Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# На правах рукопису

ВОЛОШЕНКОВ

Дмитро Борисович

УДК 615.217.34:547.419.5:577.164.16

НЕЙРОТРОПНІ ЕФЕКТИ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ, НІКОТИНАМІДОМ І МАГНІЄМ (МІГУ-4,5,6).

14.03.05 – фармакологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Кресюн Валентин Йосипович,

доктор медичних наук, професор

з.д.н.т. України, чл.-кор. АМН України

Науковий консультант:

Шандра Олексій Антонович,

доктор медичних наук,

професор, з.д.н.т. України

Одеса 2008

### ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів…………5

ВСТУП...……………………………………………………….………………….....6

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ...……………………………………….......….11

1.1. Сучасний стан і перспективи фармакотерапії епілепсії.................11

1.2. Основні підходи до розробки нових протиепілептичних лікарських засобів..……………………………….……….……......13

1.3. Деякі небажані ефекти протисудомної терапії...………….............23

1.4. Перспективи препаратів, створених на основі природних метаболітів...………………………………………………………...24

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……….......……………...34

2.1. Препарати і реактиви, використані в роботі.…………………...…34

2.2. Підготовка тварин до експерименту.……………………………...35

2.3. Вивчення впливу нових БАР на поведінкові реакції інтактних

тварин………………………………………………………………..36

2.3.1. Вивчення впливу БАР на рухову активність...……….........36

2.3.2. Вивчення впливу БАР на реакцію активного уникнення....37

2.3.3. Фармакологічний аналіз ефектів сумісного введення

синтезованих БАР і загальноприйнятих збудливих і

депримуючих засобів...……….……………………………..38

2.4. Моделі судомної активності...………………….………………......38

2.4.1. Максимально електрошокові судоми.....…………………...39

2.4.2. Пентилентетразоловий тест...…………………………..…...39

2.4.3. Судоми, викликані за допомогою пікротоксину, бікукуліну,

стрихніну і NMDA.........…………………................……......40

2.4.4. Модель 6-Гц- викликаних судом…...…………………........40

2.4.5. Модель осередків епілептиформної активності...……........41

2.4.6. Модель пентилентетразолового кіндлінгу...……...……......41

2.4.7. Модель електростимуляційного кіндлінгу...…………....…42

2.4.8. Модель аудіогенних судом......…..………...…………….….42

2.4.9. Приготування зрізів гіпокампу і реєстрація їхньої

електричної активності ...……………………………………..... 43

2.5. Дослідження взаємодії нових БАР і протиепілептичних

препаратів ………………………………………………………...45

2.6. Моделі паркінсонічного синдрому .....……………………..........48

2.7. Статистичні методи обробки експериментальних даних ...........50

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАГАЛЬНОЇ нейротропноЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ БАР ……...…………................52

3.1. Дослідження ефектів МІГУ-4, 5, 6 на загальну рухову активність …………………………………………………………. 52

3.2. Вплив БАР на поведінку тварин у тесті «відкрите поле».….........53

3.3. Вплив МІГУ-4, 5, 6 на м'язовий тонус тварин …...........................58

3.4. Вплив нових БАР на рухову активність, викликану введенням фенаміну в тесті «відкрите поле»...….............................................58

3.5. Вплив нових БАР на виразність тіопенталового сну.…….............64

* 1. . Вплив МІГУ-4, 5, 6 на реакцію активного уникнення…………...68

РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ СИНТЕЗОВАНИХ БАР НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ НЕЙРОПАТОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ ...……………………………73

4.1. Ефективність нових БАР на різних моделях судомної активності …………………………………………………………..73

4.1.1. Вплив МІГУ-4, 5, 6 на максимальні електрошокові судоми………………………………………………………..73

4.1.2. Вплив нових БАР на хімічно викликану судомну активність у тварин ………………………………………....75

4.1.3. Вплив МІГУ-4, 5, 6 на аудіогенні судоми ............................77

4.1.4. Вплив нових БАР і протиепілептичних препаратів на 6-Гц-викликані судоми і координацію рухів у тесті обертового стрижня у мишей ...….……................................79

4.1.5. Вплив нових БАР на одиночні осередки епілептичної активності та їхні комплекси в корі головного мозку щурів...………………………………………………………..80

4.1.6. Вплив субхронічного введення МІГУ-5 на виразність протисудомних ефектів у мишей...……………………..…..83

