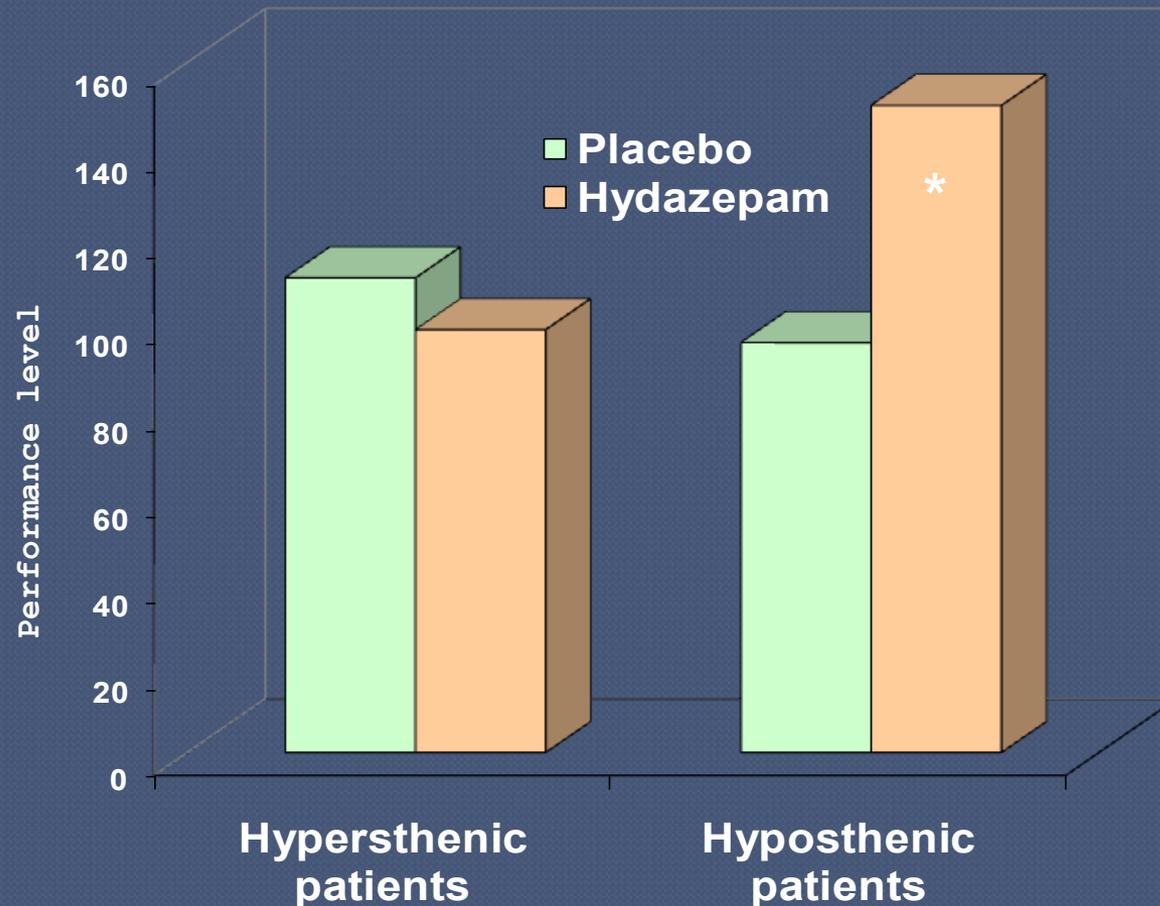


Фармакогенетические основы разработки анксиолитиков нового поколения

Академик РАМН
Сергей Борисович Середенин

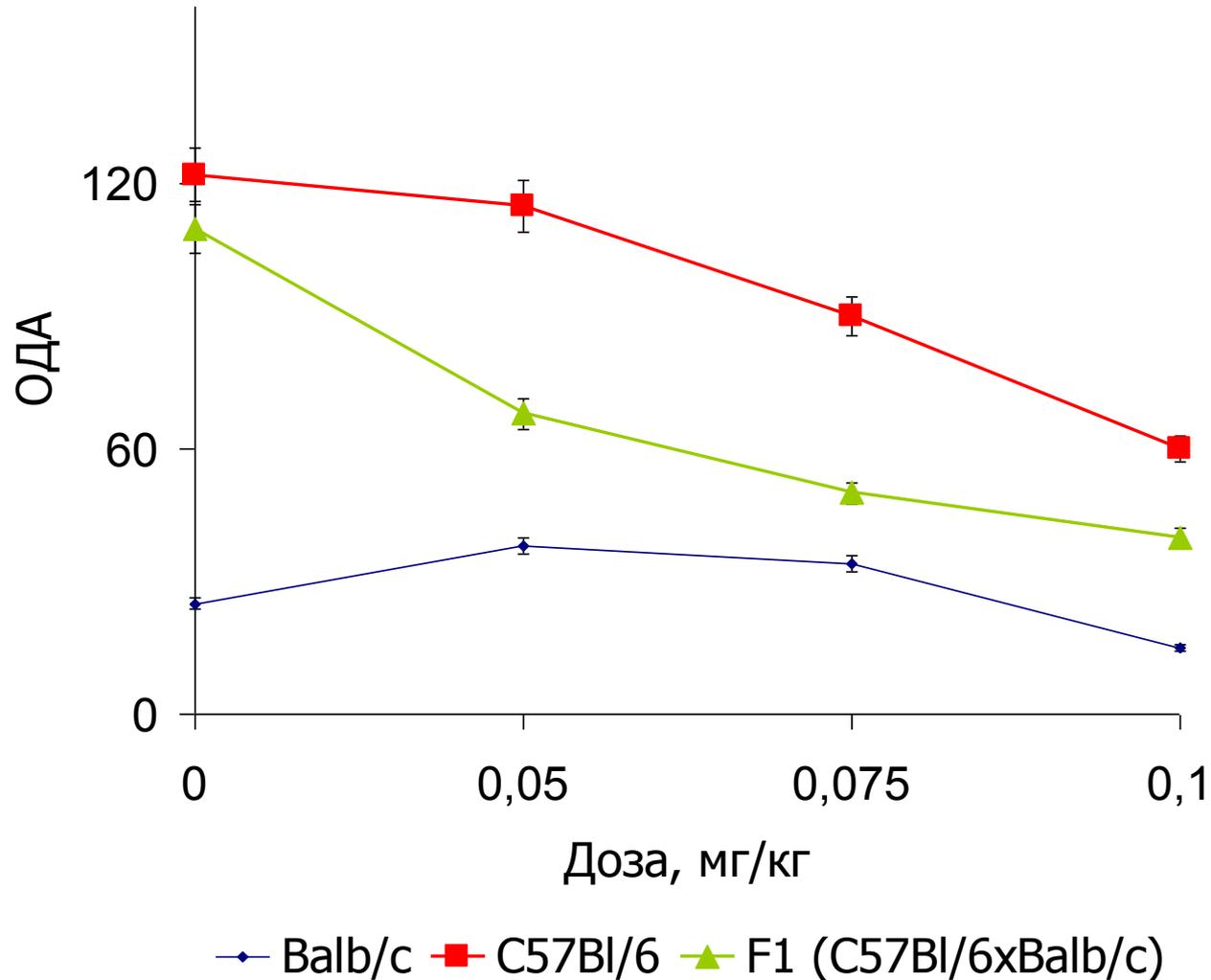
Patients groups differing in Hydazepam influence on operator performance (integral index)



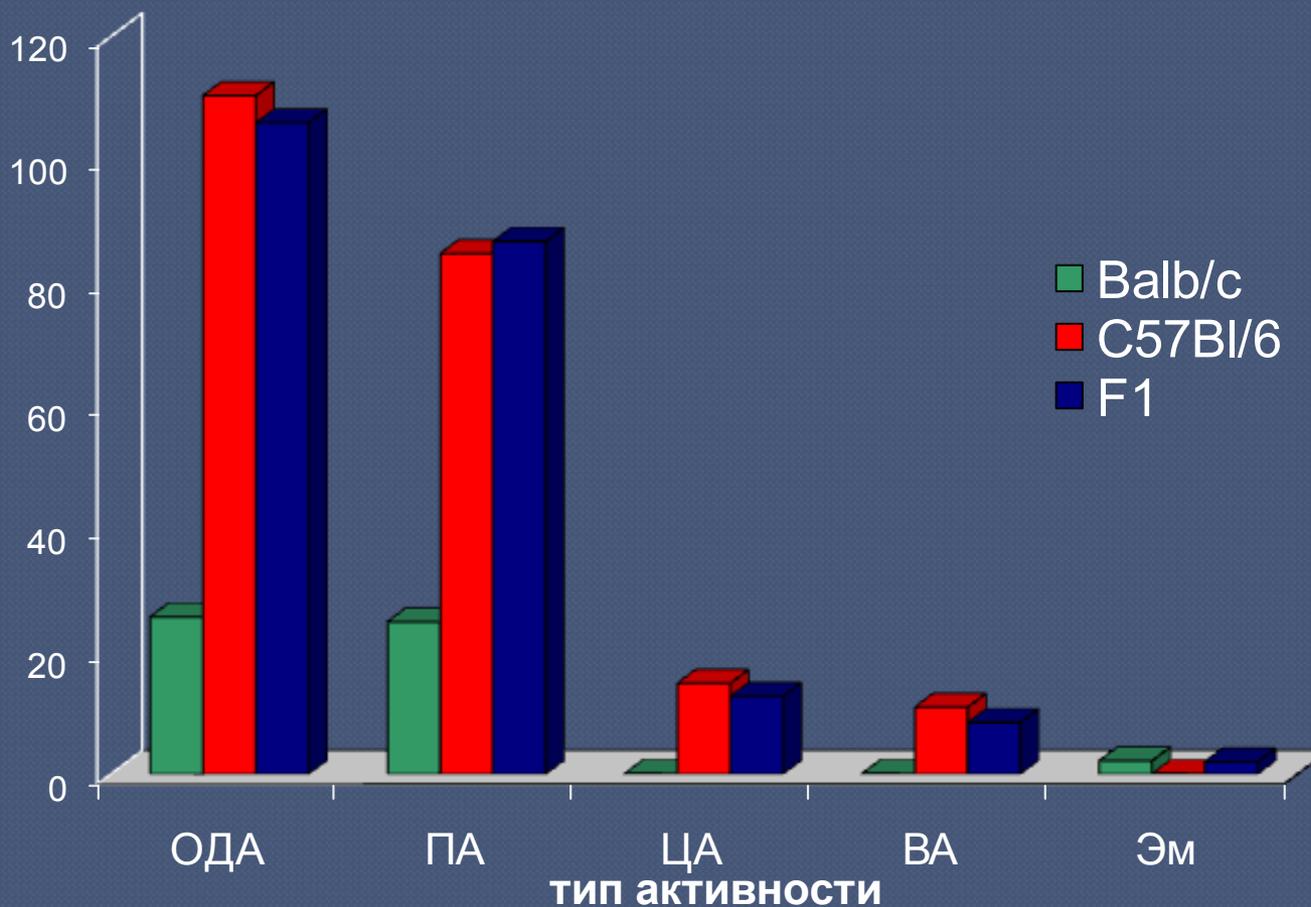
**Based on clinical,
psychological,
EEG data**

*- $p < 0.05$

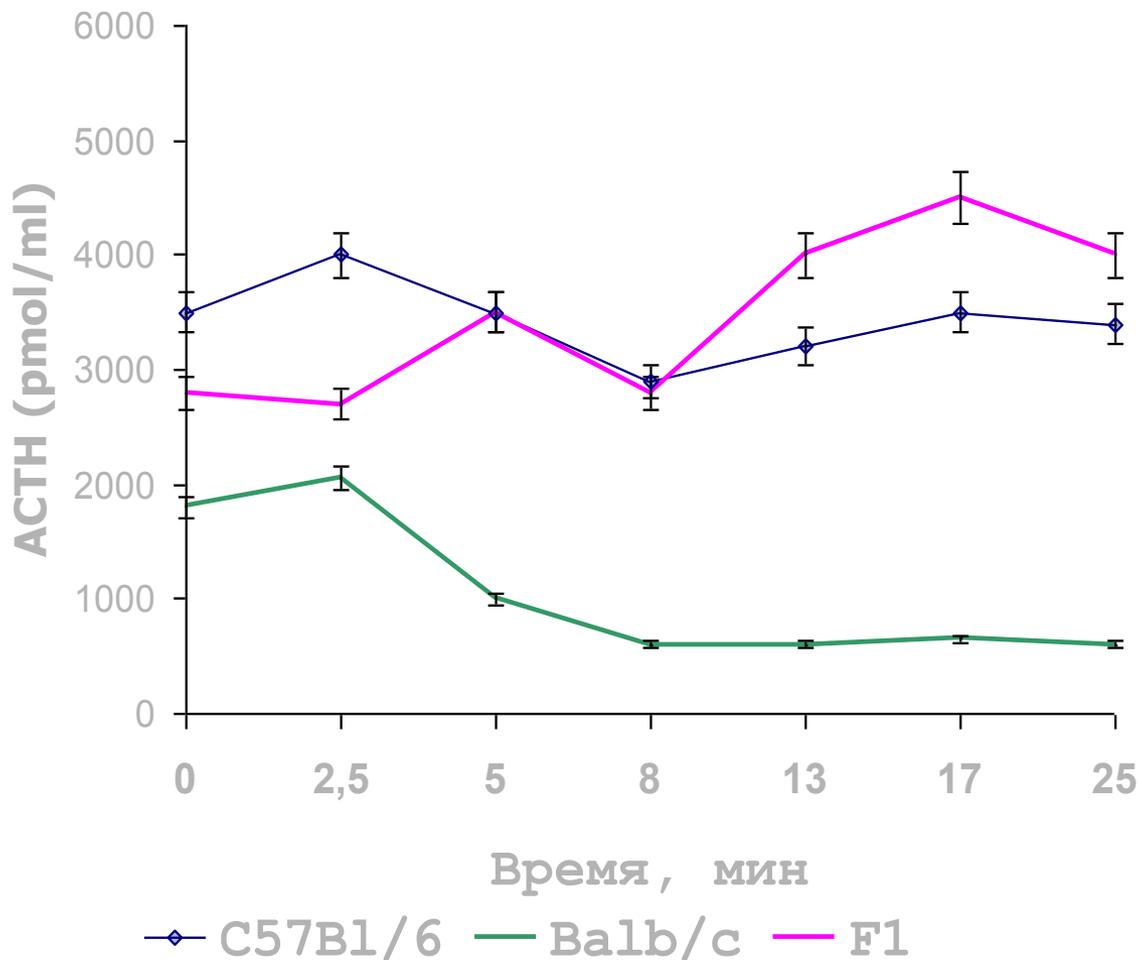
Влияние Феназепама на поведение инбредных мышей и их гибридов в тесте «открытое поле»



