
17. Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. 360 с.
18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2006. 312с.
19. Vogel H. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Berlin, Heidelberg: Springer-Veriag, 2008. 2068 p.
20. Ness T. J., Gebhart G. F. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain*. 1990;41:167-234.
21. Пат. 2429874 RU. МПК A 61 K 38/05, A 61 K 31/405, A 61 P 1/00, A 61 P 29/00. Анальгетическое средство для купирования висцеральной боли / Середенин С. Б., Колик Л. Г., Жуков В. Н. Опубл. 27.09.2011, Бюл. №27.
22. Sevcik M. A., Jonas B. M., Lindsay T. H., Halvorson K. G., Ghilardi J. R., Kuskowski M. A., Mukherjee P., Maggio J. E., Mantyh P. W. Endogenous opioids inhibit early-stage pancreatic pain in a mouse model of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;131(3):900-910.
23. Rech R. H., Mokler D. J., Briggs S. L. Effects of Combined Opioids on Pain and Mood in Mammals. *Pain Research and Treatment. 2012;*2012(2012):11.
24. Mannino R. A., Wolf H. H. Opiate receptor phenomenon: Proconvulsant action of morphine in the mouse. *Life Sciences*. 1974;15(12):2089-2096.
25. Lewis R. J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Hoboken, NJ.: Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc., 2004. 2576 p.
26. Textbook Reviews. Pharmacology, Connections to Nursing Practice: Pharmaceutical sciences. 2nd Edition. Pearson, 2012. 1536 p.
27. Ardentova N. N. Acute morphine and promedol poisoning. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1976;10:1193.
28. Suzuki T., Hayashi Y., Misawa M. The role of mu1 receptor in physical dependence on morphine using the mu receptor deficient CXBK mouse. *Life Sciences*. 1992;50(12):849-856.
29. Sadeghi M., Movafegh A., Nouralishahi B. The effect of an intravenous bolus of ultra-low-dose naloxone on intraoperative sedation, postoperative pain intensity and morphine consump-

tion in cesarean section patients under spinal anesthesia. *Research Journal of Biological Sciences*. 2008;3(10):1223-1226.