4.2. Ефекти МІГУ-4, 5, 6 і протиепілептичних препаратів на судомну активність в умовах моделі корнеального кіндлінгу у щурів.......84

4.3. Вплив нових БАР і протиепілептичних препаратів на судомну активність при пентилентетразоловому кіндлінгу у мишей...…..87

4.4. Вплив МІГУ-5 і протиепілептичних препаратів на різні форми епілептиформної активності, викликаної в зрізах гіпокампу.......90

4.4.1. Ефекти МІГУ-5 на епілептиформну активність у зрізах гіпокампу кіндлінгових тварин...………...……………........90

4.4.2. Вплив МІГУ-5 на епілептиформну активність у зрізах гіпокампу, обумовлену низькою концентрацією кальцію..91

4.4.3. Вплив МІГУ-5 на епілептиформну активність гіпокампальних зрізів, викликану низькою концентрацією магнію…………….………………………...94

4.5. Дослідження взаємодії МІГУ-5 із загальноприйнятими і новими протиепілептичними препаратами...…………......……………......97

4.6. Дослідження ефектів нових БАР на моделях паркінсонічного синдрому...........................................................................................101

4.6.1. Вплив МІГУ-4, 5, 6 на оксотреморин-викликаний тремор і салівацію в мишей..…………………………………….......101

4.6.2. Вплив МІГУ-4, 5, 6 на резерпін-викликану м'язову ригідність у щурів..…………...…………………………....104

4.6.3. Вплив МІГУ-6 на паркінсонічний синдром, викликаний введенням у хвостаті ядра щурів каїнової кислоти...…....105

4.6.4. Вплив МІГУ-6 на паркінсонічний синдром, викликаний введенням у чорну речовину 6-гідроксидофаміну ……...113

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ досліджень..119

ВИСНОВКИ...…………………………………………………………………….133

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ...……………………......………..........136

### ПЕРЕЛІК умовних ПОЗНАЧЕНЬ, символів, одиниць,

### СКОРОЧЕНЬ і термінів

6-ГДА – 6-гідроксидофамін

NMDA – N-метил-D-аспартат

БАР – біологічно активна речовина

БДЗ – бензодіазепіни

БКК – бікукулін

ВК – вальпроєва кислота

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров`я

ВП – викликані потенціали

ВСР – викликаний судомний розряд

ГАМК – гамма-аміно-масляна кислота

ГДК – глутаматдекарбоксилаза

ГЕБ – гемато-енцефалічний бар`єр

ЕД – середньоефективна доза

ЕпА – епілептична активність

ЕС – електростимуляція

ЕШ – електрошокові стимули

ЗІ – захисний індекс

КБЗ – карбамазепін

ЛЗ – лікарський засіб

МЕС – максимальні електрошокові судоми

ПЕП – протиепілептичні препарати

ПКТ – пікротоксин

ПЛФ – перидоксальфосфат

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПТЗ – пентилентетразол

СД – смертельна доза

УР – умовний рефлекс

УС – умовний стимул

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

**Актуальність теми.** До найпоширеніших захворювань центральної нервової системи (ЦНС), що характеризуються хронічним, нерідко прогресуючим перебігом, належить епілепсія, а також нейродегенеративні захворювання (паркінсонізм, хвороба Альцгеймера). Незважаючи на значні досягнення останніх років у фармакотерапії багатьох захворювань ЦНС, істотного прогресу в лікуванні епілепсії і паркінсонізму досягти не вдалося. У 20-30 % пацієнтів епілептичні напади не піддаються терапії існуючими протиепілептичними препаратами [1, 2] і у більше третини пацієнтів відзначаються їх виражені небажані ефекти [3-5]. Недостатня ефективність сучасної фармакотерапії епілепсії обумовлена як гетерогенними, досить складними механізмами виникнення і розвитку захворювання, так і не повністю з'ясованими механізмами дії протиепілептичних препаратів.

Одним з підходів у створенні нейротропних препаратів, у тому числі протиепілептичних, є використання похідних природних метаболітів організму людини, наприклад, таких, як похідні медіаторних амінокислот, циклічних нуклеотидів, вітамінів та інших біологічних субстанцій, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і біологічні мембрани, і, одночасно, самі по собі, мають нейротропні властивості [6-12]. Це обумовлює їхнє клінічне застосування для корекції різних розладів ЦНС судинного, травматичного, інфекційного походження [13-18].