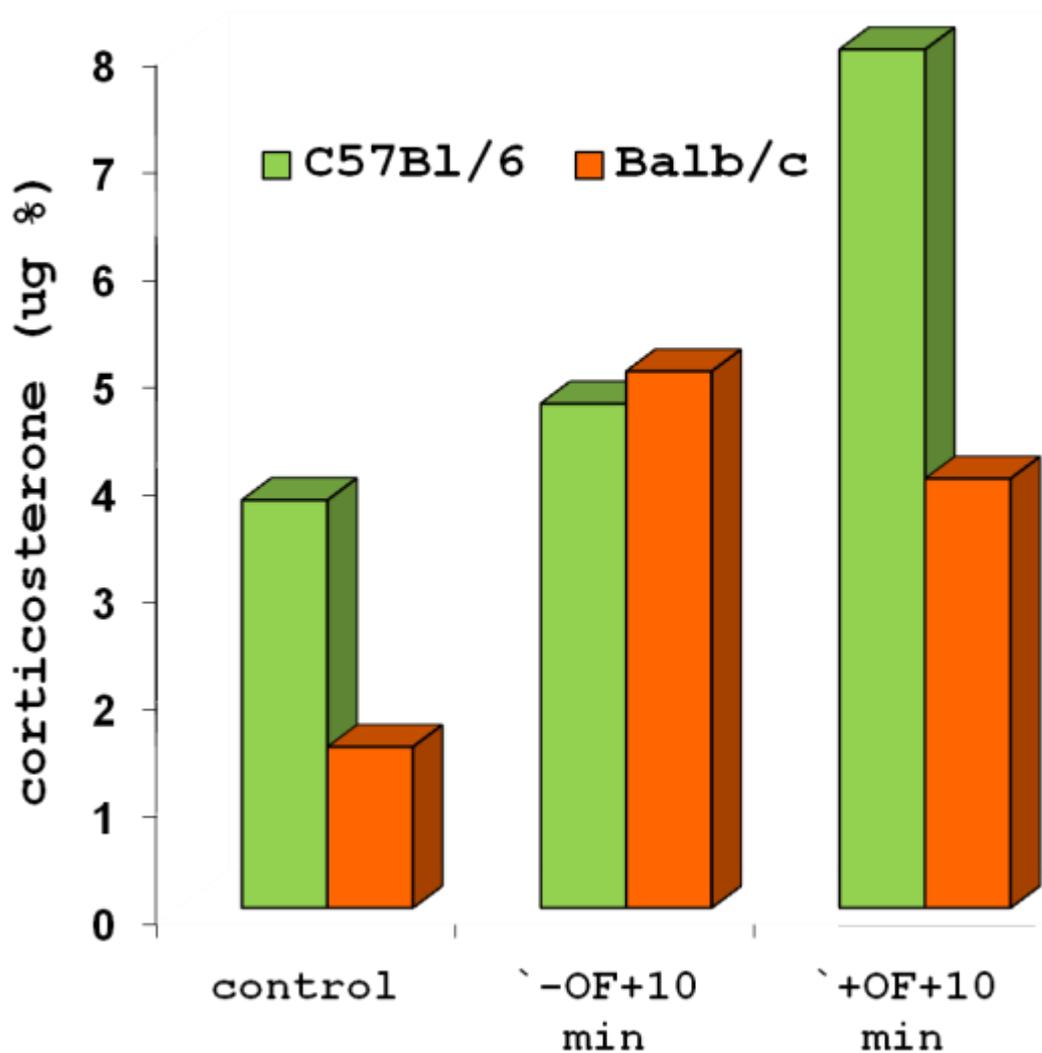
Различия в поведении мышей линии Balb/c, C57Bl/6 и их F1 гибридов в тесте «открытое поле»



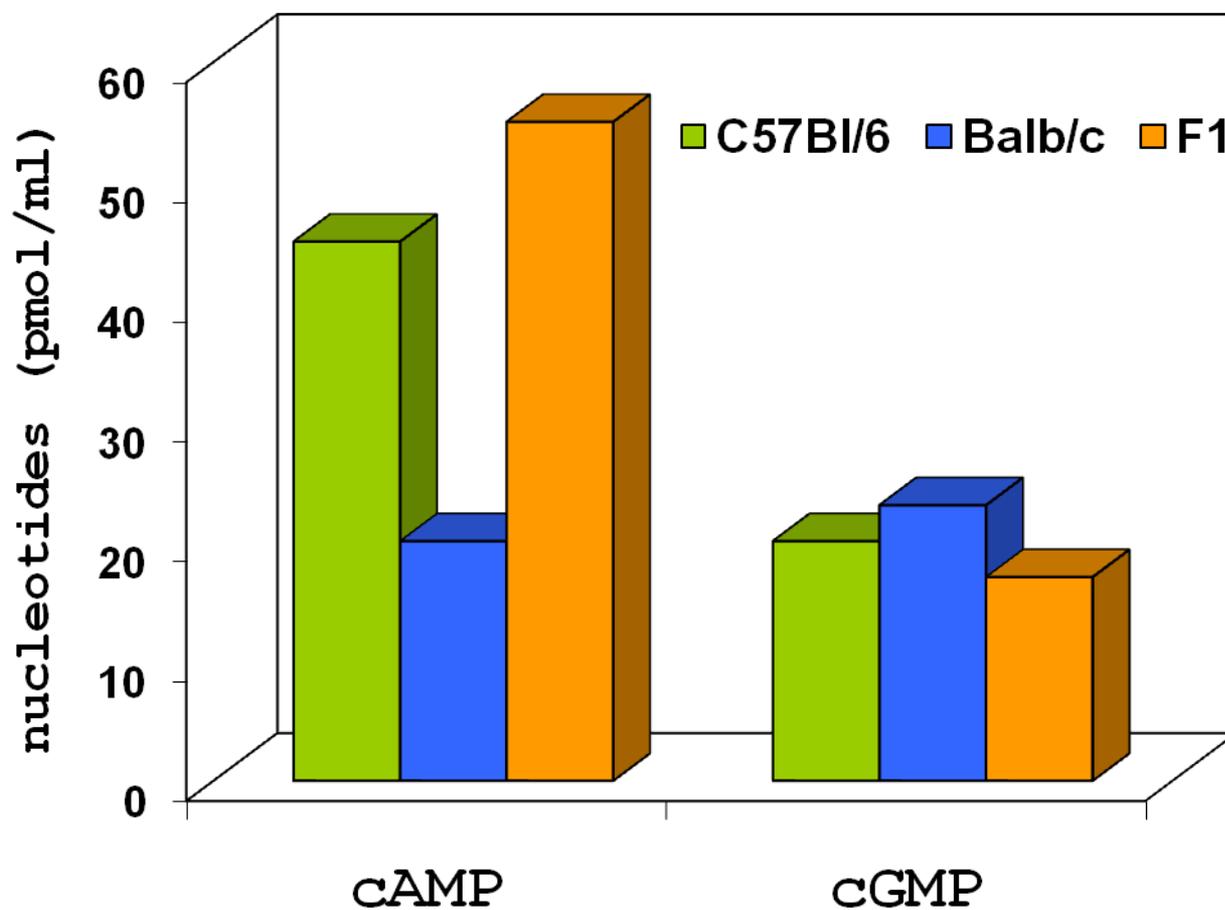
Уровень АКТГ в плазме мышей после стресса в «открытом поле»



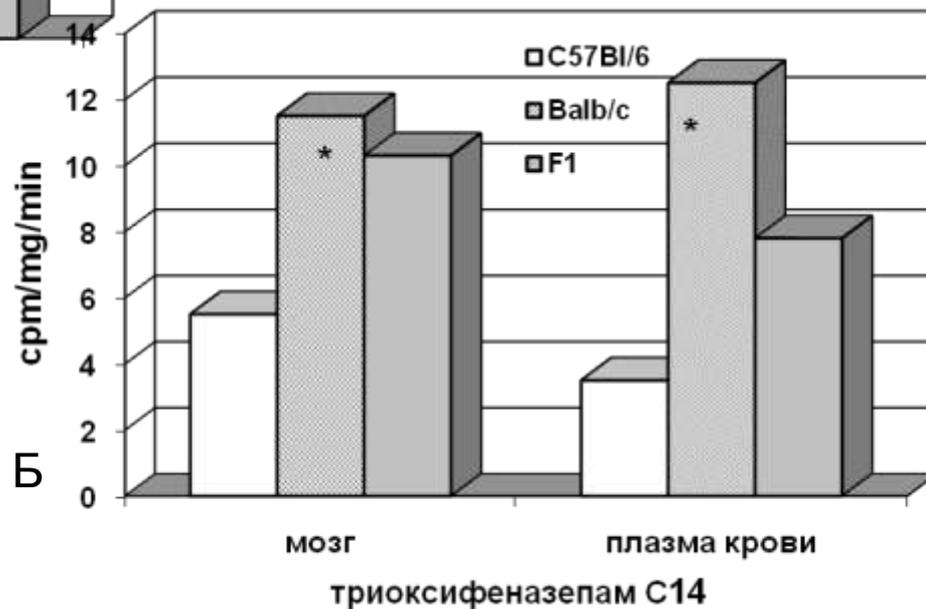
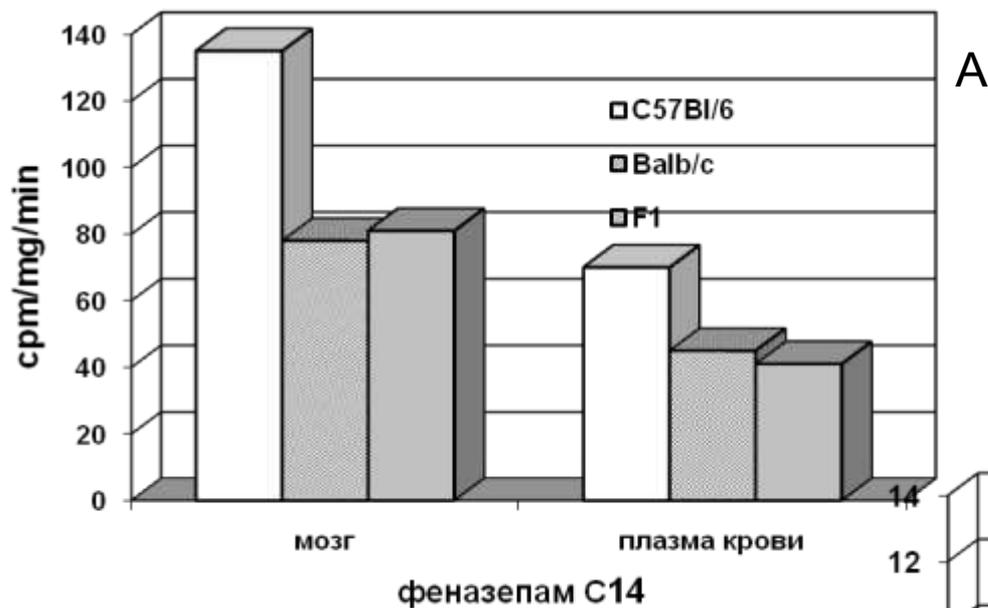
Уровень кортикостерона в плазме мышей после стресса в «открытом поле»



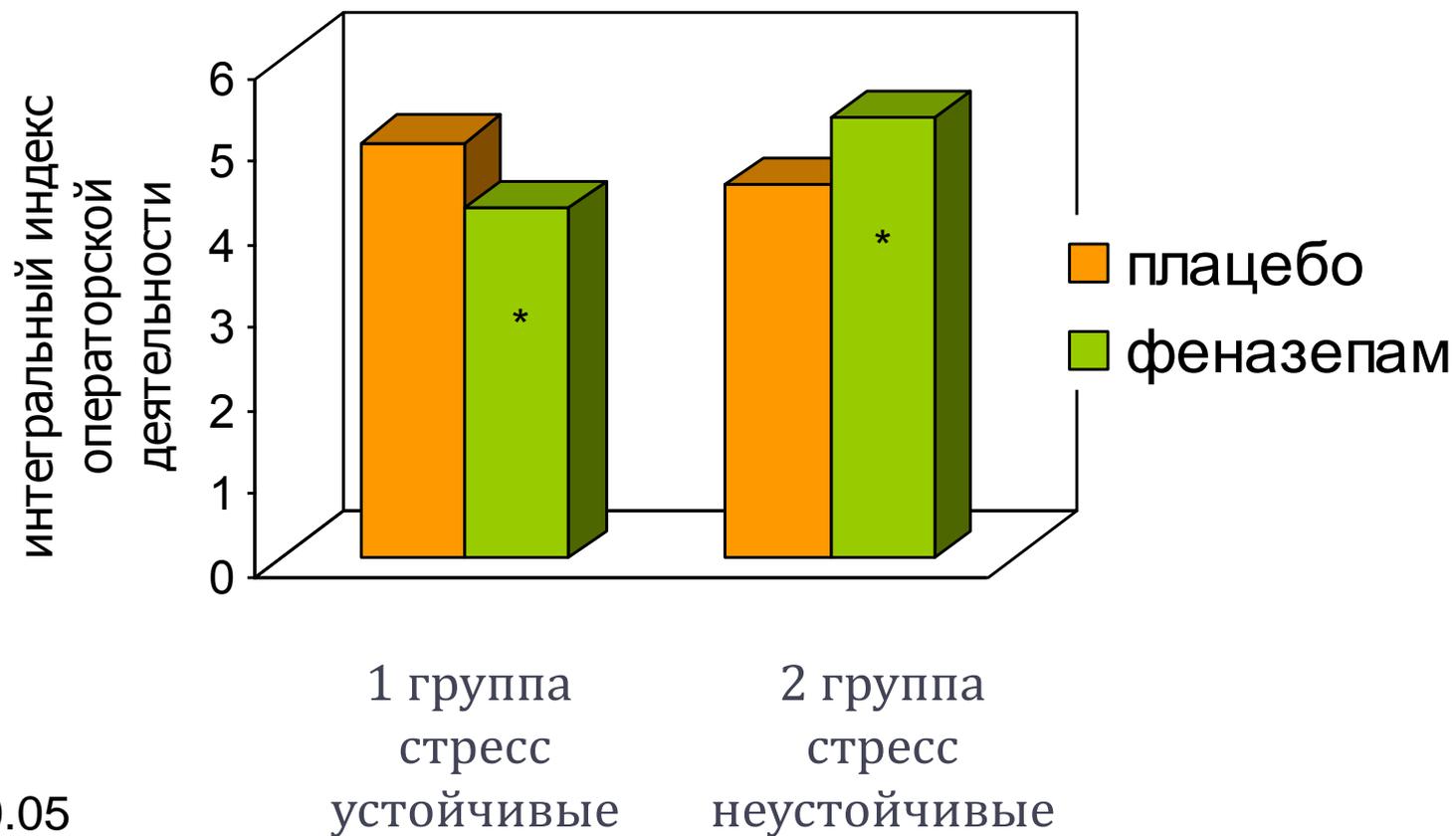
Уровень циклических нуклеотидов в плазме интактных мышей



