

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВАРБАНЕЦЬ ОЛЕНА ІВАНІВНА

УДК 615.213:547.475.5.51:577.16.087

**НЕЙРОТРОПНА ДІЯ НОВИХ
ГЕРМАНІЙОРГАНІЧНИХ СПОЛУК**
(експериментальне дослідження)

14.03.05 — фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса — 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті
МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **ГОДОВАН Владлена Володимирівна**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, професор кафедри загальної та клінічної фармакології

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

доктор медичних наук, професор, **СТЕПАНЮК Георгій Іванович**, Віницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця, завідувач кафедри фармакології

Захист відбудеться «15» квітня 2014 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

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

Автореферат розісланий «13» березня 2014 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,
д. мед. н., професор

К. Л. Сервецький

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розповсюдженість хронічних захворювань центральної нервової системи (ЦНС), до яких належить епілепсія, паркінсонізм, хвороба Альцгеймера та ін., за останні роки набула загрозливого масштабу в усіх країнах світу, що робить проблему дуже значимою для теоретичної та практичної медицини [Віничук С. М., 2009; Міщенко Т. С., 2010]. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більш ніж 50 млн людей у світі страждають на епілепсію, біля 70 % з яких не отримують належну медичну допомогу. Крім того, у 20-30 % пацієнтів внаслідок фармакорезистентності епілептичні напади не піддаються контролю існуючими протиепілептичними препаратами (ПЕП), не дивлячись на своєчасно розпочате лікування та оптимальні дози відповідних препаратів [Schmidt D. et al., 2009; Марцинковський І.А., 2009; Kwan P. et al., 2011]. Більшість з існуючих ПЕП, в тому числі і нових, під час тривалого застосування, мають ряд небажаних, перш за все нейротоксичних ефектів та ідіосинкротичних реакцій [Воронкова К. В., 2010; Perucca E., 2012]. Враховуючи все вище сказане, стає цілком зрозумілим об'єктивність і необхідність подальшого пошуку речовин з протисудомною дією, які були б придатні для створення на їх основі більш ефективних та безпечних лікарських засобів для фармакологічного контролю епілепсії, нейропатичного болю, біполярних розладів, тремору та інших захворювань ЦНС [Bowden C.L. et al., 2009; Macritchie K. et al., 2012; Cataldi M. et al., 2013; Galanopoulou S. et al., 2013].

В цьому плані нашу увагу привернула досить нова і багатообіцяюча група біологічно активних речовин (БАР), створених на основі похідних природних метаболітів германію – *bis*(μ -ксиларато)дигідроксодигерманати (IV) літію, натрію та калію (відповідно ксигерм-1, ксигерм-2 і ксигерм-3). Вибір складових сполук для синтезу нових лікарських засобів (ЛЗ) не випадковий. На сьогоднішній день відомі такі властивості комплексних сполук германію як нейротропна, анагезуюча, гепатопротекторна, детоксикаційна, гіпотензивна, бактерицидна, протипухлинна тощо [Goodman S., 2003; Сейфулліна І. Й. та співавт., 2007; Годован В.В., 2008; Кресюн В.Й. та співавт., 2011; Лукьянчук В. Д. та співавт., 2013; Jung V. G. et al., 2013; Yoshinari O. et al., 2013]. Необхідно відзначити, що вони мають широкий нейротропний спектр дії, який включає анксиолітичну, седативну, протисудомну, антидепресивну, адаптогенну та інші види активності [Волощенко Д. Б., 2007; Лукьянчук В. Д. та співавт., 2011]. Важливим для лікування судомних станів є й той факт, що їм притаманно мембраностабілізуючий ефект за рахунок стабілізації іонних каналів, фосфоліпідної компоненти клітинних мембран [Мегдятов Р. С., 2002; Lin C.H. et al., 2009; Murphy M. W., 2010]. Значний внесок у специфічну активність комплексних сполук вносять такі чинники, як природа біометалів і біолігандів, тип і фізико-хімічні властивості комплексів, а головне, синергізм або антагонізм складових компонентів [Thiele D. J., 2003; Головенко Н. Я., 2004, 2007]. Тому як біоліганди було обрано природні для організму метаболіти (іони калію, натрію, літію), які забезпечують його життєдіяльність, регулюючи перебіг порушених процесів, і добре відомі своїми фармакологічними ефектами [Кукес В. Г. и соавт., 2001; Guyton J. R., 2007; Nagalski A. et al., 2007]. На підставі вищевикладеного можна припустити, що новим ксиларатним сполукам германію (IV) притаманна нейротропна активність, фармакологічному вивченню якої і присвячено дану роботу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної і клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України «Пошук і комплексне вивчення фармакологічного профілю нових біологічно активних речовин метаболітного походження і ксенобіотиків» (№ держреєстрації 0110U06658). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є встановлення, порівняльна оцінка нейротропних ефектів трьох нових комплексних сполук на основі *bis*(μ -ксиларато)дигідроксодигерманатів з літієм, натрієм, калієм і визначення їх перспективності як

протиепілептичні та антипсихотичні лікарські засоби.

Для досягнення зазначеної мети розв'язувалися такі *задачі*:

1. Встановити загальний нейрофармакологічний профіль нових ксиларатних похідних германію на інтактних тваринах та залежність «структура – дія».

2. Оцінити протисудомну активність нових БАР на різних моделях гострої епілептичної активності порівняно із стандартними протиепілептичними препаратами та виявити найбільш активну сполуку.

3. Дослідити вплив найбільш активної сполуки на моделях хронічної епілептичної активності (електростимуляційний та хімічний кіндлінг) порівняно із стандартними протиепілептичними препаратами.

4. З'ясувати особливості впливу найбільш активної сполуки на електричну активність нейронів зрізів гіпокампу порівняно з відомими протиепілептичними препаратами.

5. Провести ізоболографічний аналіз взаємодії найбільш активної сполуки з протисудомною дією та стандартних протиепілептичних препаратів за умов моделей максимальних електрошокових та 6-Гц-викликаних судом.

6. Оцінити антипсихотичну активність нових БАР та виявити найбільш активну речовину на моделях стереотипної поведінки порівняно з референс-препаратами (літію хлорид, галоперидол, вальпроат натрію) за умов самостійного та сумісного застосування.

7. Обґрунтувати перспективу досліджуваних БАР для створення на їх основі нових нейротропних лікарських засобів.

Об'єкт дослідження: пошук нових високоефективних лікарських засобів для фармакотерапії патологічних процесів головного мозку, які виникають на тлі посиленої збудливості мозку.

Предмет дослідження: встановлення нейрофармакологічної активності нових комплексних сполук на основі біс(μ-ксиларато) дигідроксодигерманатів з літієм, натрієм та калієм.