. REFERENCES

1. Abdel Salam O. I., Al-Omar M. A., Khalifa N. M., Amr Ael-G., Abdallah M. M. Analgesic and anticonvulsant activities of some newly synthesized trisubstituted pyridine derivatives. *Naturforsch*. 2013;68(7-8):264-268.
2. Kaminski K., Obniska J., Zagorska A., Maciag D. Synthesis, Physicochemical and Anticonvulsant Properties of New *N*-(Pyridine-2-yl) Derivatives of 2-Azaspiro[4.4]nonane and [4.5]decane-1,3-dione. Part II. *ArchPharm. 2006;*339(5):255–261.
3. Kumar A., Kaur H., Kumar S., Saxena K. K. Synthesis of some new phenothiazine and pyridine derivatives as antipsychotic and anticonvulsant agents. *Organic Chemistry: An Indian Journal*. 2010;6(1):16-26.
4. Kavraiskyi D. P., Shtrygol' S. Yu., Georgiyants V. A., Severina A. I. Scrining Screening investigation of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-one derivatives on anticonvulsant activity. *Pharmacology and drug toxicity.* 2016;3(49):16-28. (In Ukrainian).
5. Pat. 103378 UA, ICP A 61 K31/505. R1- 5-aryl-1,5-dihydro-4H-pyrazol [3,4-d] pyrimidine-4-ones that exhibit anticonvulsant activity / Severina A. I., Kavraiskyi D. P., Shtrygol' S. Yu., Georgiyants V. A. Publ. 10.12.2015, Bul. N 23. (In Ukrainian).
6. Kavraiskyi D. P., Shtrygol' S. Yu., Georgiyants V. A., Severina A. I. Experimental study of new pyrazolo[3,4-D]pyrimidine-4-one derivatives for anticonvulsant activity spectrum. *SienceRise.* 2016;1(1):10-17. (In Ukrainian).
7. Kavraiskyi D. P., Shtrygol' S. Yu., Tsyvunin V. V., Georgiyants V. A. Acute toxicity and efficiency of 1-(4-metoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-metoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D]pyrydine-4-one on pentylenetetrazol kindling model in mice. *Pharmacology and drug toxicity.* 2016;4-5(50):30-34. (In Ukrainian).
8. Shtrygol' S. Yu., Kavraiskyi D. P., Shtrygol' D. V. Psychotropic properties of the potential anticonvulsant 1-(4-metoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-metoxyphenyl) piperazine-1-yl] -2-oxoethyl} -1,5-dihydro-4H-pyrazole [3,4-D] pyrydine-4-one *Farmatsevtichniyi chasopys*. 2016;3:52-57. (In Ukrainian).
9. Kleen J. K., Holmes G. L. Brain inflammation initiates seizures. *Nature Medicine.* 2008;14:1309-1310.
10. Vastyanov R. S., Strelnikova Yu. S. Pathogenetic role of cytokines in chronic convulsive syndrome. Eksperimentalna i klinichna medicina. 2016;2(71):36-40.
11. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T. Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology.* 2011;7:31-40.
12. Kovalenko V. N. Compendium 2015 – medicines. K.: MORION, 2015. 2320 p. (In Russian).
13. Tremont-Lukats I. W., Megeff C., Backonja M. M. Anticonvulsants for Neuropathic Pain Syndromes. *Drugs*. 2000;60(5):1029-1052.
14. Stefanov A. V. Preclinical studies of drugs: guidelines. K.: Avicena, 2002. 528 p. (In Ukrainian).
15. Sawynok J., Pinsky C., LaBella F. S. On the specificity of naloxone as an opiate antagonist. *Life Sciences.* 1979;25(19):1621-1631.
16. Bondarev Ye. V., Shtrygol S. Yu. Experimental analysis of the role of adrenergic and cholinergic receptors in glucosamine hydrochloride frigoprotection action. *Vestnik farmacii.* 2015;1(67):78-82. (In Russian).
17. Mironov A. N., Bunyatyan N. D., Vasileva A. N. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicines. Part one. M .: Grif and K, 2012. 944 p. (In Russian).
18. Shtrygol' S. Yu. Pharmacological effects modulation at different salt conditions. Kh.: Avista-VLT, 2007. 360 p. (In Russian).
19. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. The Statistica software package usage. M.: MediaSfera, 2006. 312 p. (In Russian).
20. Vogel H. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Berlin, Heidelberg: Springer-Veriag, 2008. 2068 p.
21. Ness T. J., Gebhart G. F. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain.* 1990;41:167-234.
22. Pat. 2429874 RU. ICP A 61 K 38/05, A 61 K 31/405, A 61 P 1/00, A 61 P 29/00. Analgesic remedy for the relief of visceral pain / Seredenin S. B., Kolick L. G., Zhukov V. N. Publ. 27.09.2011, Bul. N 27. (In Russian).
23. Sevcik M. A., Jonas B. M., Lindsay T. H., Halvorson K. G., Ghilardi J. R., Kuskowski M. A., Mukherjee P., Maggio J. E., Mantyh P. W. Endogenous opioids inhibit early-stage pancreatic pain in a mouse model of pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2006;131(3):900-910.
24. Rech R. H., Mokler D. J., Briggs S. L. Effects of Combined Opioids on Pain and Mood in Mammals. *Pain Research and Treatment. 2012;*2012(2012):11.
25. Mannino R. A., Wolf H. H. Opiate receptor phenomenon: Proconvulsant action of morphine in the mouse. *Life Sciences.* 1974;15(12):2089-2096.
26. Lewis R. J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Hoboken, NJ.: Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc., 2004. 2576 p.
27. Textbook Reviews. Pharmacology, Connections to Nursing Practice: Pharmaceutical sciences. 2nd Edition. Pearson, 2012. 1536 p.

28. Ardentova N. N. Acute morphine and promedol poisoning. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1976;10:1193.
29. Suzuki T., Hayashi Y., Misawa M. The role of mu1 receptor in physical dependence on morphine using the mu receptor deficient CXBK mouse. *Life Sciences*. 1992;50(12):849-856.
30. Sadeghi M., Movafegh A., Nouralishahi B. The effect of an intravenous bolus of ultra-low-dose naloxone on intraoperative sedation, post-operative pain intensity and morphine consumption in cesarean section patients under spinal anesthesia. *Research Journal of Biological Sciences*. 2008;3(10):1223-1226.