Радиохроматографическое определение содержания феназепама С¹⁴ (А) и триоксифеназепама С¹⁴ (Б) в мозге и плазме крови мышей С57В1/6, Balb/c и их F₁ гибридов через 1 час после в/бр введения феназепама С¹⁴ в дозе 14 мг/кг (имп/мг/мин)



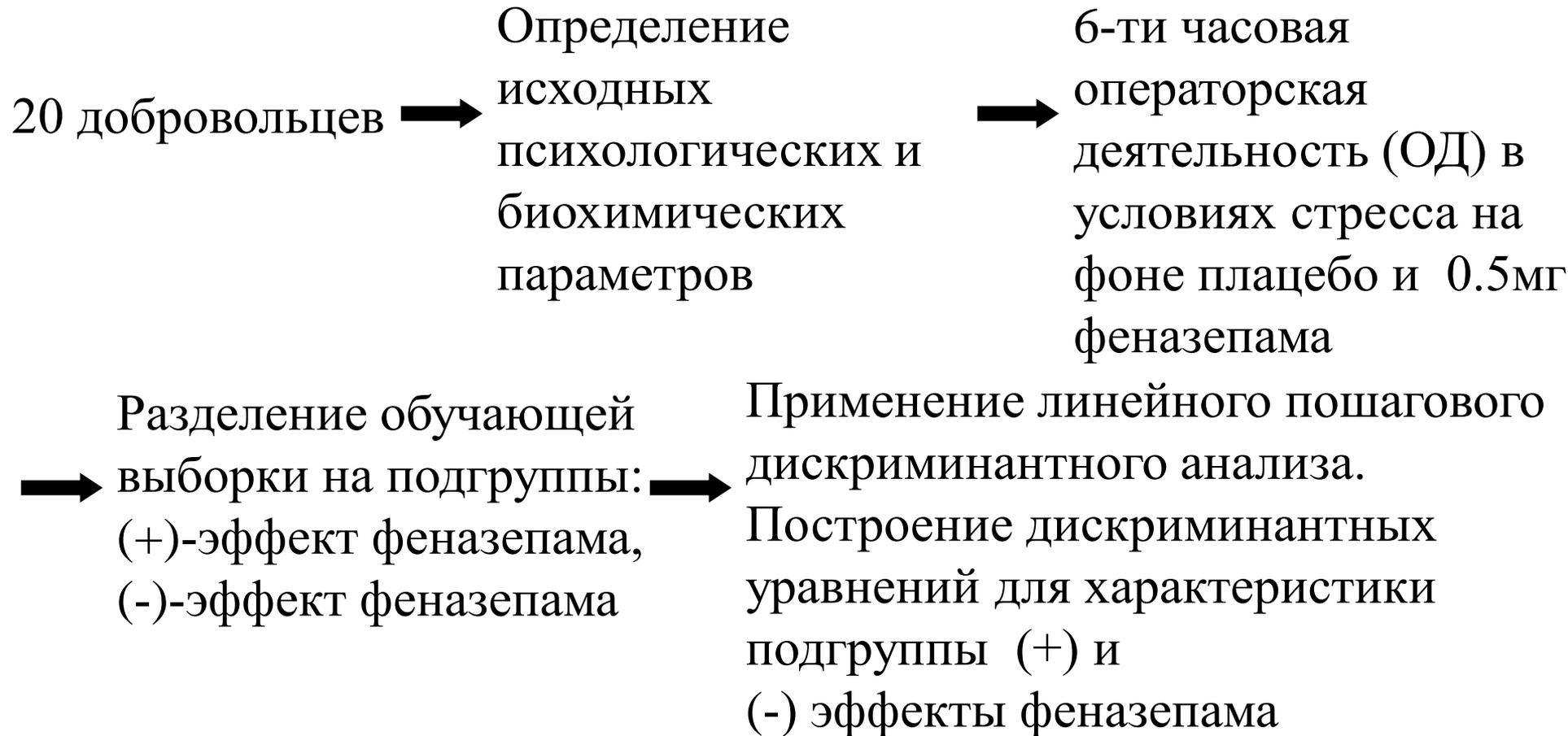
Влияние Феназепама на операторскую деятельность здоровых добровольцев при эмоционально-стрессовом воздействии



* - $p < 0.05$

1^{ая} ФАЗА

(обучающая выборка)



2^{ая} ФАЗА

5 человек
отобранных
для
космического
полета



Определение
основных
психологических и
биохимических
параметров



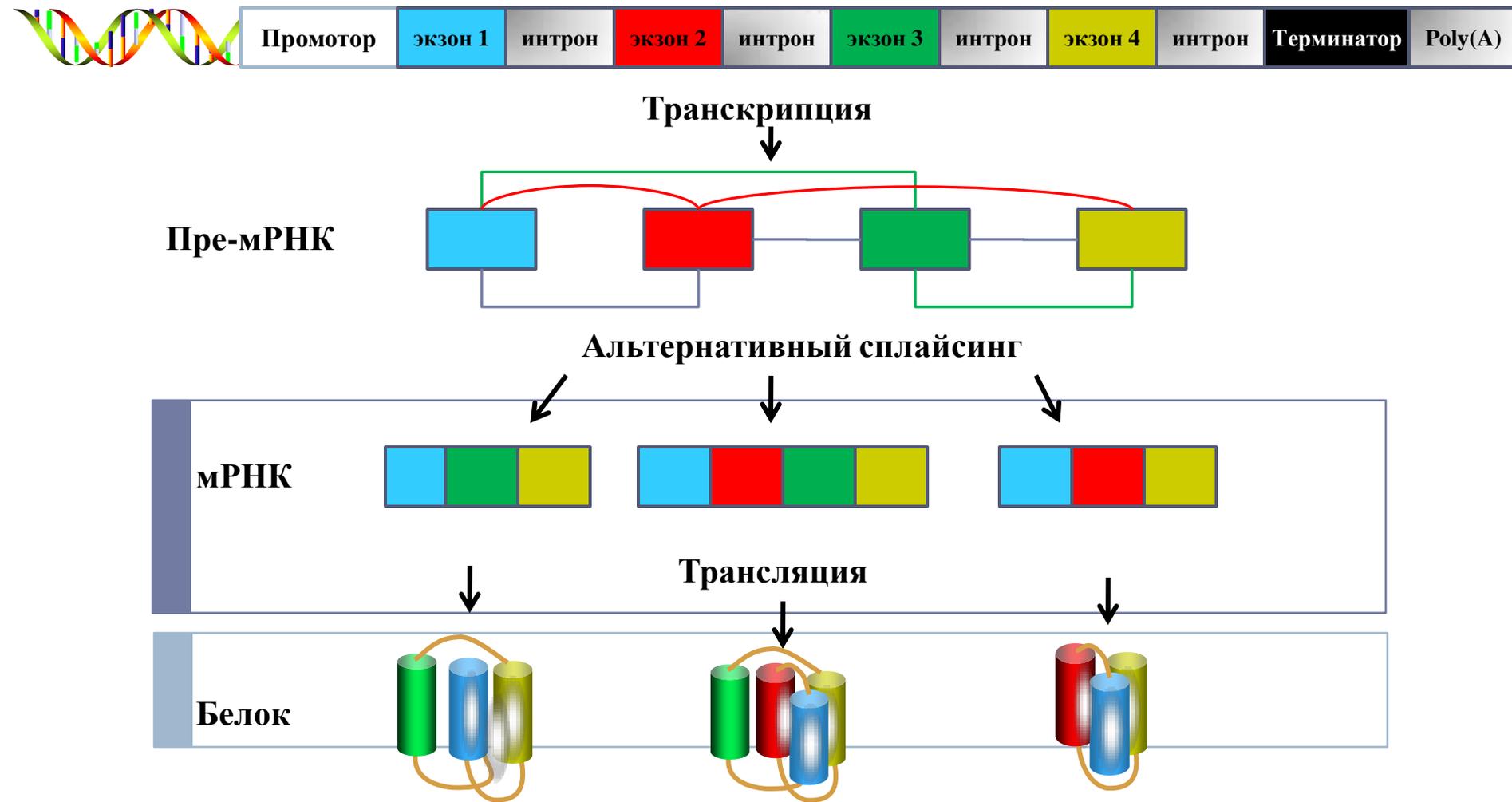
Предикция эффекта
Феназепама на
операторскую
деятельность на
основании данных
дискриминантных
уравнений с
предсказанием
результатов

6-ти часовая
операторская
деятельность в
стрессовых условиях на
фоне плацебо и 0.5 мг
феназепама
(экспериментальные
результаты)



Сравнение
предсказан-
ных и
эксперимента
льных
результатов

Структура гена эукариот и альтернативный сплайсинг

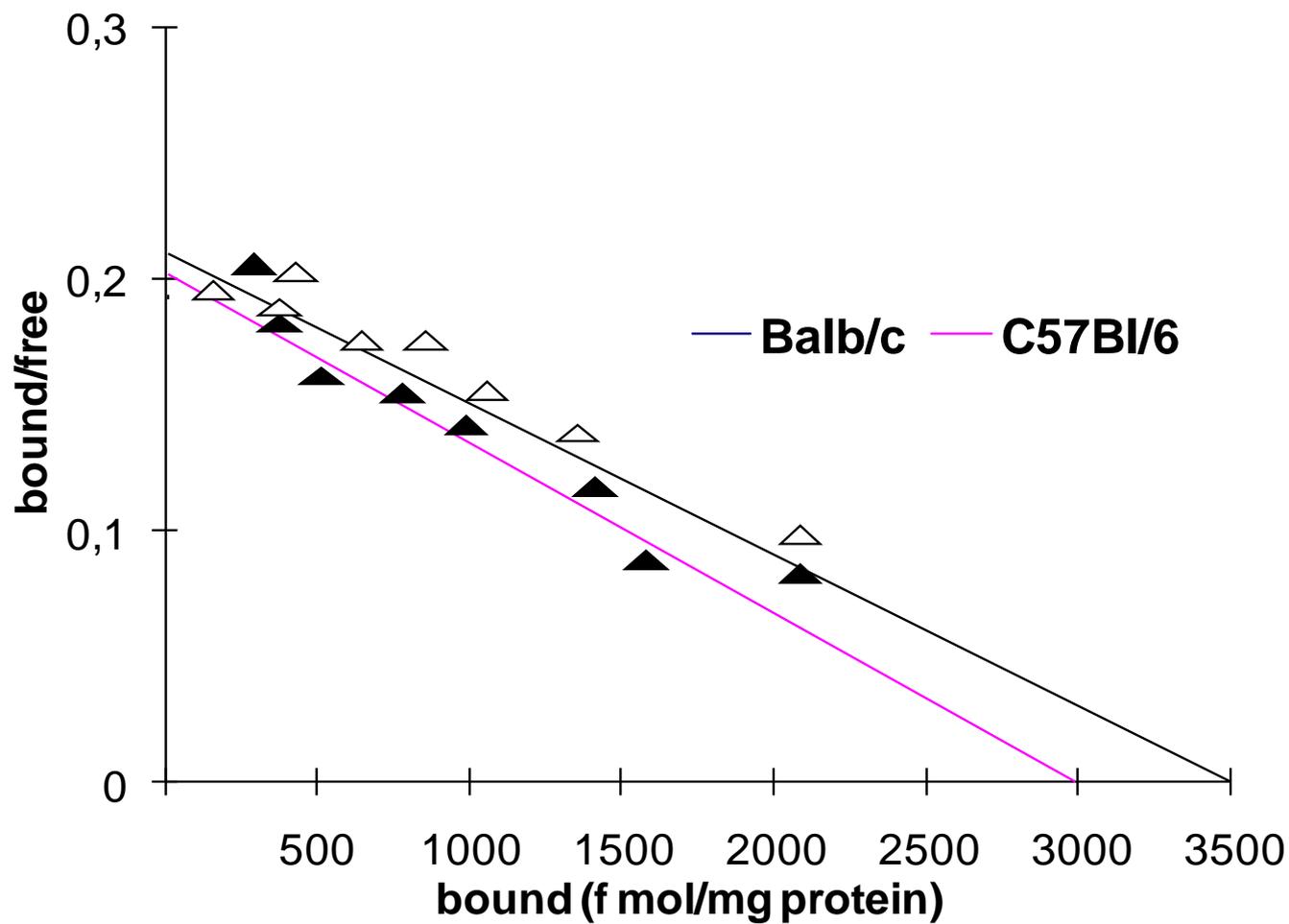


Компенсаторные механизмы при возникновении мутаций

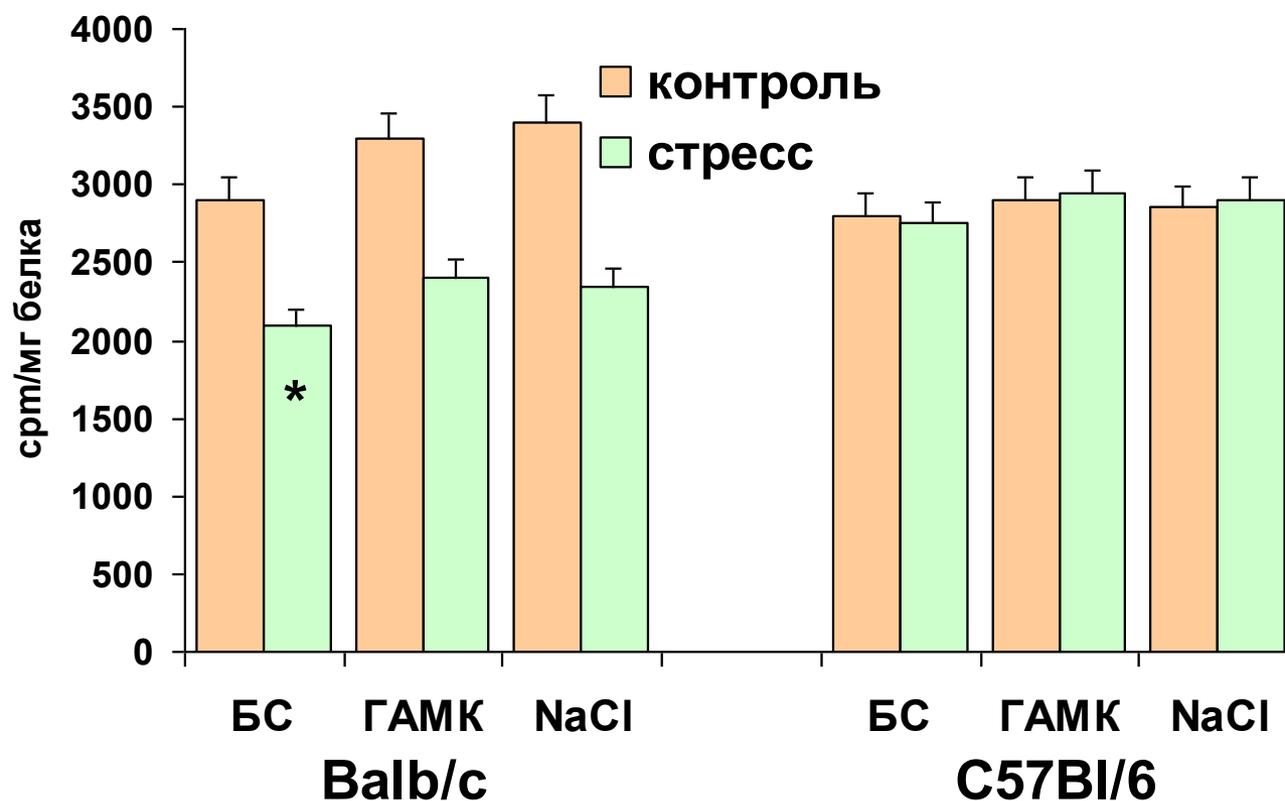


ПРИМЕР: При «нокауте» по MAO у мышей с возрастом наблюдается нормализация уровней серотонина за счет снижения субстратного синтеза серотонина и/или усиления альтернативного пути его метаболизма (*Holschneider et al. 2001*)