Методи дослідження: нейрофармакологічні, електрофізіологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше доведено наявність протисудомної та антипсихотичної дії у нових комплексних сполук германію на основі біс(μ-ксиларато)дигідроксодигерманатів з літієм, натрієм та калієм (відповідно ксигерм-1, ксигерм-2 і ксигерм-3). Встановлено залежність вказаних ефектів від хімічної будови досліджуваних похідних германію та виявлено найбільш активну сполуку. Показано, що за величиною протисудомної дії на моделях як гострої, так і хронічної епілептичної активності має сполука ксигерм-3 – похідне германію з калієм. Вперше показано, що курсове введення даної БАР протягом 14 днів не призводило до зменшення протисудомної дії та не викликало розвиток толерантності. Введення ксигерму-3 затримувало розвиток хімічного та електростимуляційного кіндлінгу, а також зменшувало інтенсивність епілептичних нападів в умовах сформованого кіндлінгу. Вперше виявлено, що ксигерм-3 демонстрував протисудомну дію в умовах моделі фармакорезистентних судом, викликаних за допомогою 6-Гц-електричної стимуляції у мишей. Дослідження впливу ксигерму-3 на активність нейронів зрізів гіпокампу в умовах дії 4-амінопіридину та низького вмісту магнію та кальцію в омиваючому зрізи розчині виявило, що його протисудомна дія обумовлена активацією калієвих каналів. Ізоболографічний аналіз сумісного застосування ксигерму-3 і стандартних ПЕП виявив, що характер їх взаємодії залежав як від співвідношення доз речовин, так і моделі епілептичного синдрому та варіював від адидії до виразного потенціювання протисудомних ефектів. В жодній комбінації досліджуваних сполук не спостерігалось підсилення нейротоксичних ефектів. Вперше виявлено, що ксигерм-1 – похідне літію, викликав антипсихотичну дію в умовах різних моделей стереотипної поведінки, а також на моделі самостимуляції мозку у щурів. На вказаних моделях поведінкових порушень встановлено синергічний характер сумісного застосування ксигерму-1 і вальпроату натрію, літію хлориду та карбамазепіну. За результатами досліджень отримано 2 патенти України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дозволило

отримати нові дані про нейрофармакологічний профіль цілеспрямовано синтезованих комплексних сполук на основі біс(μ-ксиларато) дигідроксодигерманатів з літієм, натрієм та калієм. Обґрунтовано доцільність їх застосування за умов епілептичного та психотичного синдромів та інших порушень нервової системи, обумовлених патологічно посиленою збудливістю ЦНС. Найбільш активні сполуки представляють інтерес для поглибленого дослідження на предмет створення на їх основі нових препаратів відповідного профілю дії. Виявлення залежності «структура – дія» сприятиме цілеспрямованому синтезу нових сполук із заданою дією.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедр фармакології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського, Луганського державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету; фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки Дніпропетровської державної медичної академії; загальної та клінічної фармакології, кафедри фізіології ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук наукової літератури за темою роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, здійснено планування, опрацьовано моделі судомного синдрому та порушень поведінки, відповідно до яких самостійно виконано всі експериментальні дослідження; проведена статистична обробка отриманих даних, які оформлено у вигляді таблиць та рисунків; проаналізовано та узагальнено результати досліджень; опубліковано та апробовано основні дані, а також написано та оформлено дисертацію та автореферат.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на міждисциплінарній науковій конференції «Адаптаційні стратегії живих систем» (Новий Світ, Крим, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання» (Одеса, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фізіологія нейроендокринної системи», присвяченої 100-річчю від дня народження Я.Д. Кіршенבלата (Чернівці, 2012); науково-практичній конференції «ХІ читання ім. В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2012); національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013); 30-му міжнародному протиепілептичному конгресі з епілепсії (Монреаль, 2013).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких 5 статей в профільних наукових журналах, рекомендованих МОН України, 1 стаття у індекситованому журналі, що входить до міжнародних науко-метричних баз, 2 патенти України на корисну модель та 5 тез у міжнародних та вітчизняних виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 216 сторінках комп'ютерного тексту, яка складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і списку використаної літератури. Робота ілюстрована 26 таблицями і 27 рисунками. Бібліографічний покажчик включає 322 джерела, з них 48 – кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили на 280 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г та 210 білих мишах-самцях лінії СВА масою 18-26 г, які утримувалися в стандартних умовах експериментально-біологічної клініки ОНМедУ. Досліди проводили згідно вимог GLP та комісії біоетики ОНМедУ (протокол №23а от 22 червня 2012 р.).

В експериментах використовували нові комплексні сполуки германію – біс(μ-ксиларато)дигідроксодигерманати (IV) літію, натрію та калію загальною формулою: $M_4[Ge_2(\mu\text{-Xylar})_2(OH)_2]\cdot 4H_2O$, H_5Xylar – ксиларова кислота, $M = Li, Na, K$ (відповідно під робочою назвою ксигерм-1, ксигерм-2 і ксигерм-3). Сполуки цілеспрямовано синтезовані, дана їх фізико-хімічна характеристика співробітниками кафедри загальної хімії і полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом проф. І.Й.Сейфулліної, за що автор висловлює подяку. Ксигерм-1, -2, -3 вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) середньотоксичними дозами: 1/10 ТД₅₀ (2100,0; 1680,0; 1120,0 мг/кг відповідно), 1/20 ТД₅₀

(1050,0; 840,0; 560,0 мг/кг відповідно), 1/40 ТД₅₀ (525,0; 420,0; 280,0 мг/кг відповідно) і 1/80 ТД₅₀ (265,0; 210,0; 140,0 мг/кг відповідно).

Дослідження загального нейрофармакологічного профілю нових сполук на інтактних тваринах проводилось в тестах актометрії, «відкритого поля» [Буреш Я. та співавт., 1991], «обертвого стрижня» [Hamm R. J. et al., 1994], умовної реакції активного уникнення [Буреш Я. та співавт., 1991], водного лабіринту Мориса [D'Hooge R. Et al., 2001], Порсолта [Porsolt R. et al., 1977]. Аналізувались фармакологічні ефекти сумісного введення нових БАР зі стандартними депримуєчими (гексенал, фл. 1,0 г, «Київ-медпрепарати», Україна; 20,0 мг/кг) і збуджуючими (амфетаміну сульфат, табл. 0,01 г, «Фармсинтез», Росія; 1,0 мг/кг) засобами за допомогою методів «потенціювання снотворної дії барбітуратів» та «продовження дії барбітуратів» [Хабрієв Р.У., 2005].

Для оцінки протисудомної дії досліджуваних БАР використовували моделі гострої і хронічної судомної активності, рекомендовані Міжнародною протиепілептичною лігою як скринінгові моделі: максимальних електрошокових судом (МЕС) [Swinyard et al., 1957], 6-Гц-викликаних судом [Barton M.E. et al., 2001], судом, викликаних підшкірним (п/ш) введенням пентилентетразолу (ПТЗ) («Sigma», США) дозами 70,0-100,0 мг/кг, внутрішньошлуночковим – N-метил-D-аспартату (NMDA, «Sigma», США) дозою 0,2 нг/5 мкл (клонічні судоми) і 3,0 нг/5 мкл (тонічні судоми), в/очер каїнової кислоти («Sigma», США) дозою 13,2 мг/кг, пікротоксину («Sigma», США) дозою 2,7 мг/кг, пілокарпіну гідрохлориду («Sigma», США) дозою 380,0 мг/кг, стрихніну («Sigma», США) дозою 1,2 мг/кг, бікукулін («Sigma», США) дозою 2,5 мг/кг, 4-амінопіридин (4-АМП) («Sigma», США) дозою 0,01 мг/кг.

Кіндлінг у мишей і щурів моделювали в/очер введенням ПТЗ підпороговою дозою 30 мг/кг і за допомогою транскорнеальної стимуляції (3 мА, 50 Гц, 3 с) за методикою [Шандра О.А. та співавт., 1999]. При моделюванні судомних синдромів розраховували середньоєфективні (ЕД₅₀), середньотоксичні (ТД₅₀) дози та захисний протисудомний індекс (співвідношення ТД₅₀/ЕД₅₀) [Стефанов О.В., 2001]. Тваринам контрольних груп в/очер вводили аналогічні об'єми фізіологічного розчину натрію хлориду.