Каврайський Д.П.[1], Штриголь С.Ю.[1], Цивунін В.В.[1], Штриголь Д.В.[2], СеверінаГ.І.[1], Георгіянц В.А.[1]
Перспективний антиконвульсант 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4н-піразоло[3,4-d]піридин-4-он має протизапальну та знеболювальну активність та позбавлений адиктивного потенціалу // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2016. – Том 11, № 3. – С. 52-62.
Досліджено потенційний оригінальний антиконвульсант 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-он, що має сприятливий профіль психотропної активності та високий ступінь безпечності. З урахуванням ролі запалення в патогенезі епілепсії мета роботи – з'ясувати наявність протизапальних та супутніх анальгетичних властивостей, можливу роль адренергічних та опіоїдергічних механізмів у знеболювальній дії та опіоїдергічного механізму у протисудомній дії, а за наявності останнього – оцінити можливий адиктивний потенціал цієї сполуки. У дослідах на мишах використано тести карагенінового набряку, теплової імерсії хвоста, оцтовокислих корчів, пентилентетразолових судом, синдрому відміни. Досліджувана сполука (200 мг/кг) виявляє потужні протизапальні властивості на моделі карагенінового набряку, має виразну анальгетичну дію, до якої залучається посилення ефектів стимуляції α_2–адренорецепторів і блокади β–адренорецепторів при вісцеральному й соматичному болю та опіоїдергічні механізми при соматичному болю.
Ключові слова: похідні піразоло[3,4-D]піридин-4-ону, синтетичні лікарські засоби, протисудомні засоби, протизапальна дія, анальгетична дія.

Каврайский Д.П.[1], Штрыголь С.Ю.[1], Цывунін В.В.[1], Штрыголь Д.В.[2], СеверинаГ.І.[1], Георгиянц В.А.[1]
Перспективный антиконвульсант 1- (4-метоксифенил) -5-{2- [4-(4-метоксифенил)пиперазина-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразол [3,4 -D] пиридин-4-он обладает противовоспалительной и обезболивающей активностью и лишен аддиктивного потенциала // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2016. – Том 11, № 3. – С. 52-62.
Изучен потенциальный оригинальный антиконвульсант 1-(4-метоксифенил)-5-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D]пиридин-4-он, который обладает благоприятным профилем психотропной активности и высокой степенью безопасности. С учетом роли воспаления в патогенезе эпилепсии цель работы – выяснить наличие противовоспалительных и сопутствующих анальгетических свойств, возможную роль адренергических и опиоидергических механизмов в обезболивающем действии и опиоидергического механизма в противосудорожном действии, а при наличии последнего – оценить возможный аддиктивный потенциал этого соединения. В опытах на мышах использованы тесты каррагенинового отека, тепловой иммерсии хвоста, уксуснокислых корчей, пентилентетразоловых судорог, синдрома отмены. Исследуемое соединение (200 мг/кг) проявляет мощные противовоспалительные свойства на модели каррагенинового отека, ингибируя провоспалительные эффекты простагландинов, оказывает выраженное анальгезирующее действие, в которое вовлечено усиление эффектов стимуляции α_2–адренорецепторов и блокады β–адренорецепторов при висцеральной и соматической боли и опиоидергические механизмы при соматической боли.
Ключевые слова: производные пиразол[3,4-D]пиридин-4-она, синтетические лекарственные средства, противосудорожные средства, противовоспалительное действие, анальгетическое действие.

Kavraiskyi D.P., Shtrygol' S.Yu., Tsyvunin V.V., Shtrygol'D.V., Severina A.I., Georgiyants V.A. A promising anticonvulsant 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-D]pyridine-4-on exhibits anti-inflammatory and analgesic activity without addictive potential // Ukrainian journal of Clinical and Laboratory Medicine – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 52-62.
The perspective original anticonvulsant 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-D] pyridine-4-one possessing a favourable profile of psychotropic activity and high level of safety has been investigated. Given that inflammation participates in the pathogenesis of epilepsy, the aim of the study is to evaluate anti-inflammatory action and related analgesic properties of this compound, to determine the possible role of adrenergic and opioidergic mechanisms in its analgesic effect as well as opioidergic mechanisms – in anticonvulsant activity, and, in case of opioidergic mechanisms presence, to estimate the possible addictive potential. The experiments were performed on mice using such models as carrageenan-induced paw edema test, tail-flick test, acetic acid-induced writhing test, pentylentetrazol-induced seizures, behavioral tests of abrupt withdrawal. The compound investigated (200 mg/kg) reveals significant anti-inflammatory properties on the model of carrageenan-induced paw edema, inhibiting the inflammatory effects of prostaglandins. It exerts a marked analgesic effect, which is partially mediated by enhancement of the effects of α_2–adrenoreceptors stimulation and β–adrenoreceptors blockade in visceral and somatic pain.
Keywords: pyrazolo[3,4-D]pyridine-4-one derivatives, synthetic drugs, anticonvulsants, anti-inflammatory action, analgesic action.

Надійшла 15.07.2016 р.
Рецензент: проф. О.А.Орлова

View publication stats