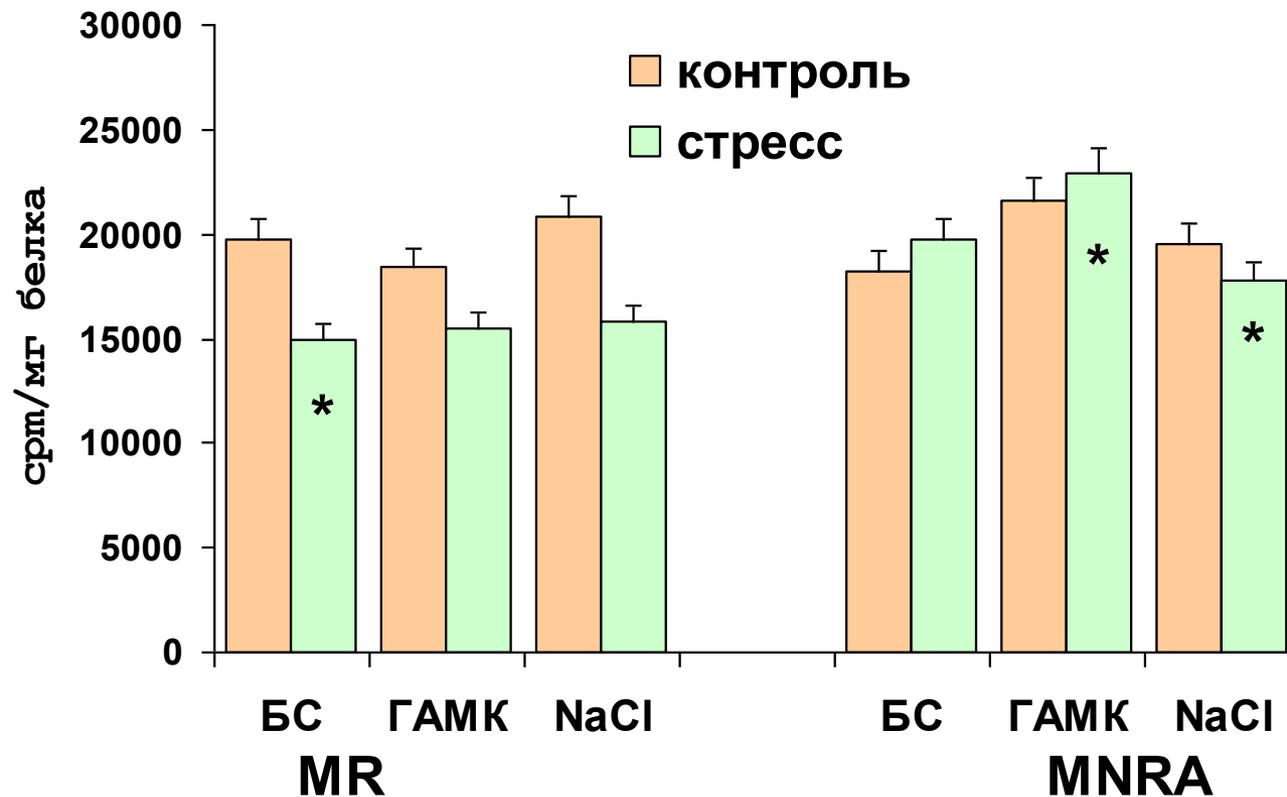
Анализ связывания ^3H -дiazепама мембранами мозга мышей Balb/c и C57Bl/6



Влияние эмоционального стресса на уровень связывания ^3H -дiazепама синапсосомами инбредных мышей

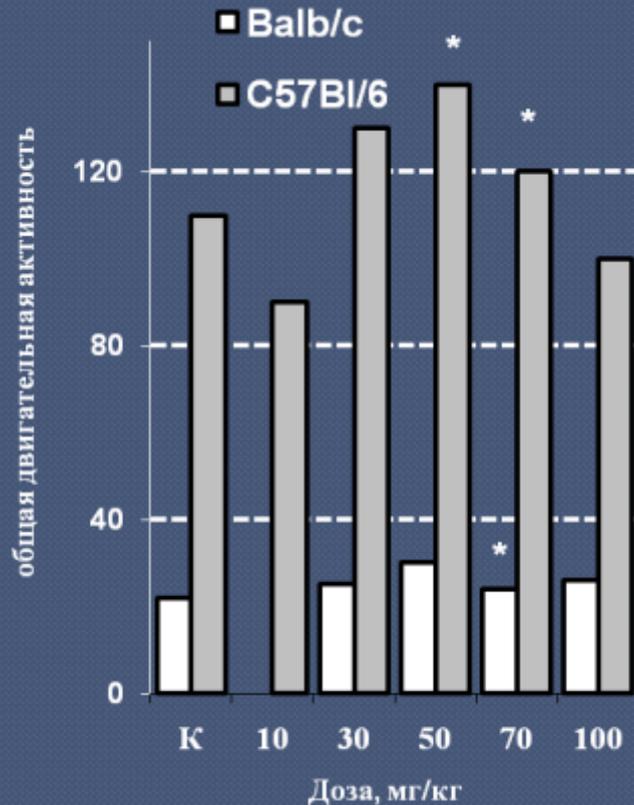


Влияние эмоционального стресса на уровень связывания ^3H -диазепама синапсосомами инбредных крыс

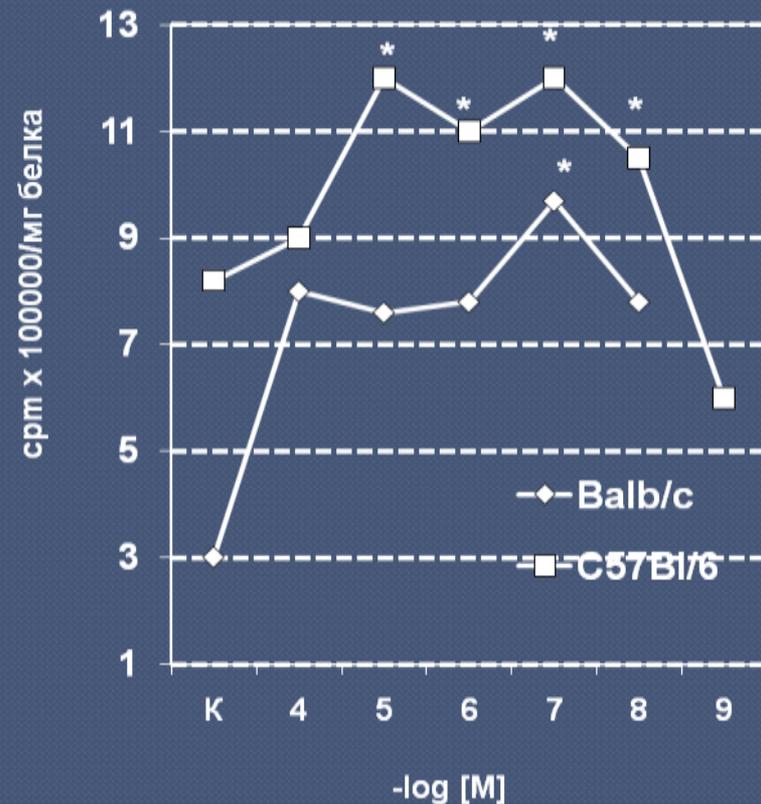


Мексидол

Влияние мексидола на поведение мышей C57Bl/6 и Balb/c в тесте «открытое поле»

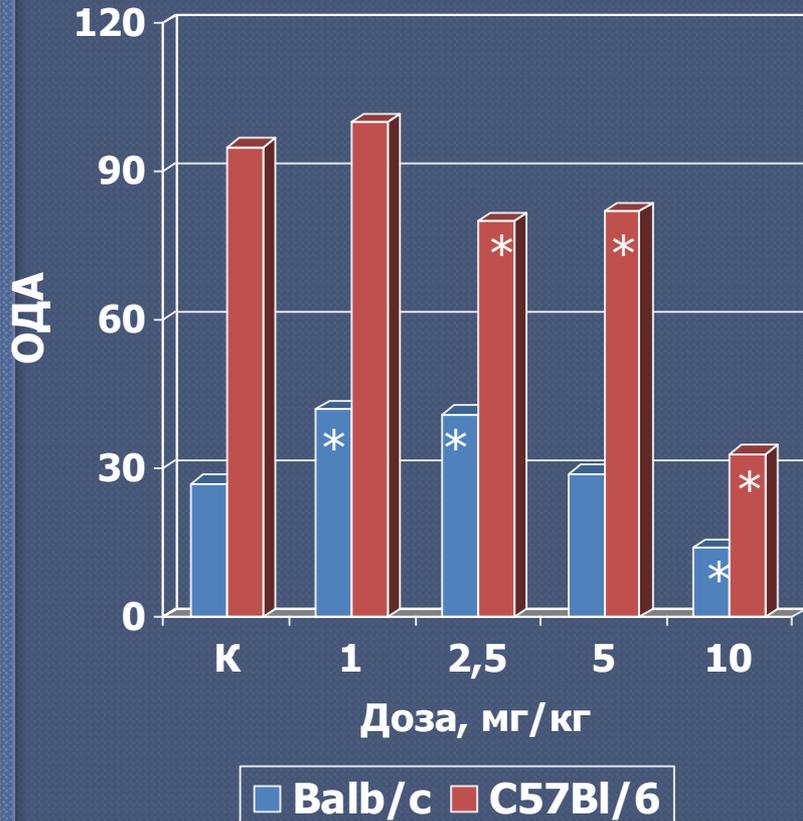


Влияние мексидола на связывание H³-диазепама синаптонейросомами головного мозга мышей C57Bl/6 и Balb/c in vitro