Підготовку переживаючих зрізів гіпокампу здійснювали за методикою, описаною М. И. Митюшовим (1985). З метою визначення характеру змін фокальних відповідей на дію досліджуваних БАР в омиваючий розчин додавали розчини ксигерму-3 (100,0-1000,0 мкмоль), фенітоїну («Sigma», США) – 25-100 мкмоль, карбамазепіну («Sigma», США) – 25-100 мкмоль, вальпроату натрію («Конвулекс» розчин для ін'єкцій, амп. 100 мг/мл по 5 мл, Герот Фармацевтика ГмбХ, Австрія) – 1000,0-4000,0 мкмоль і 4-АМП – 50,0 мкмоль, кромакаліну («Sigma», США) – 300,0 мкмоль і кетаміну («Sigma», США) – 10,0–20,0 мкмоль, а також формували епілептичну активність (ЕпА) за допомогою низької концентрації кальцію і магнію [Fox J. E. et al., 2004; Scheuss V. et al., 2009].

Як препарати порівняння дії досліджуваних БАР на різних моделях судомного синдрому та для їх ізоболографічного аналізу, який проводили за методиками [Tallarida R.J., 1992; Luszczyk J.J. et al., 2006; Jonker D.M. et al., 2007], використовували такі антиконвульсанти: карбамазепін, леветирацетам, фенобарбітал, ламотриджин, вігабатрин виробництва «Sigma» (США), вальпроат натрію (конвулекс), діазепам (розчин для ін'єкцій 0,5 % по 2 мл, «Органіка», Росія). Для з'ясування типу взаємодії БАР зі стандартними антиконвульсантами використовували 3 фіксовані співвідношення доз компонентів 1:3, 1:1 і 3:1 на моделі 6-Гц-індукованих судом та МЕС [Czuczwar S. J. et al., 2012].

Синдром стереотипної поведінки відтворювали шляхом в/очер введення амфетаміну сульфату (10,0 мг/кг, «Фармсинтез», Росія) [Jones C. A., 2011] та формуванням генератору патологічного збудження шляхом введення пікротоксину («Sigma», США) за методикою [Крыжановский Г. Н., 2002] білатерально у ростральну частину хвостатих ядер, а також дослідженням самостимуляції латерального гіпоталамусу у щурів, в тому числі індукованого амфетаміну сульфатом (0,5 мг/кг, Фармсинтез», Росія) [Olds J. et al., 1954; Шабанов П.Д. та співавт., 2009]. Як референс-препарати в/очер використовували нормотимік літію хлорид («Фармсинтез», Росія) і антипсихотик галоперидол (розчин для ін'єкцій 5 мг/1 мл в амп.; «Gedeon Richter», Угорщина), які вводили дозами 100,0-500,0 мг/кг і 0,2-1,0 мг/кг відповідно, а

також вальпроат натрію (конвулекс) 30,0; 100,0; 200,0 і 300,0 мг/кг. Виведення тварин із досліду проводили шляхом передозування гексеналу дозою 150,0 мг/кг («Київ-медпрепарати», Україна).

Усі отримані результати обробляли загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [Лапач С. Н. и соавт., 2002].

Результати дослідження. *Оцінка загальної нейрофармакологічної активності нових БАР.* Дослідження у тестах прямої актометрії та «відкритого поля» виявило, що нові ксиларатні похідні германію по-різному впливали на рухову активність і поведінку тварин. Сполука з калієм (ксигерм-3) виявила значний дозозалежний пригнічувальний ефект, максимально виразний дозою 1120,0 мг/кг (1/10 ТД₅₀). Так, в умовах «відкритого поля» дана БАР достовірно зменшувала вертикальну (на 60,0 %) і горизонтальну (на 32,4 %) компоненти рухової активності. Навпаки, при застосуванні похідного германію з літієм (ксигерм-1) відмічався активуючий вплив на моторну активність і поведінкові реакції щурів, однак він був незначний і виявлявся при збільшенні дози (1/20 < 1/10 ТД₅₀). Сполука германію з натрієм (ксигерм-2) практично не впливала на досліджувані параметри в обох тестах.

В умовах підвищеної рухової активності щурів, викликаній амфетаміном, введення ксигерму-3 (1120,0 мг/кг) призводило до значного зниження показників вертикальної і горизонтальної рухової активності. Ксигерм-1, -2 максимально досліджуваними дозами достовірно не впливали на активуючу дію психостимулятора.

На моделі гексенал-викликаного сну нові БАР не виявили самостійної здатності викликати сон, однак продемонстрували здатність впливати на фармакологічний сон, збільшуючи відсоток тварин, які заснули за умов збільшення дози вказаних речовин. Найбільші відсотки заснулих тварин (66,7 і 83,3 %) спостерігалися при введенні ксигерму-3 дозами 560,0 і 1120,0 мг/кг відповідно. Під час оцінки здатності нових сполук пролонгувати гексеналовий сон найбільш виразний снодійний ефект виявив ксигерм-3, який у всіх досліджуваних дозах (від 280,0 до 1120,0 мг/кг) зменшував латентний період засипання і збільшував тривалість сну. Таким чином, досліджувані ксиларатні сполуки германію дозозалежно впливали на сон, викликаний гексеналом, який має властивості ГАМК-міметика, що дозволяє висловити припущення щодо нових механізмів дії ксиларатних похідних германію.

При дослідженні ефектів нових БАР на м'язову координацію мишей у тесті «обертового стрижня» у жодній з досліджуваних доз сполуки не викликали міорелаксантаної дії і не впливали на координацію рухів тварин.

За тестом Мориса встановлено, що досліджувані сполуки на 1-у добу після введення практично не впливали на латентний період знаходження платформи тваринами. На 10-у добу тільки ксигерм-1 (2100,0 мг/кг) мав позитивний вплив на мнестичні функції тварин порівняно з контролем. Ксигерм-3 (1680,0 мг/кг) достовірно подовжив латентний період знаходження щурами платформи.

За тестом Порсолта виявлено, що під дією ксигерму-1 (2100,0 мг/кг) достовірно зростала кількість пасивно-адаптивних рухових елементів плавання і гальмувалась здатність до переключення на поведінку активно-адаптивного характеру. При введенні ксигерму-2, -3 досліджуваними дозами середнє число пасивно-адаптивних плавальних актів не розрізнялось з аналогічними контрольними показниками.

Таким чином, нові ксиларатні сполуки германію виявляють різну нейротропну активність, виразність якої залежить від дози БАР та їх структури.

Вплив синтезованих БАР на гостру судомну активність. На моделі МЕС найбільш виразний дозозалежний протисудомний ефект мав ксигерм-3, який проявлявся у зменшенні числа тварин з тонічними судомами задніх кінцівок. ЕД₅₀ даної БАР за цих умов у мишей і щурів відповідно становили 396,0 і 570,0 мг/кг. ЕД₅₀ ксигерму-1 була дещо більшою – відповідно >1050,0 і >1400,0 мг/кг. Ксигерм-2 не виявляв істотної протисудомної дії за цих умов. Захисний індекс (співвідношення ТД₅₀/ЕД₅₀) для ксигерму-3 становив на мишах 3,1 і на щурах > 5,1, що було більше, ніж для вальпроату натрію (1,6 і 2,2 у мишей і щурів відповідно), але декілька меншим, ніж для карбамазепіну (5,4 і 4,5 відповідно).