Прикладом нового протиепілептичного препарату, створеного на основі природних метаболітів, є лакозамід – оптичний антипод амінокислоти L-серину [19, 20], який проявляє виражені протисудомні ефекти на різних моделях епілептичного синдрому [21, 22], а також анальгетичну дію [23]. На сьогоднішній день синтезовані нові комплексні сполуки оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-4), нікотинамідом (МІГУ-5) і магнієм (МІГУ-6) [24, 25]. Дослідження їхньої фармакокінетики показало, що вони добре з судинної системи проникають через ГЕБ [24] і, як передбачається, можуть мати виражені психотропні ефекти, однак їх фармакологічну активність у цьому напрямку досліджено недостатньо. Таким чином, ця робота присвячена дослідженню нейротропних ефектів нових біологічно активних речовин (БАР) – МІГУ-4, 5, 6.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної і клінічної фармакології Одеського державного медичного університету (ОДМУ), затвердженої МОЗ України «Комплексне експериментальне визначення фармакологічної активності нових похідних германійвмісних сполук з біолігандами» (№ держреєстрації 0105U008878), яка виконується спільно з вченими Одеського національ­ного університету (ОНУ) ім. І. І. Мечникова МОН України й Опольського університету (Поль­ща). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета і задачі дослідження.** *Метою* роботи є скринінг і порівняльна оцінка нейротропних ефектів нових координаційних сполук германію на основі оксіетилідендифосфонатогерманатів з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм (відповідно МІГУ-4, 5, 6).

*Задачі* *дослідження****:***

1. Визначити вплив МІГУ-4, 5, 6 на спонтанну рухову активність і поведінку інтактних тварин, а також з'ясувати загальну нейротропну спрямованість дії зазначених сполук.
2. З’ясувати впливи синтезованих БАР на м'язовий тонус і координацію рухів інтактних тварин.
3. Дослідити ефекти МІГУ-4, 5, 6 на процеси навчання і пам'яті.
4. Вивчити фармакологічні ефекти, що розвиваються при одноразовому введенні МІГУ-4, 5, 6 в умовах моделювання різних форм судомного синдрому in vivo і in vitro.
5. З’ясувати характерні риси протисудомних ефектів найбільш активної досліджуваної речовини в умовах її курсового введення.
6. Провести ізоболографічний аналіз взаємодії найбільш активної досліджуваної протисудомної сполуки і стандартних протиепілептичних препаратів.
7. Визначити вплив МІГУ-4, 5, 6 на поведінку, м'язовий тонус і деякі вегетативні реакції тварин в умовах розвитку різних моделей паркінсонічного синдрому.

*Об'єкт дослідження* – пошук та створення нових вітчизняних протисудомних лікарських засобів.

*Предмет дослідження* – еспериментальний аналіз нейротропних ефектів похідних оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм (МІГУ-4, 5, 6).

*Методи дослідження* – нейрофармакологічні, електрофізіологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено дослідження особливостей впливу нових БАР в ряду оксіетилідендифосфонатогерманатів з різними біолігандами на поведінкову активність і електрофізіологічні показники у інтактних тварин, а також в умовах моделювання нейропатологічних синдромів.

Вперше виявлено, що МІГУ-4 і 5 знижують рухову активність, послаблюють м'язовий тонус і мають протисудомну дію. Найвираженішу протисудомну дію на моделях як гострої, так і хронічної судомної активності, мав МІГУ-5 - похідне нікотинаміду. Дослідження впливу МІГУ-5 на активність нейронів зрізів гіпокампу виявило, що його протисудомна дія обумовлена потенціюванням механізмів як прямого, так і зворотного гальмування в системі колатералей Шафера. Ізоболографічний аналіз взаємодії МІГУ-5 і стандартних протиепілептичних препаратів показав вибіркове потенціювання МІГУ-5 протисудомних ефектів вальпроату натрію, карбамазепіну, дифенілгідантоїну, топірамату, габапентину, ламотриджину і левітирацетаму.

Вперше показано, що сполука МІГУ-6 зменшує м'язову ригідність і поведінкові прояви паркінсонізму на різних експериментальних моделях паркінсонічного синдрому. Виявлено, що досліджувані нові сполуки, залежно від хімічної структури, здатні одночасно проявляти транквілізуючі, адаптивні, протисудомні та інші психотропні ефекти.