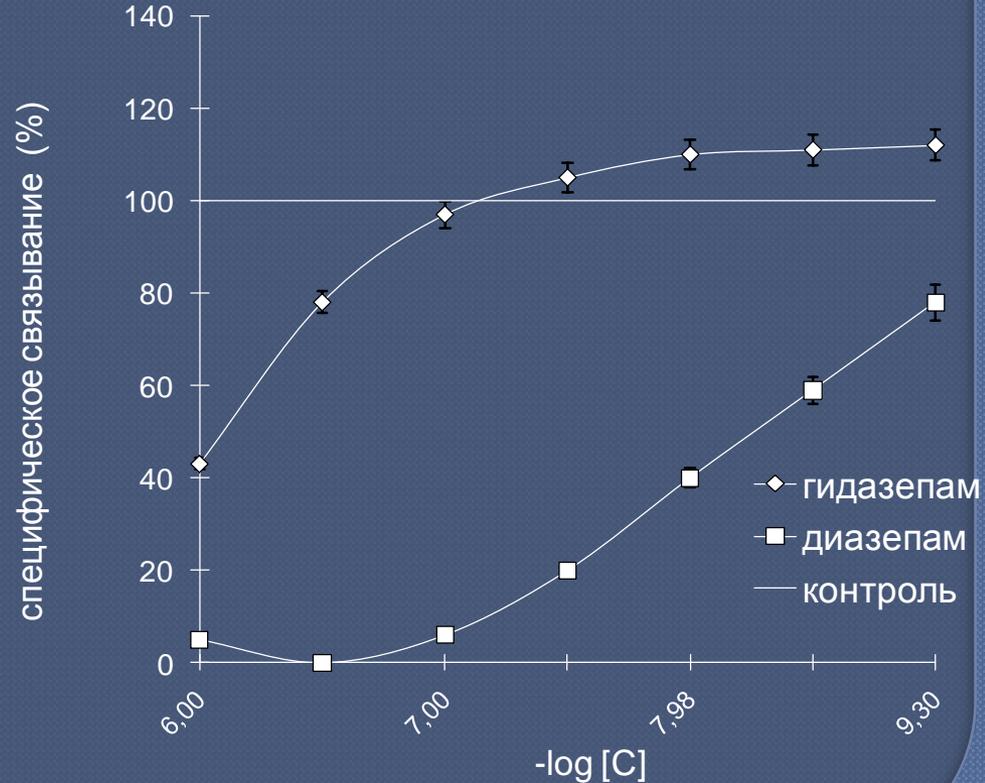


Гидазепам

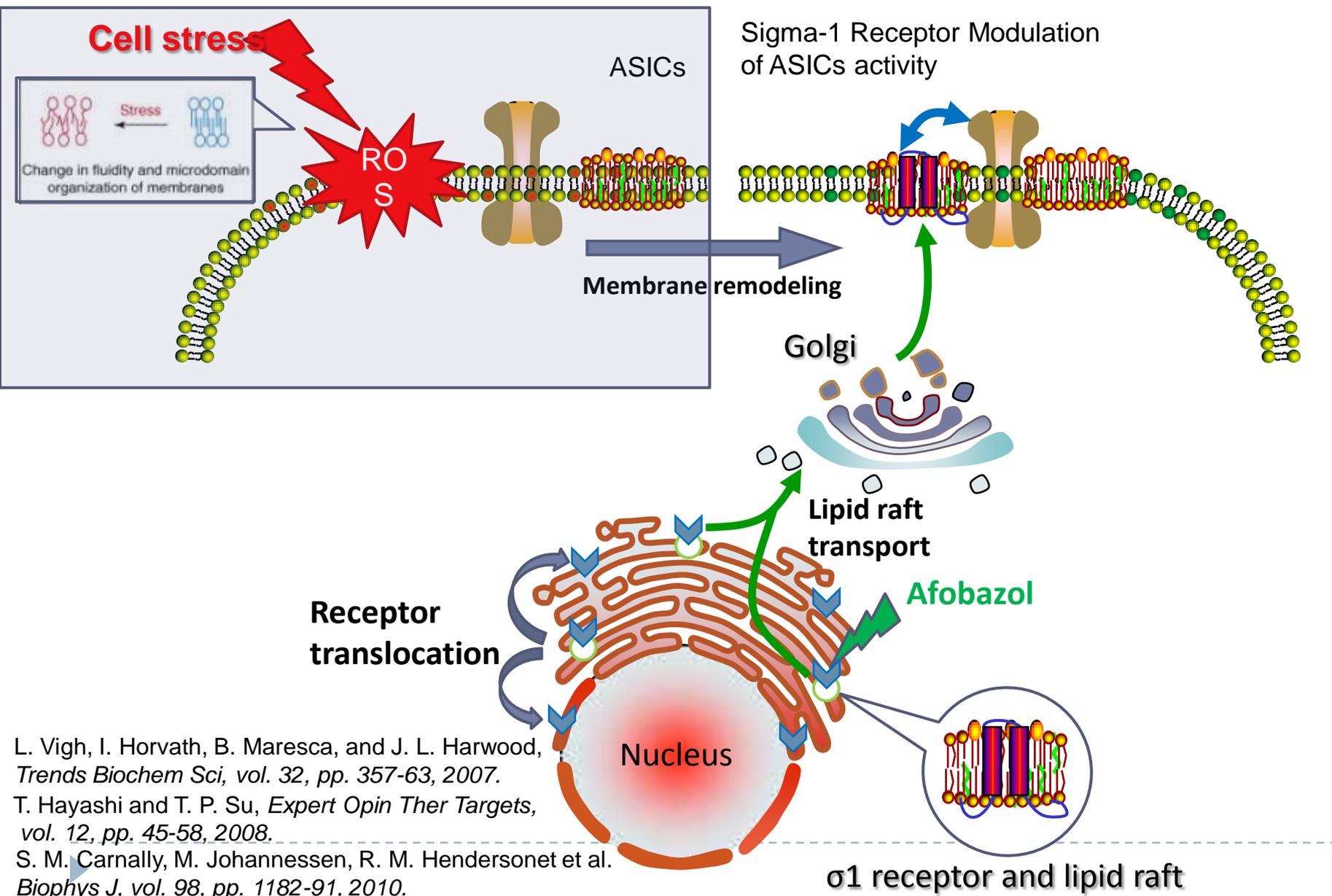
Анксиолитический эффект Гидазепама
в тесте «открытое поле»
(мыши Balb/c и C57Bl/6)



Вытеснение ^3H -дiazепама немеченым
diazепамом и гидазепамом
в синапсосамах мышей *in vitro*



The involvement of sigma-1 receptor in outer membrane remodeling

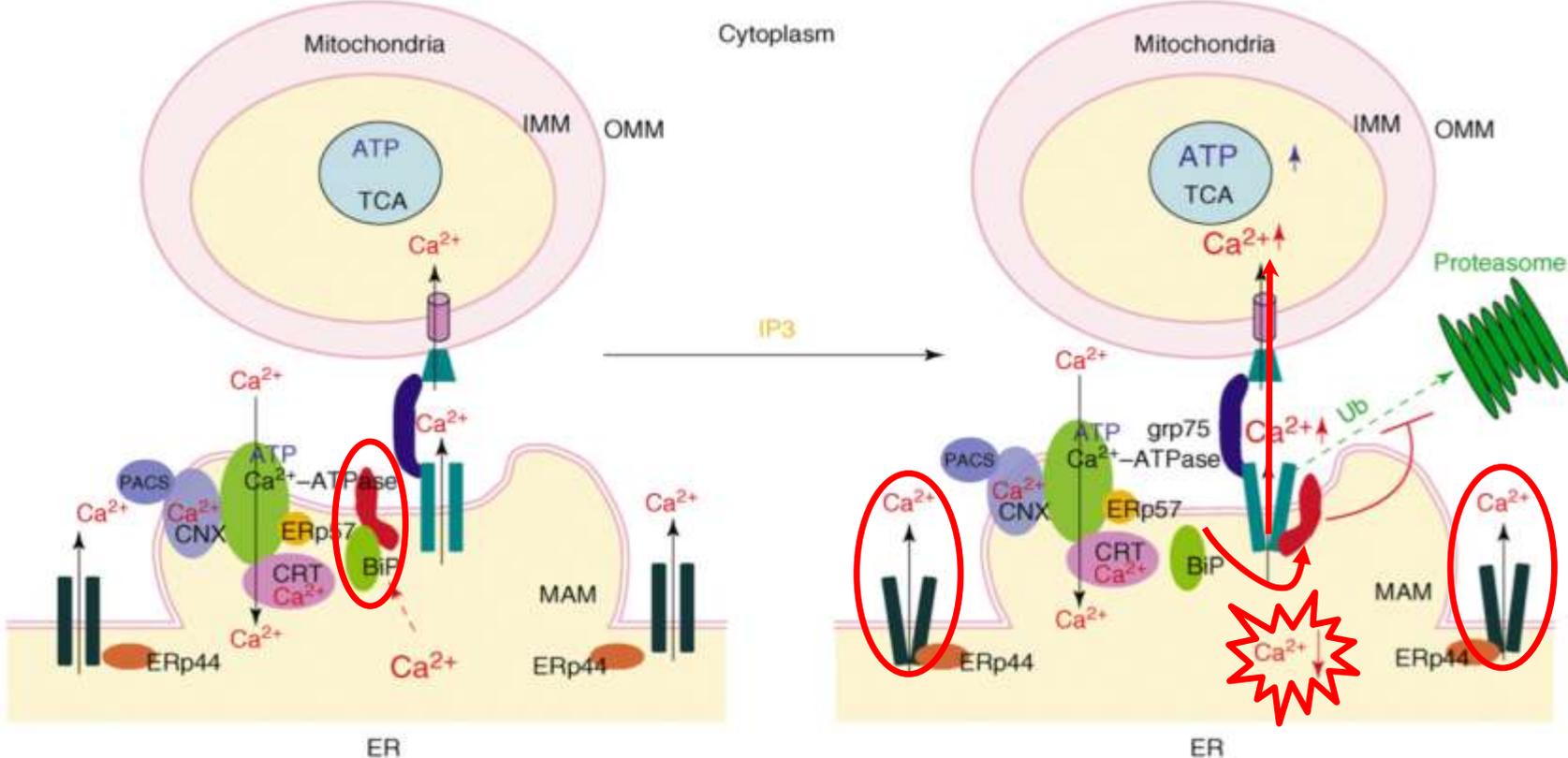


L. Vigh, I. Horvath, B. Maresca, and J. L. Harwood, *Trends Biochem Sci*, vol. 32, pp. 357-63, 2007.

T. Hayashi and T. P. Su, *Expert Opin Ther Targets*, vol. 12, pp. 45-58, 2008.

S. M. Carnally, M. Johannessen, R. M. Henderson et al. *Biophys J*, vol. 98, pp. 1182-91, 2010.

The involvement of sigma-1 receptor in intracellular calcium distribution



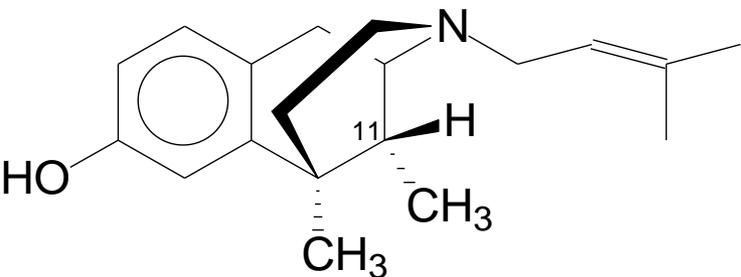
Key:

- IP3R1
- IP3R3
- VDAC
- Uniporter
- Sigma-1 receptor
- grp75

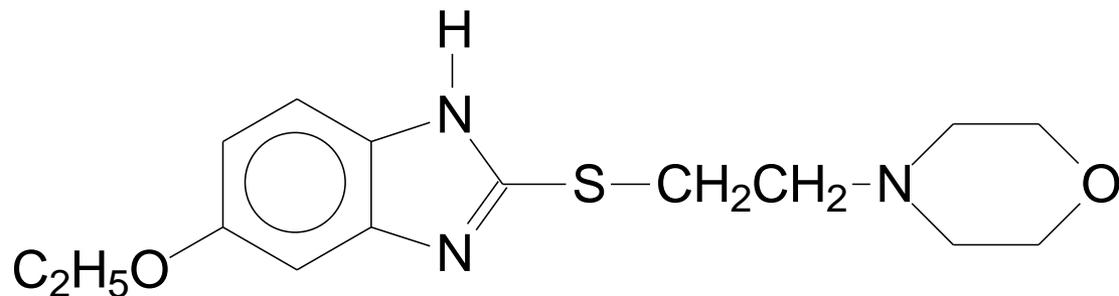
ATP = low ATP ATP = high ATP Ca²⁺ = low Ca²⁺ Ca²⁺ = high Ca²⁺

T. Hayashi, R. Rizzuto, G. Hajnoczky, and T. P. Su, *Trends Cell Biol*, vol. 19, pp. 81-8, 2009.

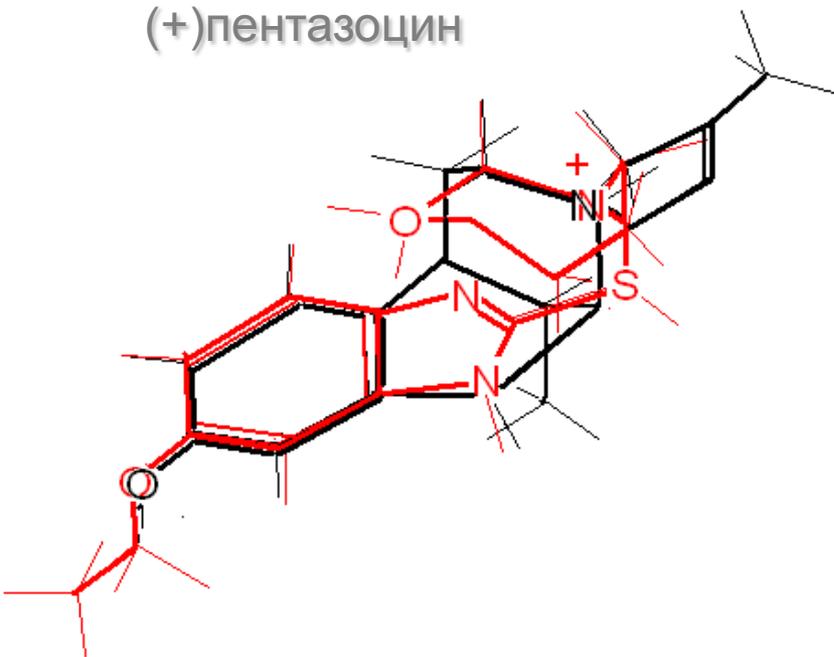
Фармакофорное подобие афобазола и σ_1 лиганда (+)пентазоцина