Дослідження ефектів нових германійорганічних сполук на генералізовану судомну активність, викликану за допомогою різних хімічних конвульсантів свідчили про те, що ксигерм-1, -2 не впливали на інтенсивність судом за різних умов їх моделювання (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив ксиларатних сполук германію і стандартних протиепілептичних препаратів (ЕД₅₀, мг/кг) на судомну активність у щурів, викликану різними хемоконвульсантами

Сполук и, препара ти	ЕД ₅₀ (мг/кг) в умовах застосування різних конвульсантів					
	Пентиле нететраз ол (85,0 мг/кг)	Пікрот оксин (2,7 мг/кг)	Бікукул ін (2,5 мг/кг)	Стрихн ін (1,2 мг/кг)	4- аміно- піриди н (0,01 мг/кг)	Пілока рпін (380,0 мг/кг)
Ксигерм -1	> 1000,0	> 1000,0	> 1000,0	> 1000,0	> 1000,0	> 1000,0
Ксигерм -2	> 990,0	> 990,0	> 990,0	> 990,0	> 990,0	> 990,0
Ксигерм -3	370,0 (290,0- 420,0)	486,7 (350,0- 520,0)	> 800,0	> 800,0	> 800,0	242,0 (181,0- 324,0)
Карба- мазепін	> 72,0	29,2 (22,7- 42,8)	> 70,0	> 70,0	29,0 (17,0 - 74,0)	> 45,0
Вальпро ат натрію	217,0 (175,0- 251,0)	314,0 (200,0- 448,0)	456,0 (340,0- 572,0)	340,0 (310,0- 390,0)	192,0 (106,0- 265,0)	228,0 (142,0- 321,0)
Вігабат рин	> 2326,0	> 2326,0	> 2326,0	> 2326,0	> 2326,0	> 2326,0

Ксигерм-3 виявляв ефективну протисудомну дію, що полягала у зменшенні як числа тварин з клоніко-тонічними судомами, так і їх інтенсивності на моделях судом, індукованих за допомогою ПТЗ, пікротоксину, пілокарпіну, а також каїновою кислотою. У той же час ксигерм-3 не мав суттєвої протисудомної дії в умовах моделей судом, викликаних блокаторм ГМК-ергічної передачі (бікукуліну) або антагоніста гліцинових рецепторів – стрихніну (див. табл. 1). Не виявлено протисудомної активності ксигерму-3 за умов моделей, викликаних 4-АМП. Таким чином, виразність протисудомних ефектів досліджуваних БАР була різною і залежала від природи індукованої судомної активності.

Дослідження виявили, що ксигерм-3 практично не захищав тварин від судом, індукованих шляхом введення агоністу іонотропних рецепторів збуджуючих амінокислот – NMDA. ЕД₅₀ для ксигерму-3 в умовах цієї моделі для клонічних судом становила 2180,6 мг/кг, тонічних – 876,0 мг/кг. У той же час, фенітоїн і діазепам виявляли виразні протисудомні ефекти за умов NMDA-викликаних клонічних і тонічних судом.

При дослідженні ефектів нових сполук на моделі аудіогенних судом похідні з літієм та натрієм не впливали на інтенсивність судом у мишей навіть у відносно великих дозах (2100,0 мг/кг і 1680,0 мг/кг відповідно). На відміну від них, сполука германію з калієм дозозалежно зменшувала інтенсивність клонічних судом. ЕД₅₀ для ксигерму-3 за цих умов становила 178,0

мг/кг.

У зв'язку з вищевикладеним, для подальших досліджень була обрана сполука з найбільш активними протисудомними властивостями – ксигерм-3. При дослідженні можливості розвитку толерантності до протисудомної дії ксигерму-3 в умовах його повторного застосування було виявлено, що протисудомний ефект за умов моделі МЕС зберігався протягом 14 днів щоденного введення дозою 570,0 мг/кг. Після припинення введення ксигерму-3 і дослідження через 7 днів порога МЕС не відзначалося розвитку ефекту гіперзбудливості – так званого феномена «віддачі». За цих умов не спостерігалось також і збереження протисудомних ефектів даної БАР. Величини порогу МЕС у тварин дослідної і контрольної груп суттєво не відрізнялися.

Вплив ксигерму-3 на судомну активність за умов 6-Гц-викликаних судом. В умовах моделі 6-Гц-викликаного фармакорезистентного судомної активності ксигерм-3 виявляв дозозалежну протисудомну активність з ED_{50} майже в 2 рази більшою (900,0±141,4 мг/кг), ніж за умов моделі МЕС. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, які виявили, що за умов даної моделі фармакорезистентних судом більшість класичних ПЕП також потребують значного збільшення дози для досягнення протисудомного ефекту [Potschka H. et al., 2012]. Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що ксигерм-3 має виразний протисудомний вплив на моделях гострої судомної активності, який схожий з дією карбамезепіну і відрізняється від дії вальпроату натрію та вігабатрину.

Вплив ксигерму-3 на судомну активність за умов електростимуляційного кіндлінгу. За умов розвиненого корнеального кіндлінгу ксигерм-3 виявляв дозозалежну дію і значно зменшував інтенсивність і тривалість судомних реакцій у кіндлінгових тварин. ED_{50} становила 228,95 мг/кг. Вальпроат натрію і леветирацетам також дозозалежно зменшували інтенсивність і тривалість кіндлінгових судом. Під впливом досліджуваної сполуки германію з калієм дозою 200,0 мг/кг відзначалась значна затримка розвитку кіндлінгу, яка може бути зіставлена з протиепілептичним ефектом леветирацетаму дозою 30,0 мг/кг. Таким чином, ксигерм-3 виявляв протисудомну дію як в умовах сформованого електростимуляційного кіндлінгу, так і за умов його розвитку.

Під час дослідження ефектів ксигерму-3 на сформовані судоми у щурів за умов амігдалярного кіндлінгу, еквівалентного комплексним парціальним судомам із вторинною генералізацією у пацієнтів зі скроневою формою епілепсії виявлено, що ксигерм-3 викликав дозозалежну протисудомну дію по відношенню до різних показників судом у кіндлінгових щурів, викликаючи істотне зниження як інтенсивності судом (з 5 до 3 балів), так і тривалості судомного післярозряду. Крім того, отримані результати свідчать про те, що під впливом ксигерму-3 підвищується не тільки судомний поріг, але і пригнічується поширення судомної активності. Дослідження динаміки кіндлінгових судом через 1 міс після припинення стимуляцій і введення ксигерму-3 виявило, що інтенсивність судомних реакцій і тривалість судомного післярозряду суттєво не відрізнялися у тварин, що отримували ксигерм-3 (300,0 мг/кг) порівнянно з контролем.