**Практична значимість роботи**.Отримані дані про протисудомні і протипаркінсонічні ефекти нових БАР – МІГУ-5 і МІГУ-6 розширюють і поглиблюють існуючі відомості про нейрофармакологічні властивості сполук германію з біолігандами і можуть слугувати базою для створення на їхній основі нових ефективних протиепілептичних і протипаркінсонічних засобів. Вперше виявлені закономірності залежності «доза – протисудомний ефект», а також мінімально ефективні дози досліджуваних сполук, що необхідно враховувати при розробці лікарських препаратів на їхній основі. Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрах: загальної та клінічної фармакології, нормальної фізіології, загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету, фармакології Луганського державного медичного університету, фармакології Дніпропетровської державної медичної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Здобувач самостійно вивчив і узагальнив сучасний стан проблеми за даними інформаційних джерел, сформулював мету і завдання дослідження, здійснив планування. Самостійно освоїв методи експериментальних досліджень і виконав запланований обсяг експериментів. Зробив узагальнення і провів аналіз отриманих результатів, опублікував і апробував основні дані, написав і оформив дисертаційну роботу. У розробці концепції досліджень і обговоренні отриманих результатів активну участь брали співавтори опублікованих робіт, яким автор висловлює глибоку повагу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були повідомлені на IV Національному конгресі геронтологів України (Київ, 2005); 26-му міжнародному протиепілептичному конгресі (Париж, 2005); II міжнародній науковій конференції «Гомеостаз: физиология, патология, фармакология и клиника» (Одеса, 2005); 4-му міжнародному конгресі «The Improvement of the Quality of life on Dementia, Epilepsy, MS and Peripheral Neuropathies» (Одеса, 2006); 7-му Європейському конгресі епілептологів (Гельсінкі, 2006); III Всеукраїнській науковій конференції, присвяченій 70-річчю від дня народження Г.М. Чайченка «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (Київ, 2006); III національному з'їзді фармакологів України «Фармакологія 2006 - крок у майбутнє» (Одеса, 2006); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Вчені майбутнього» (Одеса, 2006); VI читаннях ім. В.В. Підвисоцького, присвячених 150-річчю з дня народження (Одеса, 2007); XI міжнародній конференції Української протиепілептичної Ліги (Київ, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з яких 4 статті в профільних наукових журналах, атестованих ВАК України, та 12 тез у міжнародних та вітчизняних виданнях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 157 сторінках комп’ютерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків і списку використаної літератури. Робота ілюстрована 27 таблицями і 22 рисунками. Бібліографічний покажчик включає 224 джерела, з них 62 – кирилицею.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуальної проблеми фармакології та медицини, яке полягає у пошуку нових потенційних високоефективних і безпечних протисудомних лікарських засобів. У роботі експериментально встановлено, що координаційні сполуки оксіетилідендифосфонатогерманатів з різними біолігандами мають виразну нейрофармакологічну активність, яка полягає в зміні поведінкових і електрофізіологічних реакцій тварин в умовах експериментальних моделей епілепсії та паркінсонізму, реактивності нейронів кори головного мозку і зрізів гіпокампу, що обумовлює доцільність їх подальшого поглибленого вивчення як перспективних антиконвульсантів.