(+)пентазоцин

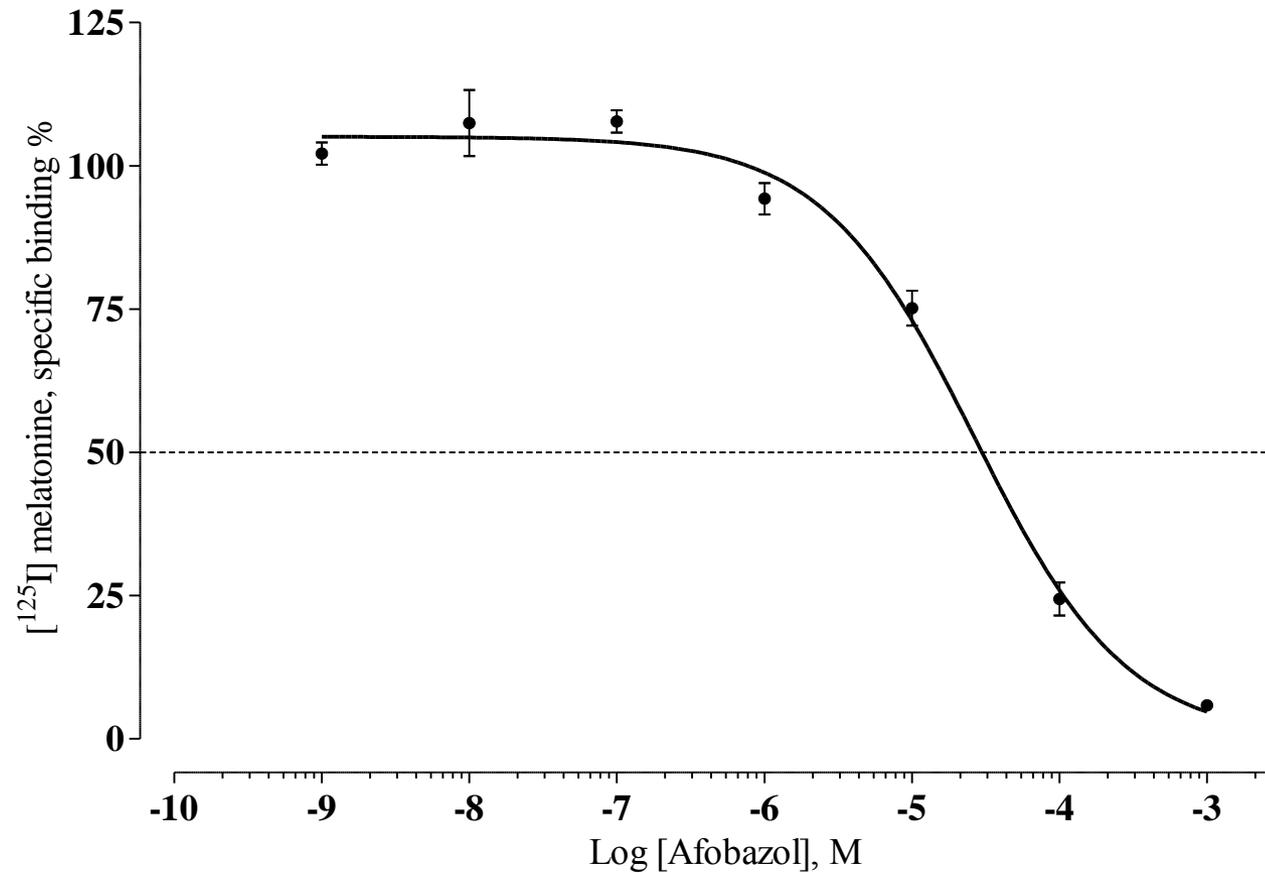


афобазол

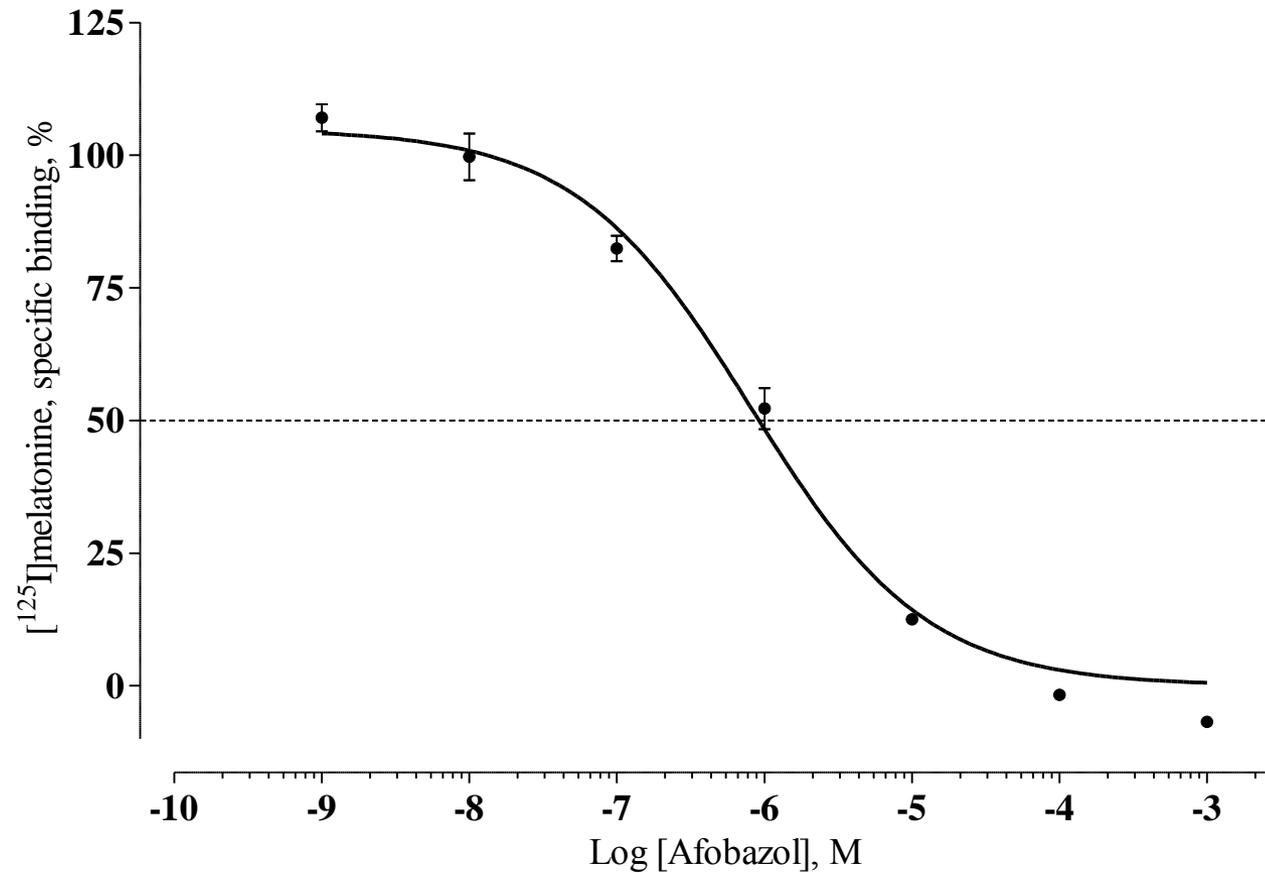


Молекулярное моделирование с использованием моделей Дрейдинга

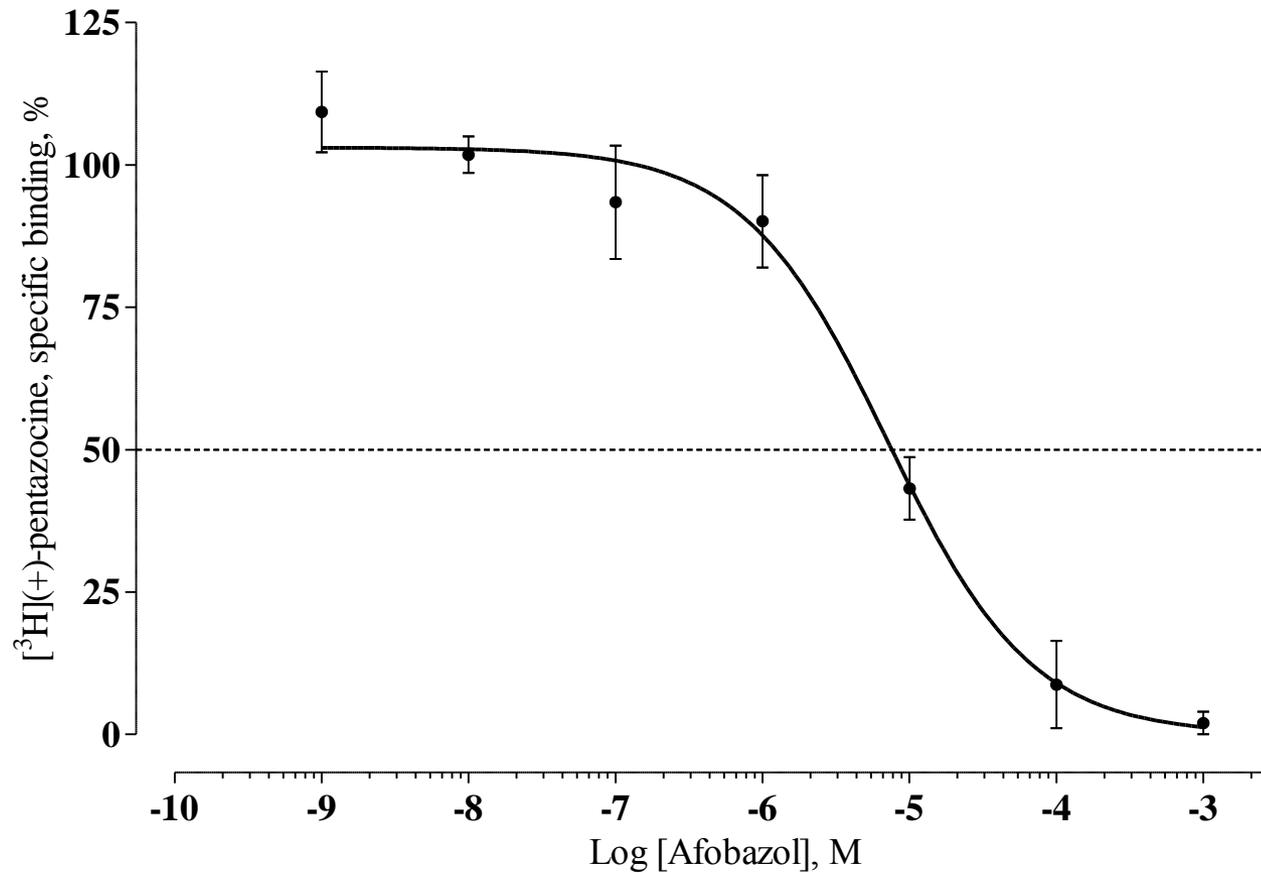
MT₁ receptor (K_i = 1,6 * 10⁻⁵ M)



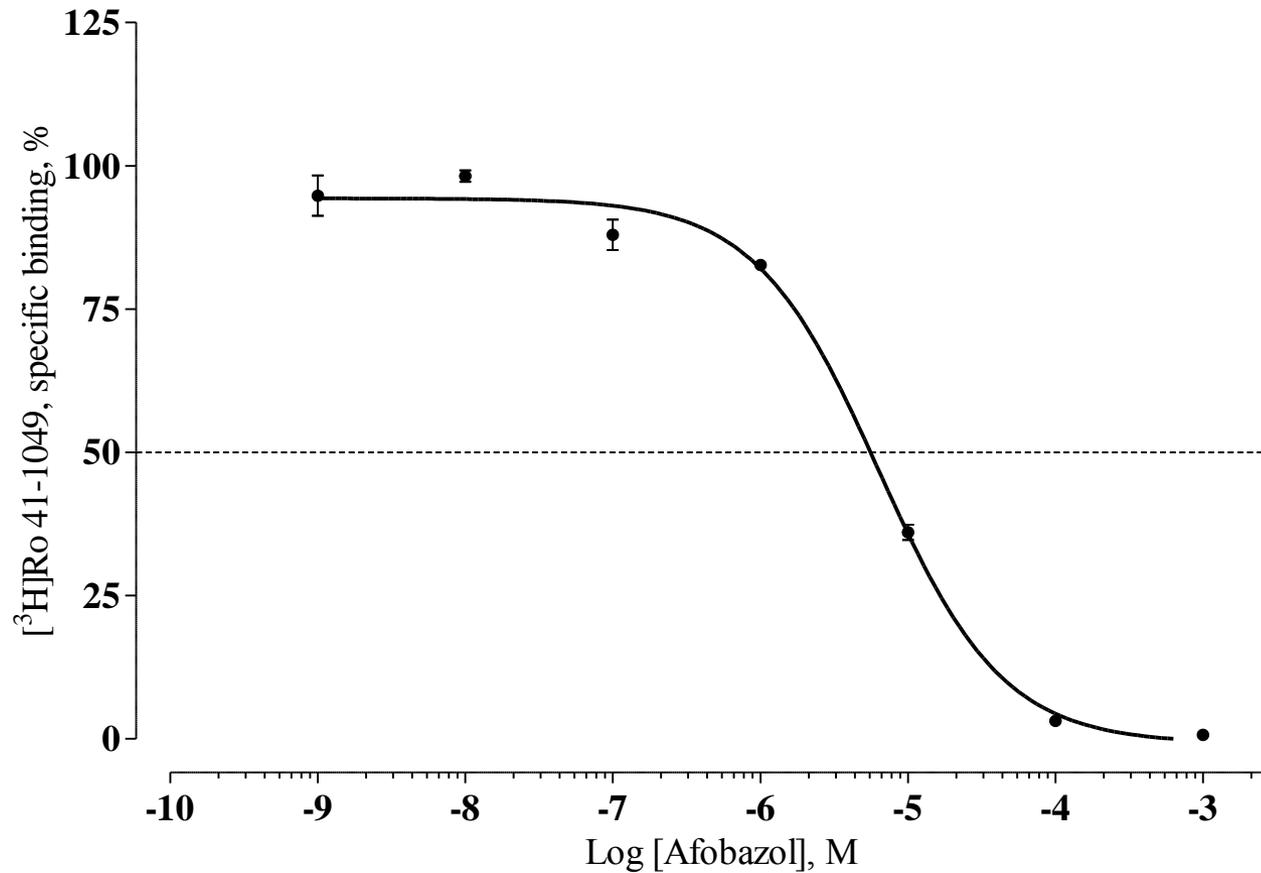
MT₃ receptor (K_i=9,7*10⁻⁷ M)



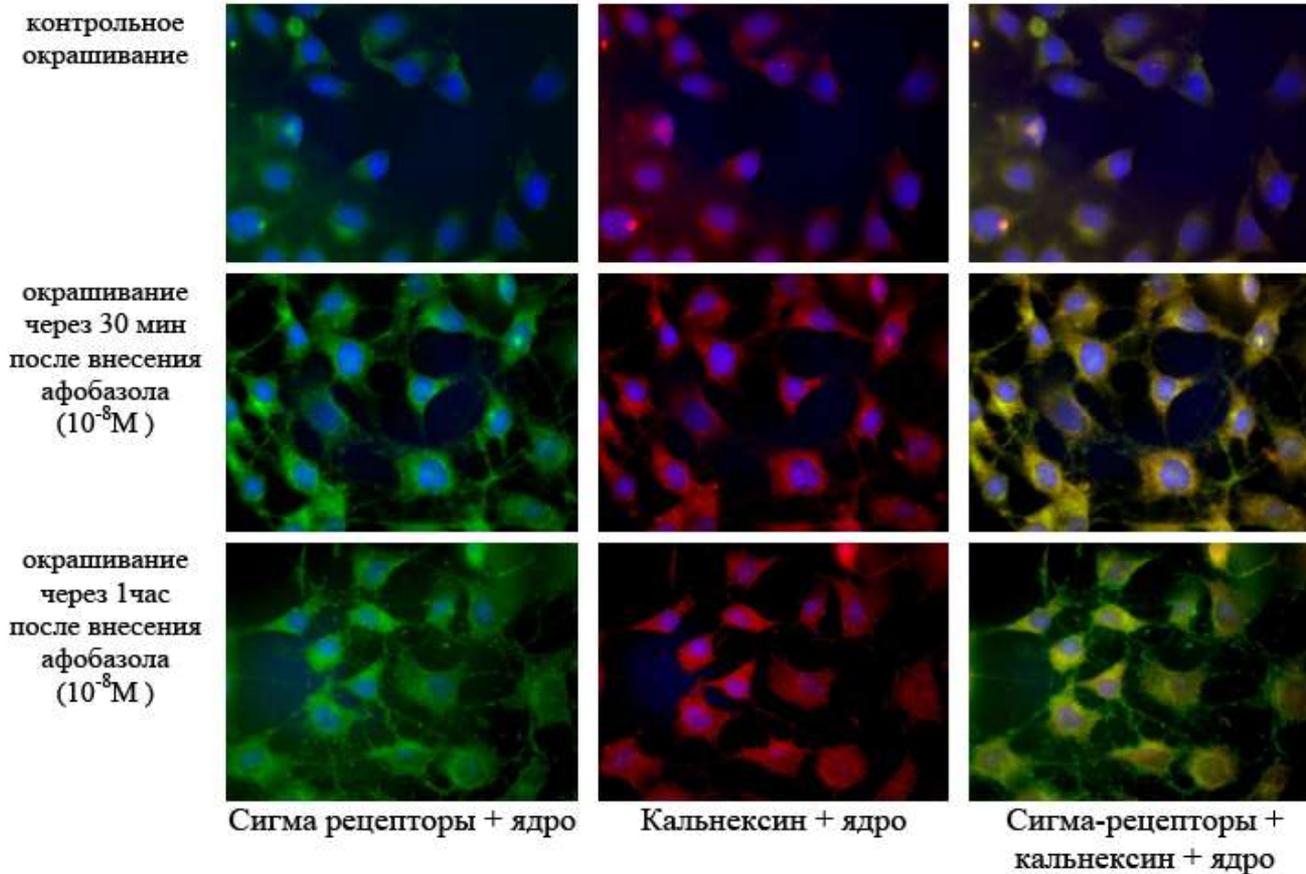
sigma₁ receptor (K_i=5,9*10⁻⁶ M)