Вплив ксигерму-3 на судомну активність за умов ПТЗ кіндлінгу. Дослідження впливу ксигерму-3 на розвиток судомної активності за умов ПТЗ кіндлінгу показало, що у тварин, які отримували БАР дозою 570,0 мг/кг, відзначалась суттєво менша інтенсивність судомних реакцій порівняно з контролем (з 1,5 до 0,5 балів). Генералізовані клоніко-тонічні напади у мишей, яким вводили досліджувану БАР, викликати не вдавалось протягом 21-ї доби введення ПТЗ. Результати досліджень протисудомної дії ксигерму-3 на розвинутий ПТЗ-кіндлінг виявили, що ксигерм-3 дозою 570,0 мг/кг (еквівалент ED_{50} на моделі МЕС) істотно зменшував середню інтенсивність судом з 4,9 балів в контролі до 3,6 балів у досліді ($P < 0,05$). Під час введення ксигерму-3 дозою 1100,0 мг/кг відзначався подібний ефект, як і під час введення вальпроату натрію (450,0 мг/кг) або леветирацетаму (30,0 мг/кг). Разом з тим, після припинення введення досліджуваної сполуки протягом 10-ти днів, наступне перше введення тестуючої дози ПТЗ викликало швидке зростання інтенсивності судомних реакцій у тварин, які раніше отримували БАР, тоді як у групі мишей, що отримували леветирацетам, відзначалося збереження протиепілептичного ефекту протягом цього часу і лише надалі

відбувалося зростання інтенсивності судом, які не відрізнялися істотно від контролю. Таким чином, дослідження показали, що ксигерм-3 виявляв протисудомну дію, як на моделі розвинутого ПТЗ-кіндлінгу, так і затримував розвиток судомних реакцій за умов його формування. Разом з тим, як і більшість ПЕП, ксигерм-3 не виявляв протиепілептогенну дію, так як припинення введення ксигерму-3 супроводжувалося швидким зростанням інтенсивності судомних реакцій за умов ПТЗ-кіндлінгу.

Вплив ксигерму-3 на судомну активність зрізів гіпокампу. При дослідженні можливих механізмів ксигерму-3 *in vitro* на переживаючих зрізах гіпокампу тварин порівняно з класичними протиепілептичними препаратами встановлено, що впливу ксигерм-3 впливав як на інтеріктальну, так і викликану блокаторм K^+ -каналів 4-АМП епілептиформну активність. Він пригнічував спалахи інтеріктальної ЕпА, збільшував латентний період до 132,2 % ($P < 0,05$) та концентрацією 0,7 μM протягом 30-40 хв достовірно викликав зниження амплітуди популяційних спайків на 40-60 % ($P < 0,05$) за умов підведення контрольної проточної рідини. На фоні 4-АМП (50 μM) ксигерм-3 найбільшою мірою зменшував амплітуду і тривалість популяційних післерозрядів. Зіставлення його ефективності і блокатормів Na^+ -каналів карбамазепіну, фенітоїну та вальпроату натрію свідчило про відмінність в їх механізми дії.

За умов низької концентрації кальцію в омиваючій рідині виявили, що ксигерм-3 виявляв дозозалежний гальмуючий вплив, зокрема дозою 500 μM гальмував частоту розрядів і викликав зниження їх амплітуди. Така дія ксигерму-3 була подібна до впливу кромакаліну – активатору K^+ -канали, і відрізнялась від ефектів блокатормів Na^+ -каналів – фенітоїну і карбамазепін, які викликали зростання частоти та зниження амплітуди розрядів і лише у високій концентрації протягом тривалого часу пригнічували ЕпА. На моделі з низькою концентрацією магнію ксигерм-3 ефективно пригнічував ЕпА, що можливо свідчить про здатність даної БАР брати участь у підтримці балансу збудливих і гальмівних нейромедіаторних механізмів. Таким чином, отримані дані цієї серії досліджень свідчать про доцільність подальшого з'ясування механізмів протисудомної дії ксигерму-3 з метою розробки препарату для лікування епілепсії.

Підсумовуючи отримані результати, маємо підстави стверджувати, що ксигерм-3 має досить широкий спектр протисудомної дії в умовах гострих та хронічних моделей судом, включаючи ті, що дозволяють передбачати ефективність при генералізованих клоніко-тонічних формах нападів, таких як МЕС і аудіогенних судамах, а також в умовах моделі абсансної форми епілепсії – ПТЗ-викликаних судом, кіндлінгових та фармакорезистентних судом.

Ізоболографічний аналіз взаємодії ксигерму-3 з різними ПЕП на моделі МЕС у мишей виявив сумачію протисудомних ефектів між ксигермом-3 і вальпроатом натрію, карбамазепіном та фенобарбіталом (табл. 2). Індекс взаємодії в зазначених комбінаціях сполук варіював від 0,7 до 1,2. В умовах комбінованого застосування ксигерму-3 і леветирацетаму у всіх співвідношеннях відзначалося потенціювання їх дії; індекс варіював від 0,6 до 0,7.

Таблиця 2

Вплив ксигерму-3 на протисудомні ефекти протиепілептичних препаратів на моделі максимальних електрошокових судом у мишей, $M \pm m$, $n=10$

Комбінації сполук	Співвідношення сполук	ЕД ₅₀ експериментальна (мг/кг)	ЕД ₅₀ теоретична (мг/кг)	α
Ксигерм-3 + вальпроат натрію	1:3	456,3 ± 7,2	480,0 ± 9,2	0,95
	1:1	428,5 ± 8,7	410,2 ± 5,2	1,0
	3:1	416,2 ± 6,4	390,4 ± 6,7	1,0
Ксигерм-3 + карбамазепін	1:3	192,7 ± 4,8	165,4 ± 5,8	1,2
	1:1	205,4 ± 5,6	231,2 ± 8,2	0,9
	3:1	372,6 ± 2,8	394,5 ± 8,7	0,9

Ксигерм-3 + фенобарбитал	1:3	264,3 ± 7,1	280,5 ± 7,2	0,7
	1:1	238,5 ± 4,9	264,6 ± 6,3	0,9
	3:1	321,4 ± 7,8	378,2 ± 9,2	0,8
Ксигерм-3 + ламотриджин	1:3	185,4 ± 3,6	131,3 ± 4,9	1,4
	1:1	214,7 ± 2,8	293,1 ± 7,4	0,7
	3:1	291,6 ± 3,7	450,1 ± 9,7	0,6
Ксигерм-3 + леветирацетам	1:3	371,3 ± 3,9	510,2 ± 7,4	0,7
	1:1	438,2 ± 5,7	678,1 ± 8,4	0,6
	3:1	627,8 ± 4,5	843,2 ± 9,5	0,7

Примітка: α -індекс взаємодії дорівнює співвідношенню ED_{50} експериментальна / ED_{50} теоретична

Також встановлено, що у досліджуваних комбінаціях сполук із співвідношенням доз 1:1 не відбувалося посилення нейротоксичних ефектів ПЕП у тесті «оберткового стрижня».

За умов фармкорезистентних 6-Гц-викликаних судом був виявлений потенціюючий характер взаємодії ксигерму-3 з карбамазепіном і ламотриджином та адидія протисудомних ефектів з вальпроатом натрію. Таким чином, ксигерм-3 посилював протисудомні ефекти ПЕП різних класів, при цьому не маючи впливу на їх нейротоксичну дію. Останнє має особливе значення для характеристики нової германійорганічної сполуки тому, що демонструє за умов її сумісного застосування із класичними ПЕП можна зменшити їх дозу без істотного зниження їх протисудомних ефектів і збільшити безпечність фармакотерапії.