1. Серед досліджених координаційних сполук оксіетилідендифосфонатогерманатів з різними біолігандами (МІГУ-4, 5, 6) виявлено біологічно активні речовини, які мають широкий нейротропний спектр, що включає анксіолітичну, седативну, протисудомну, адаптогенну активність.
2. За виразністю і широтою спектра протисудомної дії сполука МІГУ-5 значно перевищує відповідні ефекти сполук МІГУ-4 і 6. Середньоефективні протисудомні дози (ЕД50) на моделі максимальних електрошокових судом для МІГУ-4, 5 і 6 відповідно складають: для мишей > 300,0 мг/кг, 92,0 мг/кг і 164,0 мг/кг; для щурів > 300,0 мг/кг, 78,0 мг/кг і 191,0 мг/кг; на моделі пентилентетразол-викликаних судом – для мишей: > 200,0 мг/кг, 64,9 мг/кг, 182,0 мг/кг. Захисний індекс (ТД50/ЕД50) для МІГУ-5 складає 1,7, що відповідає такому для вальпроєвої кислоти.
3. Встановлено, що сполука МІГУ-5 має дозозалежні протисудомні ефекти на моделях осередків епілептичної активності та їхніх комплексів, а також на моделях аудіогенних і 6-Гц-викликаних судом. Разом з тим, МІГУ-5 є не ефективний на моделях судом, викликаних пікротоксином, бікукуліном і стрихніном.
4. Курсове, протягом 14-ти днів, введення МІГУ-5 у дозі 45,0 мг/кг не змінює судомний поріг і не викликає розвитку толерантності, а припинення введення МІГУ-5 не обумовлює виникнення синдрому віддачі. Щоденне введення МІГУ-5, перед тестуючою епілептогенною стимуляцією, затримує розвиток хімічного і електростимуляційного кіндлінгу, але має незначну протисудомну дію в умовах сформованого кіндлінгу.
5. Зниження, під впливом сполуки МІГУ-5, амплітуди популяційного спайка, який відображає моносинаптичну активацію пірамідних нейронів поля СА1 гіпокампальних зрізів, а також додаткових популяційних спайків, обумовлених полісинаптичною активацією нейронів, дає можливість припустити, що МІГУ-5 потенціює як пряме, так і зворотне гальмування в системі колатералей Шафера.
6. Ізоболографічний аналіз взаємодії сполуки МІГУ-5 із загальноприйнятими і новими протиепілептичними препаратами показав, що комбінації МІГУ-5 з фенітоїном, карбамазепіном і ламотриджином приводять до розвитку синергізму їх протисудомної дії, а в умовах сумісного застосування МІГУ-5 і вальпроєвої кислоти, топірамату і габапентину відзначається просте підсумовування їх протисудомних ефектів. У жодній комбінації МІГУ-5 з протиепілептичними препаратами не відзначалося взаємодії за антагоністичним типом, а також посилення нейротоксичного ефекту препаратів у тесті «обертового стрижня».
7. Показано, що досліджувані сполуки, при їхньому системному введенні, також мають протипаркінсонічну дію, виразність якої залежить від способу моделювання паркінсонічного синдрому. Так, на моделі оксотреморин-викликаного тремору найбільш виразну дію має МІГУ-4, а на моделі резерпін-викликаної м'язової ригідності – МІГУ-6. Останній також має протипаркінсонічну дію на моделі каїнат-викликаного паркінсонічного синдрому, однак був менш ефективний на моделі 6-ГДА-викликаного синдрому.
8. Результати комплексного дослідження ефектів нових похідних оксіетилидендифосфонатогерманатів з біолігандами на інтактних тваринах, а також в умовах моделювання різних нейропатологічних синдромів, переконливо показують перспективність їхнього подальшого дослідження в експериментальній фармакології для створення відповідних нейротропних лікарських засобів.

список ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Loscher W., Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs // Epilepsy Res. -2002. - Vol.50, №1-2. - P.3-16.
2. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // N Engl J Med. -2000. -Vol.342, №5. - P.314-319 .
3. Sabers A., Gram L. Drug treatment of epilepsy in the 1990s: Achievements and new developments // Drugs.- 2003.- V.52.- P. 483-493.
4. The efficacy and safety of new antiepileptic drugs // F.Pisani, E. Perucca, G.Avanzini, A.Richens.- New antiepileptic drugs. Elsevier, Amsterdam, 2000.- P.89-96.
5. Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: Advantages and disadvantages // Br. J.Clin. Pharmacol.-1996.- № 42.- P. 531-543.
6. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720с.
7. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психофармакотерапия невротичесчких расстройств. – М.: Медицина, 1987.-287с.
8. Топузян В.О., Несунц Н. С.. [Реакции 4,5-дигидро-5-оксо-1,3-оксазолов с кислородсодержащими нуклеофилами](http://www.uspkhim.ru/php/paper_rus.phtml?journal_id=rc&paper_id=5&year_id=1993&volume=62&issue_id=1&fpage=55&lpage=69) // Успехи химии.-1993.-№ 4.- С.973-976.
9. Ковалев Г.В. Ноотропные средства.- Волгоград, 1990.- 368 с.
10. Бурчинский С.Г., Дупленко Ю.К. Анализ современного состояния и перспектив развития геронтологических исследований (по результатам международой экспертизы) // Пробл. старения и долголетия.- 1994.- Т. 4.- С. 275-283.
11. Бурчинский С.Г. Старіння мозку та вікова патологія: від фармакології — до фармакотерапії // Вісник фармакол. фарм. - 2002. - № 1. - С. 12-17.
12. Бурчинский С.Г. Анксиолитики нового поколения — новые возможности лечения тревожных состояний в общемедицинской практике // Проблемы старения и долголетия.- 2006.- Т.15, №4.- С.125-129.
13. Комисаров И.В., Лещинская Э.Я. Глицин: новые аспекты нейрофармакологии.// Архив клин. и эксперим. медицины.- 1997. - Т. 6, № 2. - С. 134-137.
14. Западнюк В.Г. Протисудомні препарати.- Київ: Здоров’я, 1965. -305с.
15. Бурчиинский С.Г. Современные подходы к фармакотерапии негативной симптоматики в рамках депрессивных расстройств // НейроNews.-2007.- № 4.- C.36-42
16. Shandra A.A., Kryzhanovsky G.N. Investigation of the relationships between multiple epileptic foci // Epilepsia.-2005.-Vol.46, Suppl.6. - P. 367-368.
17. Рабонтикова Л.В. Исследование сравнительной биологической активности окислов металлов на уровне пороговых доз при однократном введении // Гигиена и профессиональные заболевания.- 1971.- № 8.- С.33-36
18. Лукевиц Э.Я., Германе С.К. Нейротропная активность германий органических производных адаманта и азотсодержащих гетероциклов // Химико-фармацевтический журнал. -1987.- №9. - C. 1070-1074.
19. Bialer M. New antiepileptic drugs currently in clinical trials. Is there a strategy in their development? // Epilepsia.- 2001.-V 42.- P.831-836.
20. Lacosamide: a review of preclinical properties // J.Freitag, C.Heers, N. Krebsfänger et al.- [Epilepsia.- 2007- V. 48, Issue 7.- P. 1308-1317.](http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x)
21. Kupferberg H. Animal Models Used in the Screening of Antiepileptic Drugs // Epilepsia. –2001. –Vol. 42, Suppl. 4. – P. 7-12.
22. McBain C. J. Hippocampal inhibitory neurone activity in the elevated potassium model of epilepsy // Journal of Neurophysiology.- 2004 – V. 72. – P. 2653 - 2863.
23. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy //  T. Stöhr, H. Kupferberg, J. Stables, D. et al.- Epilepsy Research.- 2001.- V. 74, Issue 2-3. - P. 147-154.
24. Чадова Л.В., Сейфулліна І.Й., Ткаченко В.М. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протиішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності // Одеський медичний журнал. - 2005.- № 6.- C.12-15.
25. Кресюн В.Й., Шемонаєва К.Ф., Відавська А.Г.. Гепатозащитные свойства новых биологически активных веществ – МИГУ-4 и МИГУ-5 // Интегртивная антропология. – 2006 .- № 2. – C. 16-19.
26. Löscher W. Animal models of epilepsy for treatment of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status models of temporal lobe epilepsy // Epilepsy Res. – 2002.–V.50- P.105-123.
27. Sabers A., Gram L. Drug treatment of epilepsy in the 1990s: Achievements and new developments // Drugs.-1996.- V.52.- P. 483-493.
28. Valproate. New milestones // M.J. Broodie., E.H. Reynolds, T.R. Browdie et al.- Epilepsy Res.- 1996.-V.19.- P.7-38.
29. Macdonald R.L., Kelly K.M. Antiepileptic drugs mechanisms of action // Epilepsia. -1999.- V. 40.- P.1471–1483.
30. Epilepsy-induced decrease of L-type Ca2+ channel activity and coordinate regulation of subunit mRNA in single neurons of rat hippocampal 'zipper' slices // E.M.Blalock, K.C. Chen, T.C. Vanaman et al.- Epilepsy Res. -2001. -Vol.43, №3. - P.211-226.
31. Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation // M. Inghilleri, A. Conte, V. Frasca et al.- [Experimental Brain Research](http://www.springerlink.com/content/100473/?p=92b931b400b64323a2bce8630d780dd6&pi=0). – 2004.- V.154.- №.4.- P.488 – 493.