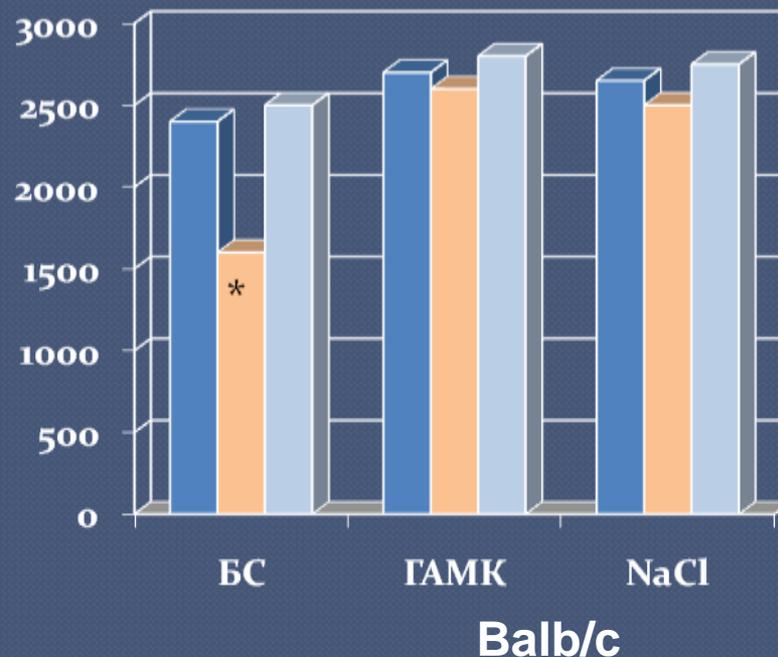
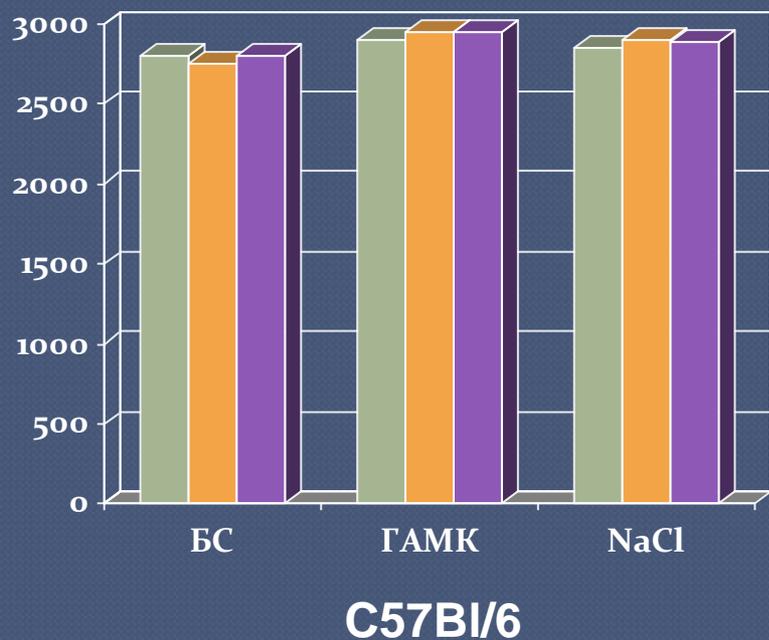
MAO-A receptor ($K_i = 3,6 \cdot 10^{-6}$ M)



Иммунофлуоресцентное окрашивание σ_1 -рецепторов (зеленый цвет), кальнексина (красный цвет) и ядра (синий цвет) в иммортализованных клетках гиппокампа мыши НТ-22 ($\times 400$)



Влияние Афобазола на уровень связывания ³H-диазепама синаптосомами инбредных мышей



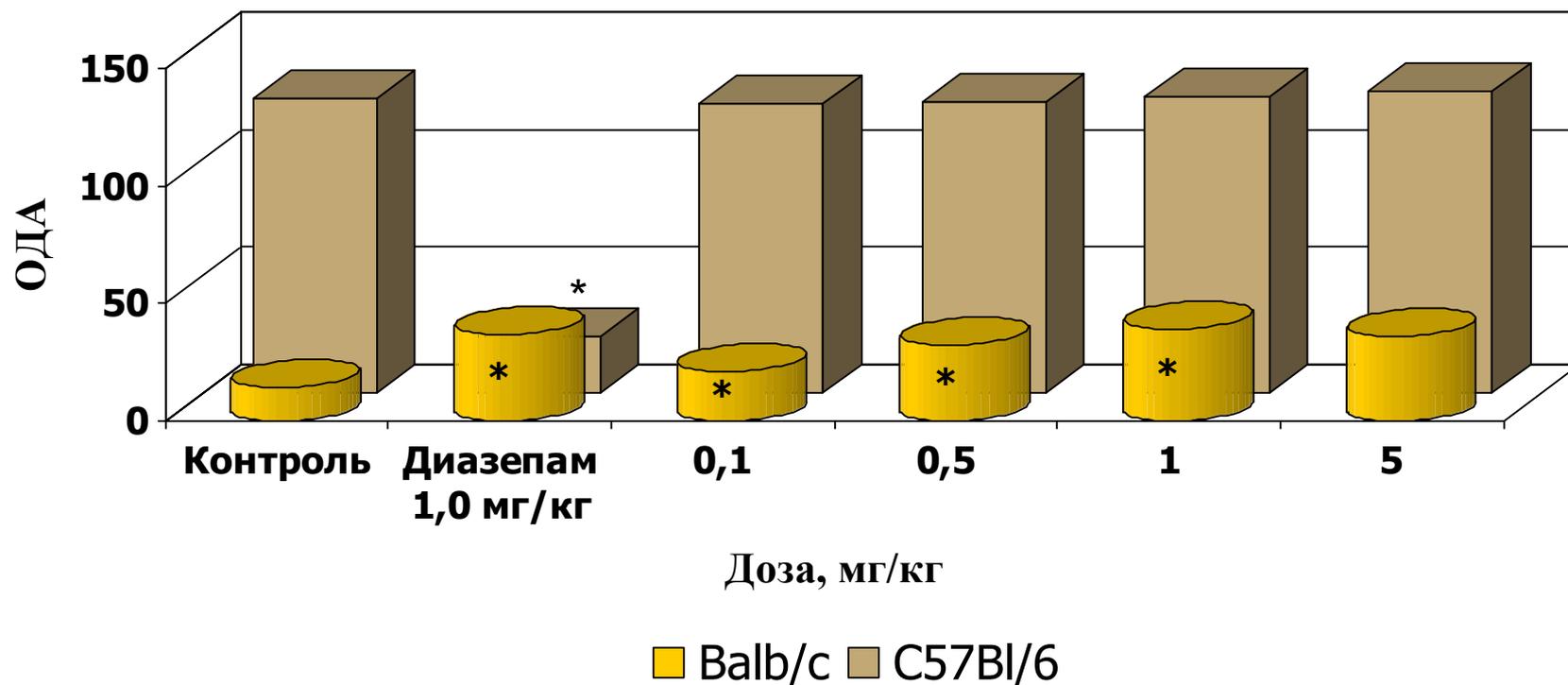
■ контроль

■ стресс в открытом поле

■ стресс в открытом поле с предварительным введением Афобазола 1,0 мг/кг

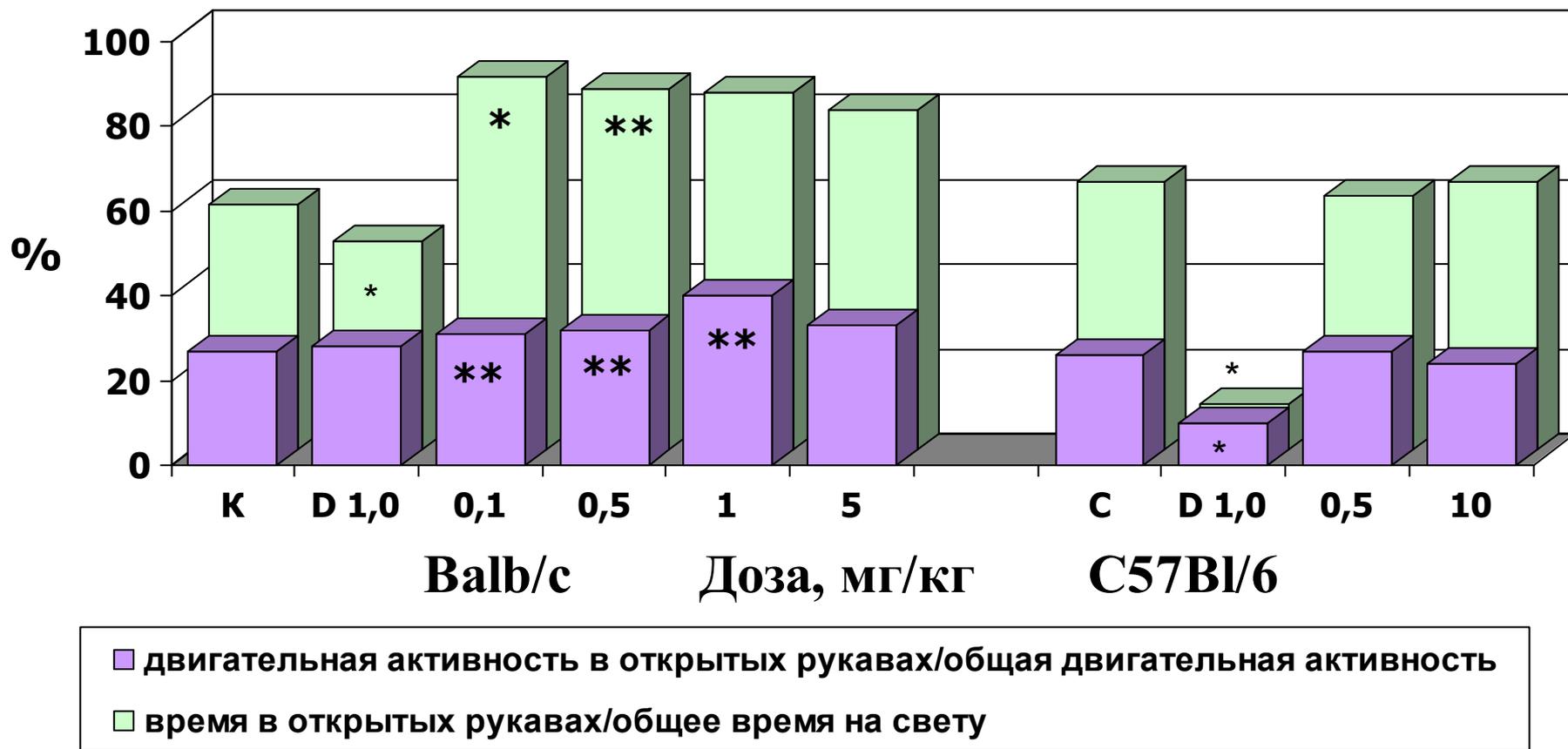
* - $p < 0.05$

Влияние Афобазола на поведение инбредных мышей в тесте “открытое поле”



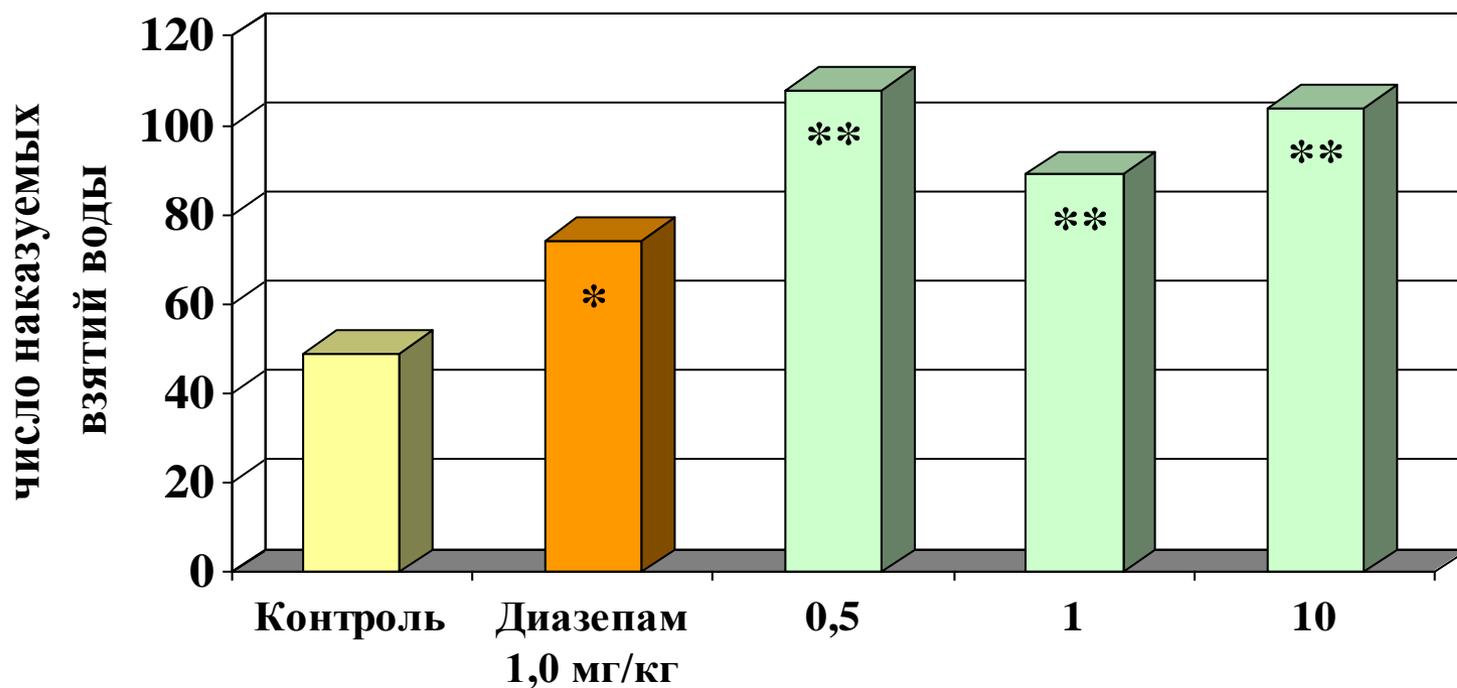
*- $p < 0.05$

Влияние Афобазола на поведение инбредных мышей в тесте "приподнятый крестообразный лабиринт"



*- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$, D1,0 – Диазепам 1,0 мг/кг