Оцінка антипсихотичних властивостей ксигерму -1, -2, -3. Передумовами цього розділу досліджень було широке застосування солей літію, який входить до складу ксигерму-1, у лікуванні психічних порушень, а також дані про протисудомні властивості ксигерму-3 [Ichikawa J., 2005; Сейфуллина І. Й., 2011]. А так як деякі ПЕП в останні роки застосовуються також для лікування різних психічних порушень, наприклад, біполярних розладів, такі препарати часто називають «протисудомними стабілізаторами настрою» [Bowden C. L., 2003]. У результаті скринінгового дослідження ефектів нових сполук на моделі амфетамін-викликаних порушень поведінки у щурів виявлено, що БАР дозозалежно пригнічували амфетамін-викликані (10,0 мг/кг) стереотипні порушення у тварин. За цих умов найбільшою ефективністю характеризувався ксигерм-1 (1000,0-1300,0 мг/кг), виразність ефектів якого відповідала впливу референс-препаратів – літію хлориду (100,0-500,0 мг/кг) і галоперидолу (0,2-0,8 мг/кг).

У наступній серії експериментів щодо ефектів ксигерму-1, літію хлориду і вальпроату натрію на амфетамін-викликане (0,5 мг/кг) посилення реакції самостимуляції було показано, що досліджувані сполуки відносно великими дозами значно підвищували пороги реакцій самоподразнення (рис. 1 А, В, Д). Це дозволяє припустити пригнічуючу дію цих сполук на систему винагороди. Крім того, тільки ксигерм-1 (рис. 1 Б) і літію хлорид (рис. 1 Г) найбільшими дозами (1800,0 та 200,0 мг/кг відповідно) значно знижували частоту реакції самостимуляції. Застосування ксигерму-1 у поєднанні з вальпроатом натрію у підпорогових дозах, які були мало ефективними за умов їх роздільного застосування, викликало пригнічувальний ефект на реакцію самоподразнення, істотно підвищуючи поріг самостимуляції (рис. 1 Ж). Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що ксигерм-1 має виразний вплив на поведінку, зокрема на підкріплюючі системи мозку, який схожий з дією літію хлориду (рис. 1 В, Г) і відрізняється від дії вальпроату натрію (рис. 1 Д, Е).

Отже, результати дослідження ефектів комплексних сполук на основі *біс*(μ -ксиларато)дигідроксодигерманатів з літієм, натрієм та калієм в умовах моделювання різних нейропатологічних синдромів свідчать, що ці сполуки мають нейротропну активність, виразність і спрямованість якої залежить як від хімічної структури сполуки, так і особливостей моделювання синдромів.

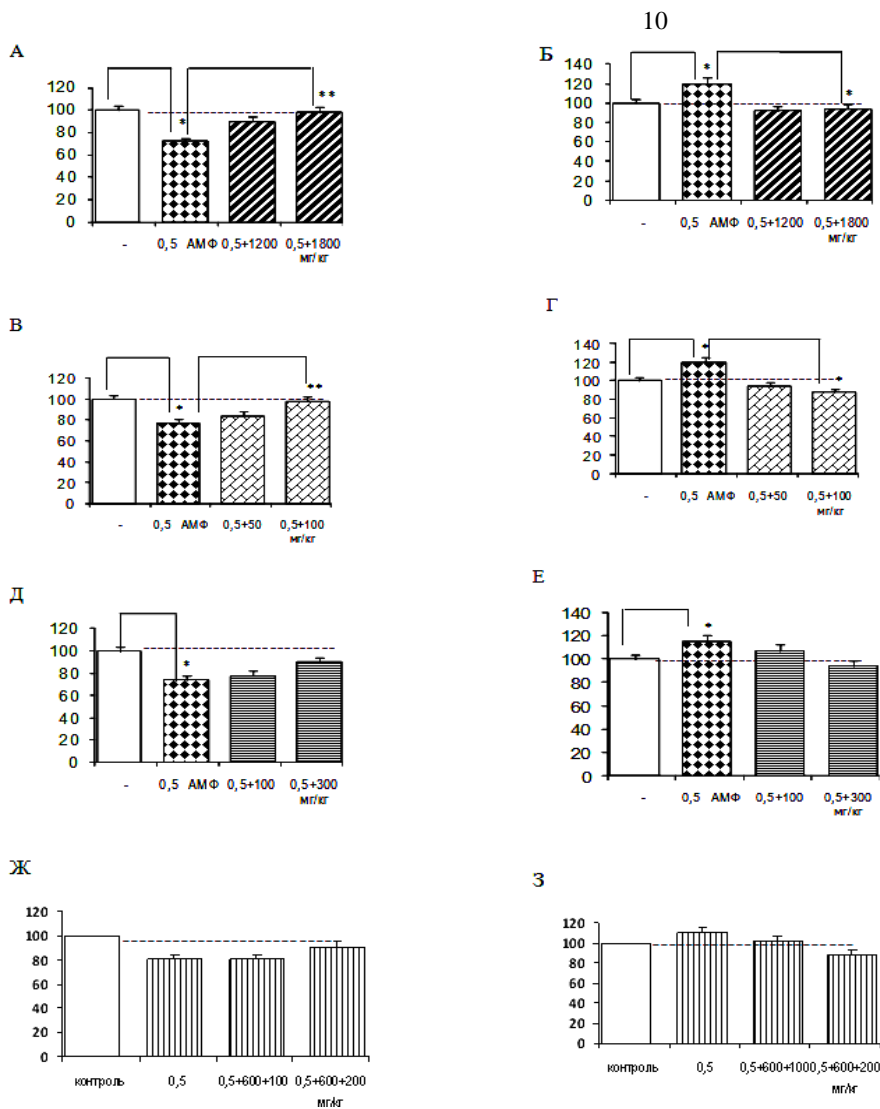


Рис.1. Вплив одноразового введення ксигерму-1, літію хлориду і вальпроату натрію на амфетамін-індуковане посилення реакції самостимуляції в шурів
 За віссю абсцис – дози (мг/кг): ■ - ксигерм-1, □ - літію хлорид, ▨ - вальпроат натрію, ▩ - ксигерм-1 + вальпроат натрію. За віссю ординат – поріг самостимуляції (А, В, Д, Ж) і максимальна частота натискань на педаль (Б, Г, Е, З) (%)

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання нейрофармакології, яке полягає у пошуку нових високоефективних та безпечних нейротропних лікарських засобів. У роботі експериментально обґрунтовано доцільність і перспективність застосування нових комплексних сполук в ряду *bis*(μ -ксиларато)дигідроксодигерманатів (IV) літію, натрію та калію як потенційних протисудомних і антипсихотичних лікарських препаратів.

1. Аналіз загального нейрофармакологічного профілю нових комплексних сполук в ряду *bis*(μ -ксиларато)дигідроксодигерманатів (IV) літію, натрію та калію (відповідно ксигерм-1, -2, -3) у широкому діапазоні доз виявив різнопланову нейротропну активність двох речовин, спрямованість і виразність якої залежить від їх структури та дози. Ксигерм-3 (1680,0 мг/кг) має виразну депрессуючу дію на центральну нервову систему. Ксигерм-1 (2100,0 мг/кг), поряд з незначним активуючим впливом на рухову активність тварин, виявляє седативний, ноотропний ефект, збільшує прояви пасивно-адаптивної поведінки.

2. За виразністю і широтою спектра протисудомної дії сполука ксигерм-3 значно перевищує відповідні ефекти інших похідних. Виразність протисудомних ефектів БАР була різною і

залежала від природи індукованої судомної активності. Ксигерм-3 мав високу дозозалежну протисудомну дію на моделях пентиленететразол-, пікротоксин-, пілокарпин-, каїнат-викликаних, а також аудіогенних і фармакорезистентних 6-Гц-викликаних судом (ED_{50} становила відповідно 370,0, 486,7, 242,0, 540,0, 178,0 і 900,0 мг/кг). Проте він практично не був ефективний проти судом, викликаних бікукуліном, стрихніном, 4-амінопірином, NMDA. Курсове введення ксигерму-3 протягом 14 днів не викликало розвиток нейротоксичних ефектів, толерантності, не змінювався судомний поріг, а припинення застосування не приводило до феномену віддачі.

3. Ксигерм-3 дозозалежно уповільнював розвиток хімічного та електростимуляційного кіндлінгу: ED_{50} складала відповідно 640,0 і 250,0 мг/кг. В умовах сформованого кіндлінгу БАР мала більш значну протисудомну дію в менших дозах 570 та 150 мг/кг відповідно, ніж за умов гострих судом, викликаних за допомогою пентиленететразолу та максимального електрошоку.

4. Дослідження впливу ксигерму-3 на активність нейронів зрізів гіпокампу в умовах дії 4-амінопіридину та низького вмісту магнію та кальцію в омиваючому зрізи розчині виявило, що його протисудомна дія певною мірою обумовлена активацією K^+ -каналів.

5. Ізоболографічний аналіз в умовах моделі 6-Гц-викликаних судом виявив потенціюючий характер взаємодії ксигерму-3 з карбамазепіном, ламотриджином та адицією протисудомних ефектів з вальпроатом натрію. На моделі МЕС ізоболографічний аналіз отриманих даних виявив просту сумачію протисудомних ефектів між ксигермом-3, вальпроатом натрію і карбамазепіном, фенобарбіталом та потенціювання дії із леветирацетамом. Індекс взаємодії в зазначених комбінаціях сполук варіював від 0,6 до 1,2, що підтверджує їх синергічний характер взаємодії.

6. Сполука, яка містить літій (ксигерм-1), викликала антипсихотичну дію в умовах моделей стереотипної поведінки та самостимуляції мозку, маючи дозозалежний ефект. За показниками інтенсивності та тривалості елементів стереотипної поведінки ксигерм-1 дозою 1200,0 мг/кг мав більш виразну антипсихотичну дію порівняно з референс-препаратами – літій хлоридом (400,0 мг/кг) і галоперидолом (0,8 мг/кг).

7. Цілеспрямовано синтезовані германійорганічні сполуки ксигерм-1, -3 переконливо демонструють виразну дозозалежну нейротропну дію і перспективність подальшого дослідження для створення на їх основі нових протиепілептичних та антипсихотичних лікарських засобів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вплив нових ксиларатних комплексів германію (IV) на прояви синдрому стереотипної поведінки у щурів / О. І. Варбанець, В. В. Годован, О. А. Кащенко, І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 4(132). – С. 15–18. *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація результатів, підготовка статті до друку.*

2. Варбанець О. І. Дослідження взаємодії нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію та протисудомних препаратів в умовах моделі 6-Гц-викликаних судом у мишей / О. І. Варбанець / Клінічна та експериментальна патологія. – Т. XI, № 3(41). – 2012. – С. 19–23. (Фізіологія нейроендокринної системи : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю від дня народження Я.Д. Кіршенבלата. Чернівці, 2012 : матеріали).

3. Протисудомна дія нового ксиларатного комплексу германію (IV) на моделях гострого судомного синдрому / О. І. Варбанець, В. В. Годован, О. А. Шандра, І. Й. Сейфулліна, О. А. Кащенко, О. Е. Марцинко // Інтегративна антропологія. – 2012. – № 2(20). – С. 33–36. *Дисертантом проведений аналіз експериментального матеріалу і оформлення роботи до друку.*

4. Варбанець О. І. Вплив нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію на хронічну судомну активність за умов кіндлінгу у мишей / О. І. Варбанець // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, № 4(40) – С. 108–113.

5. Влияние нового ксиларатного комплекса германия (IV) с литием на амфетаминовые реакции самостимуляции у крыс / Е. И. Варбанец, В. В. Годован, А. А. Шандра [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 344-349. *Дисертантом проведено*

аналіз експериментального матеріалу, оформлення статті до друку.

6. Вплив нового ксиларатного комплексу германію (IV) з літієм та його сумісного застосування з вальпроєвою кислотою та літієм хлоридом на реакції самостимуляції мозку / О. І. Варбанець, В. В. Годован, О. А. Шандра, О. А. Кащенко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № (32-II). – С.126–128. *Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз результатів і підготовка статті до друку.*

7. Пат. 103871 А Україна, МПК (2001) 6 А 61В 5/06, А 61В 17/24. Спосіб визначення терапевтичної толерантності нейромодулятора природного походження ксигерм-3 при корекції судомного синдрому в експерименті / О. І. Варбанець, В. В. Годован, О. А. Шандра, О. А. Кащенко ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № 11550 ; заявл. 08.10.2012 ; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22. – 2 с. *Дисертантом проведено експериментальні дослідження, їх аналіз та оформлення матеріалів патенту.*

8. Пат. 115491 А Україна, МПК (2001) 6 А 61В 5/06, А 61В 17/24. Спосіб виявлення терапевтичної толерантності нейромодулятора природного походження ксигерм-1 при корекції експериментального синдрому стереотипної поведінки / О. І. Варбанець, В. В. Годован, О. А. Шандра, О. А. Кащенко ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № 11549 ; заявл. 08.10.2012 ; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22. – 2 с. *Дисертантом проведено експериментальні дослідження, їх аналіз та оформлення матеріалів патенту.*

9. Варбанець О. І. Протисудомна дія нових ксиларатних комплексів германію з натрієм, калієм та літієм на моделі гострих пентиленететразолових судом / О. І. Варбанець // Філатовські читання : наук.–практ. конф. офтальмологів з міжнародною участю, 24–25 травня 2012 р. : матер. доп. – Одеса, 2012. – С. 302.

10. Вплив нових ксиларатних комплексів германію з літієм, калієм та натрієм на прояви максимального електрошокового синдрому у мишей / О. І. Варбанець, О. А. Кащенко, В. В. Годован, І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко // XI читання ім. В. В. Підвисоцького, присвячені до 155–річчя з дня народження : наук.-практ. конф., 24–25 травня 2012 р. : бюлет. – Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2012. – С. 21–22. *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація результатів дослідження, оформлення тез до друку.*

11. Варбанець О. І. Протисудомна дія нових ксиларатних комплексів германію (IV) на різних моделях судомного синдрому у мишей / О. І. Варбанець // Адаптационные стратегии живых систем : междисциплинар. науч. конф., 11–16 июня 2012 г. : тезисы докл. – Новый Свет, 2012. – С. 206.

12. Варбанець О. І. Дослідження нейротропної дії нових ксиларатних комплексів германію (IV) з літієм, натрієм та калієм / О. І. Варбанець // Клінічна фармація – 20 років в Україні : націон. фармац. конгрес України, 21-22 берез. 2013 р. : матер. доп. – Харків, 2013. – С. 37–38.