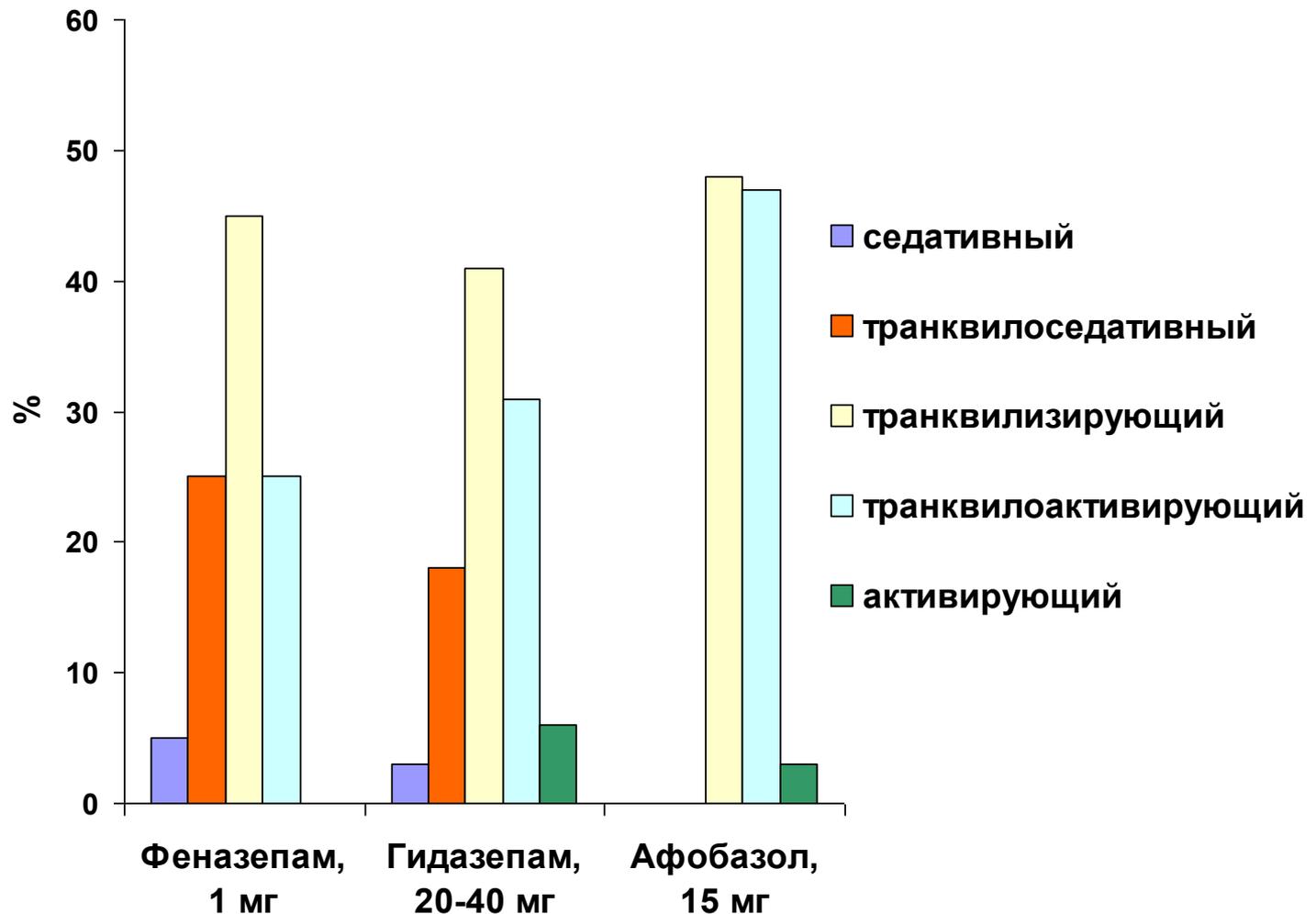
Влияние Афобазола на поведение беспородных крыс в тесте «конфликтная ситуация»



*- $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$

Доза, мг/кг

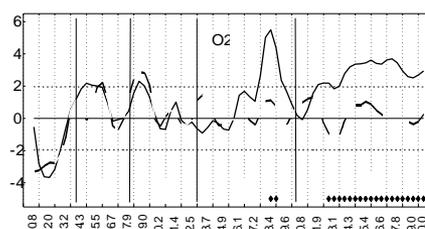
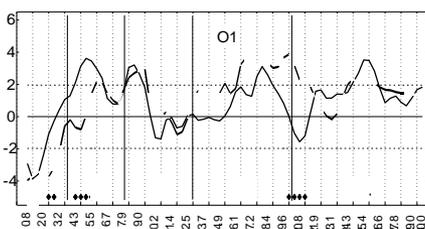
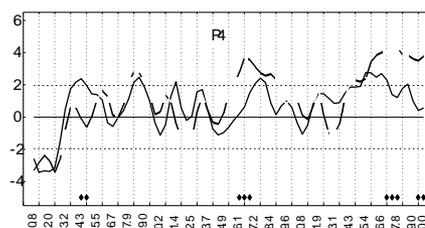
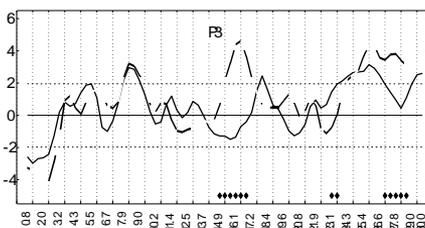
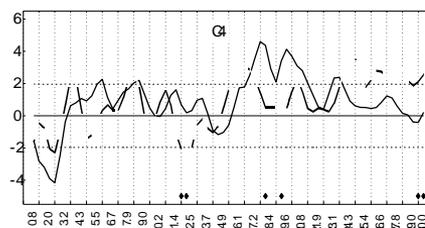
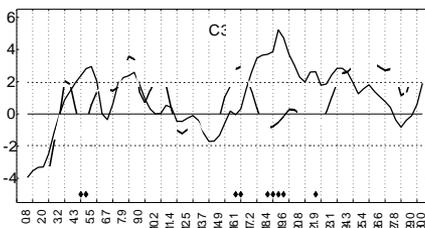
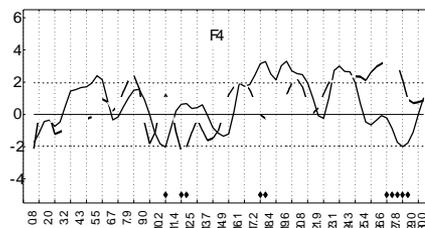
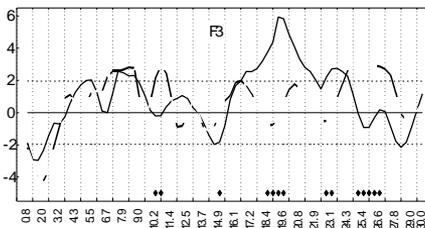
Эффекты Афобазола у больных неврозами в сравнении с действием бензодиазепиновых транквилизаторов (тестовые дозы)



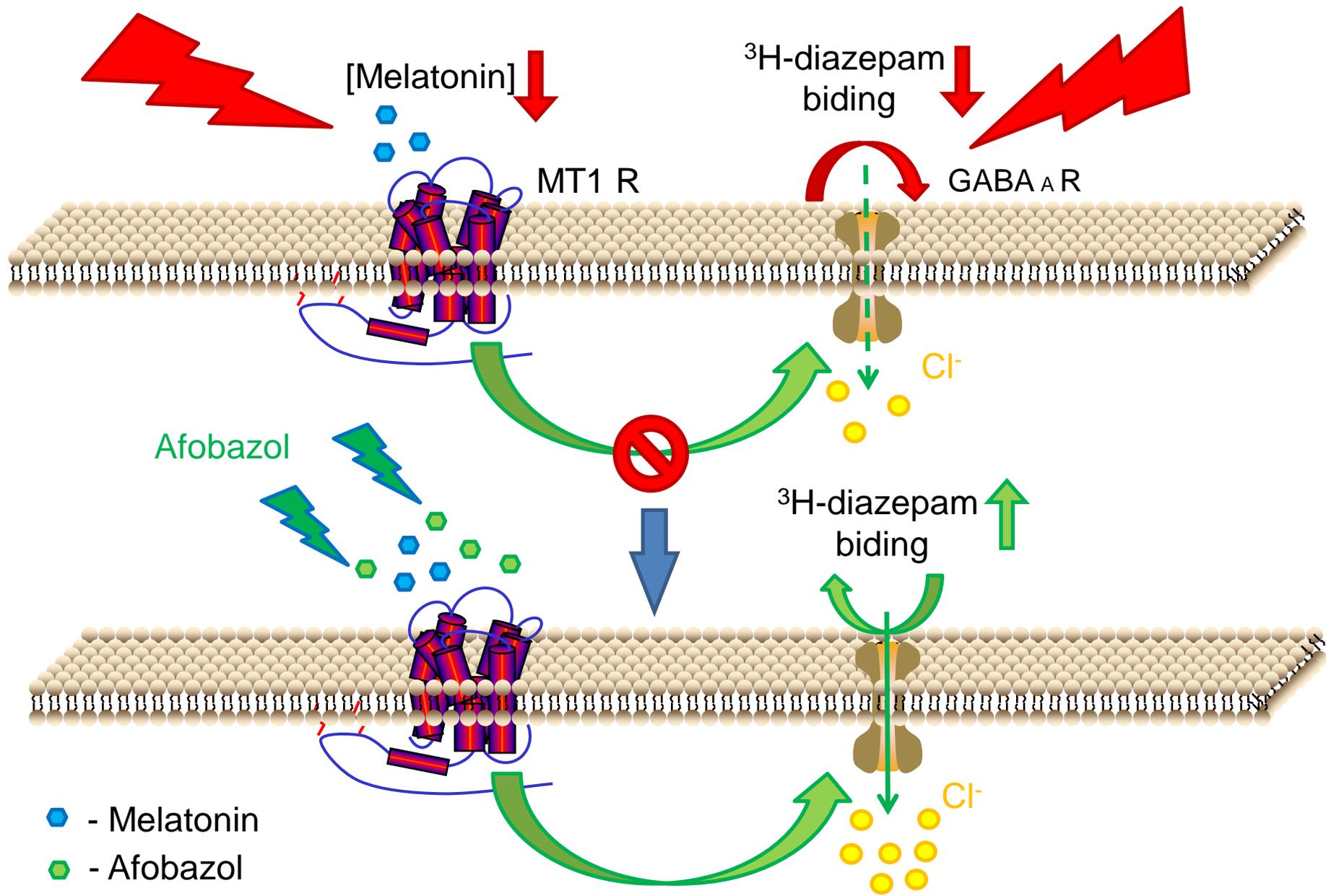
Пространственное распределение ЭЭГ-профилей тестовой дозы Афобазола и плацебо

LEFT HEMISPHERE

RIGHT HEMISPHERE



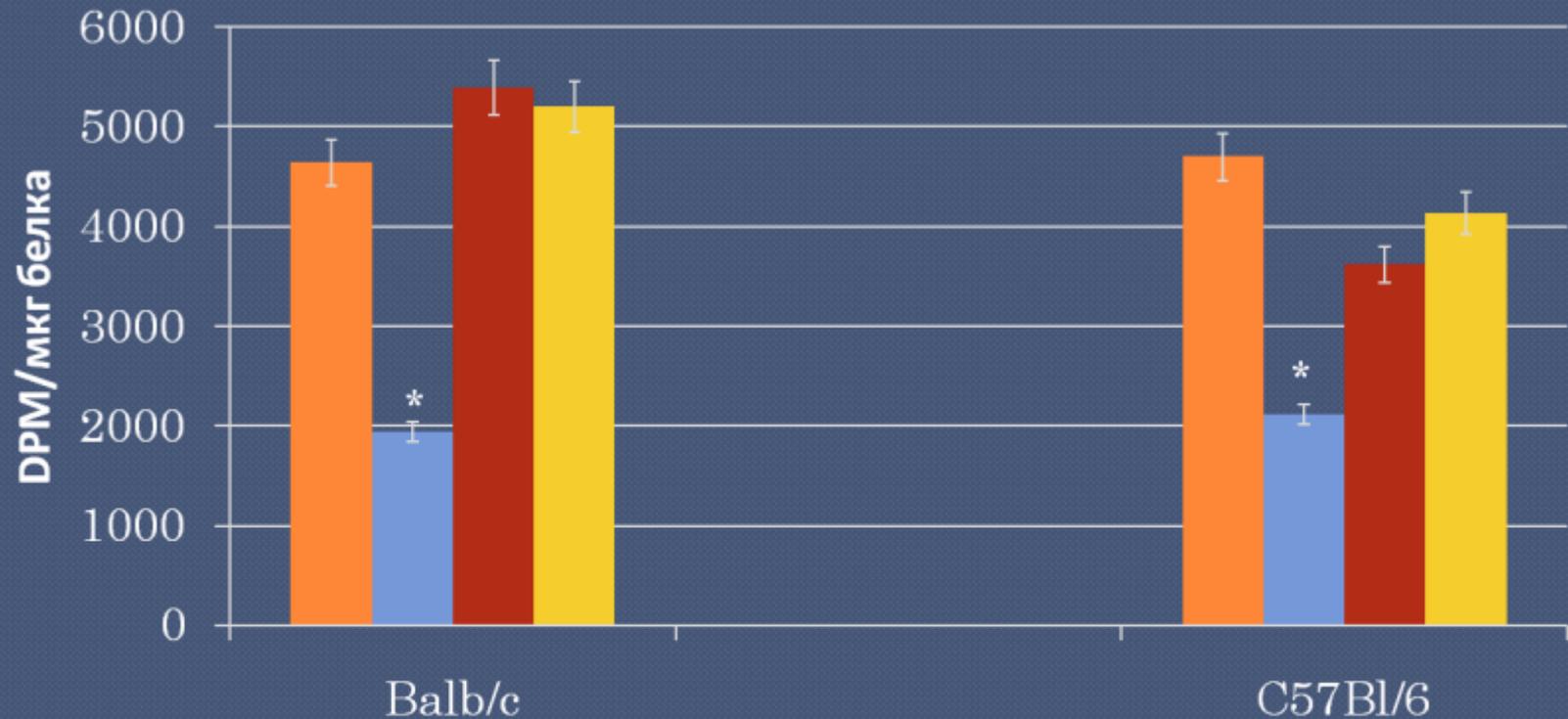
- δ , θ , α , β_1 , β_2 – ритмы ЭЭГ. Вертикальные сплошные
- линии – границы ритмов. Горизонтальные пунктирные
- линии – 0.05 уровень значимости реакций.
- O₂, P₄, C₄, O₁, P₃, C₃, F₃ – затылочное, теменное, центральное,
- лобное отведения правого и левого полушарий соответственно.
- Темные ромбы – достоверные различия ($p < 0.05$)
- ЭЭГ –реакций при действии Афобазола и плацебо.



Тест «Контакт с хищником»

Влияние Афобазола на уровень связывания

^3H -флунифразепама синапсоматомами инбредных мышей



■ Контроль

■ Контакт с хищником

■ Афобазол 1,0 мг/кг

■ Афобазол 1,0 мг/кг+контакт с хищником