13. Varbanets O. I. Anticonvulsant effects of a new germanium (IV) xylurate complexe with potassium to acute seizure models in mice / O. I. Varbanets, V. V. Godovan, V. Y. Kresyun // 30th International Epilepsy Congress, 23-27 Jun. 2013 : final booklet – Montreal, 2013. – P. 170. *Дисертантом проведена статистична обробка отриманих результатів і оформлення тез до друку.*

АНОТАЦІЯ

Варбанець О.І. Нейротропна дія нових германійорганічних сполук (експериментальне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Одеса, 2014.

Робота присвячена встановленню нефрофармакологічного профілю нових комплексних сполук на основі біс(μ-ксиларато)дигідроксодигерманатів з літієм, натрієм та калієм (відповідно ксигерм-1, -2, -3) на інтактних тваринах, а також в умовах моделювання нейропатологічних синдромів. Вперше виявлено, що ксигерм-3 мав широкий спектр протисудомної дії в умовах гострих та хронічних моделей судом і дозволяє передбачати ефективність при генералізованих клоніко-тонічних, фармакорезистентних формах нападів, абсансної епілепсії. При його 14-денному

курсівому введенні не спостерігався розвиток нейротоксичних ефектів, толерантності. Ізоболографічний аналіз виявив синергічний характер взаємодії ксигерму-3 із класичними протиепілептичними (карбамазепіном, ламотриджіном, вальпроатом натрію та ін.). В умовах моделей стереотипної поведінки та самостимуляції мозку ксигерм-1 викликав виразну дозозалежну антипсихотичну дію. Вишевикладене обумовлює доцільність подальшого доклінічного вивчення даних сполук як перспективних антиконвульсантів та антипсихотиків.

Ключові слова: бис(μ-ксиларато)дигідроксодигерманати з літієм, натрієм та калієм, протисудомна активність, зрізи гіпокампу, стереотипна поведінка.

АННОТАЦІЯ

Варбанец Е.И. Нейротропное действие новых германийорганических соединений (экспериментальное исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Одесса, 2014.

Работа посвящена оценке нейрофармакологического профиля новых комплексных соединений на основе бис(μ-ксиларато)дигидроксодигерманатов с литием, натрием и калием (соответственно ксигерм-1, ксигерм-2 и ксигерм-3) на интактных животных, а также в условиях моделирования нейропатологических синдромов. Впервые установлено, что ксигерм-1 и -3 обладают нейротропной активностью, направленность и выраженность которой зависит от структуры и дозы веществ. Ксигерм-3 (1680,0 мг/кг) оказывает выраженное депримирующее действие на центральную нервную систему. Ксигерм-1 (2100,0 мг/кг), наряду с незначительным активирующим влиянием на двигательную активность животных, проявляет седативный, ноотропный эффекты, увеличивает проявления пассивно-адаптивного поведения. По широте спектра противосудорожного действия ксигерм-3 значительно превышает соответствующие эффекты соединений ксигерм-1 и -2. ЕД₅₀ на модели максимально-электрошоковых судорог для ксигерма-1, -2 и -3 соответственно составляют для мышей: > 1200,0; > 1000,0 и 396,0 мг/кг; для крыс: > 1400,0; > 1200,0 и 570,0 мг/кг. Защитный индекс в этих условиях для ксигерма-1, -2 и -3 соответственно составляет 3,1 для мышей и 5,1 для крыс. Ксигерм-3 оказывал достоверно выраженный дозозависимый эффект на моделях судорог, вызванных такими хемоконвульсантами, как пентеленететразол, пикротоксин, пилокарпин, каиновая кислота, а также аудиогенных и фармакорезистентных 6-Гц-вызванных судорог (ЕД₅₀ составляла соответственно 370,0, 486,7, 242,0, 540,0, 178,0 и 900,0 мг/кг). Однако он практически не был эффективен на моделях судорог, вызванных бикукуллином, стрихнином, 4-аминопирином, NMDA. При його курсовом введении в течение 14 дней не наблюдалось развитие нейротоксических эффектов, толерантності, не менялся судорожный порог; при отмене не возникало феномена отдачи. Установлено, что ксигерм-3 дозозависимо замедлял развитие химического и электростимуляционного киндлинга. ЕД₅₀ составляло при этом соответственно 640,0 и 250,0 мг/кг. В условиях сформированного киндлинга ксигерм-3 проявлял более выраженное противосудорожное действие меньшими дозами – 570,0 и 150,0 мг/кг соответственно, чем при острых судорогах, вызванных с помощью пентиленететразола и максимально-электрошоковых стимуляций. Исследование влияния ксигерма-3 на активность нейронов срезов гиппокампа в условиях действия 4-аминопиридина, а также низкого содержания магния и кальция в омывающем растворе показало, что его противосудорожное действие обусловлено активацией К⁺-каналов. Изоболографічний аналіз установил синергічний характер взаємодія ксигерма-3 с класическими противоаілептическими препаратами (карбамазепіном, ламотриджіном, вальпроатом натрія і др.). В условиях моделей стереотипного поведения и самостимуляции мозга ксигерм-1 вызывал дозозависимое антипсихотическое действие. По показателям интенсивности и продолжительности элементов стереотипного поведения данное вещество в дозе 1200 мг/кг оказывало наиболее выраженный антипсихотический эффект по сравнению с референс-препаратами - лития хлоридом (400,0 мг/кг) и галоперидолом (0,8 мг/кг). Таким образом, ксиларатные соединения германия демонстрируют нейротропную активность, выраженность и

направленность которой зависит как от химической структуры, так и особенностей моделирования синдромов. При этом ксигерм-1 оказывает наиболее значительное влияние на поведение, в частности на подкрепляющие системы мозга, подобное действию лития хлорида и отличающееся от действия вальпроата натрия. Ксигерм-3 проявляет противосудорожное действие как на моделях острого, так и хронического судорожного синдрома, не вызывая развитие толерантности и проявлений токсического действия при курсовом введении, что обуславливает целесообразность их дальнейшего углубленного изучения как перспективных антиконвульсантов.

Ключевые слова: бис(μ -ксиларато)дигидроксодигерманаты с литием, натрием и калием, противосудорожная активность, срезы гиппокампа, стереотипное поведение.

SUMMARY

Varbanets O.I. Neurotropic action of germanium organic compounds (experimental study). – A manuscript.

Thesis for a scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.03.05 – pharmacology. - Odessa National Medical University Ministry of Health Care of Ukraine. – Odesa, 2014.

The pharmacological profile of the new complex biologically active compounds on the base of bis(μ -xyllarate)dihydroxidigermanates with lithium, sodium and potassium (correspondently xygerm-1, -2 and -3) influences on intact animals behaviour as well as in neuropathological syndromes modeling were tested in the present work. Xygerm-3 revealed the most expressed anticonvulsive activity in conditions of both acute and chronic seizure activity and to predict efficacy in generalized clonic-tonic, drug-resistant attacks and absence epilepsy forms. It has been shown that course administration of xygerm-3 for 14 days was not observed neurotoxic effects and development of tolerance. Isobolographic analysis of xygerm-3 revealed its selective potentiation of classic antiepileptic drugs (carbamazepine, lamotrigine, sodium valproate et al.). Under the conditions of stereotyped patterns of behavior and brain self-stimulation xygerm-1 caused a marked dose-dependent antipsychotic effect. This determines the feasibility of further pre-clinical studies of these compounds as anticonvulsants and antipsychotics drugs.

Key words: bis(μ -xyllarate)dihydroxidigermanates, antyseizure activity, hippocampal slices, stereotypical syndrome.