32. Mody I., McDonald R.L. NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca2+ release // Trends Pharmacol Sci. -1995. -Vol.16, №10.-P.356-359.
33. Macdonald R.L., **Greenfield L.J.**: Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. // Curr Opin Neurol.- 1997.-V.10, № 2. - P.121-128.
34. Semyanov A., Godukhin O. Kindling-like state in rat hippocampal CA1 slices induced by the repeated short-term extracellular K+ increases: the role of L-type Ca(2+)-channels // Neurosci Lett. -1997. -Vol.223, №3.- P.177-80.
35. Porter R.J., Pogawsky M.A. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds // Pharmacol.Rev.-1990.-V.42.- P.223-286.
36. Löscher W., Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: Is ratonal drug design superior to random screening and structural variation?// Epilepsy Res.-1994.- V.17.- P. 95-134.
37. White H.S. Clinical significance of animal seizure models and maechanism of action studies of potential antiepileptic drugs // Epilepsia.-1997.- V.38.- P. 9-17.
38. Löscher W., Wauquier A. Use of animal models in developing guiding principles for polypharmacy in epilepsy // Epilepsy Res. (Suppl.).-1996.- P.61-65.
39. Deckers C.L., Czuczwar S.J., Hekster Y.A. Strategies for the development of drugs for pharmacoresistant epilepsies // Epilepsia.- 2000.- V.38.- P.408 - 414.
40. Löscher W., Ebert U. Basic mechanisms of seizure propagation: Targets for rational drug design and rational polypharmacy // Epylepsy Res.-1996.-Vol. 11 (Suppl.).- P. 17- 44.
41. Löscher W., Schmidt D.Which animal models shoud be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations // Epilepsy Res.- 1988.- V.2.- P.145-181.
42. McNamara J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy // J.Neurosci.-1994.- V.14- P.3413-3425.
43. Upton N. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: Rational design and serendipitous findings // Trends Pharmacol.Sci.-1994.-V.15.- P.456-463
44. Dichter M.A., Ayala G.F. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report // Science. -1994. -Vol.237, № 4811. - P.157-164.
45. Taylor C.P. How do seizures begin? Clues from hippocampal slices [news] // Trends Neurosci. -1988. - Vol.11, №9 . - P.375 - 378.
46. Leppik I.E. Rational Polypharmacy // Epilepsy Research.- 1996.- Suppl 11.- P. 17–43.
47. Alterations of hippocampal GAbaergic system contribute to development of spontaneous recurrent seizures in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy // Andre V., Marescaux C., Nehlig A., Fritschy J.M.- Hippocampus. -2001. - Vol.11, № 4. - P.452-468.
48. Grant, S.M., Heel, R.C. Vigabatrin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control // Drugs. -1991.- V. 41.- P. 889-892.
49. Hosford D.A., Wang Y. Utility of the lethargic (Ih/Ih) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin and topiramate against human absence seizures // Epilepsia.- 1997.- V.38.- P. 408-414.
50. Bernard C., Wheal H.V. Plasticity of AMPA and NMDA receptor-mediated epileptiform activity in a chronic model of temporal lobe epilepsy // Epilepsy Res. -1995. -Vol.21, №2. -P.95-107.
51. Rice A.C., De Lorenzo R.J. NMDA receptor activation during status epilepticus is required for the development of epilepsy // Brain Res. -1998. -Vol.782, №1-2. - P.240-237.
52. Bernardo L.S. Recruitment of inhibition by enhanced activation of synaptic NMDA responses in the rat cerebral cortex // Brain Res. -1993. -Vol.627, №2. - P.314-324.
53. Sato K., Morimoto K., Okamoto M. Anticonvulsant action of a non-competitive antagonist of NMDA receptors (MK-801) in the kindling model of epilepsy // Brain Res. -1988. - Vol.463, №1. - P.12-20.
54. Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H., Levy R.H., Loiseau P., Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the //Third Eilat Conference. Epilepsy Res.-2006.- V.15.- P.115-145.
55. Löscher W., Czuczwar S.J. Studies on the involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the anticonvulsant effect of dopamine agonists in various rodent models of epilepsy // Eur J Pharmacol. -1986. -Vol.128, №1-2. -P.55-65.
56. Löscher W. Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain // Neurochem Res. -1993. -Vol.18, №4. -P.485-502.
57. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Role of antiseizure prophylaxis following head injury J Neurotrauma. -2000. -Vol.17, №6-7. - P.549-53.
58. Temkin N.R. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials // Epilepsia. -2001. -Vol.42, №4. - P.515-524.
59. Shinnar S., Berg A.T. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of "chronic" epilepsy? // Epilepsia. -1996. -Vol.37, №8. -P.701-708.
60. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. - Одесса: Астропринт, 1999. - 191с.
61. Shandra A.A., Godlevsky L.S. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of two forms of epilepsy // Kindling 6.- Springer,- 2005.- P.107-118.
62. Gower A.J. Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy // Epilepsy Res.- 1995.- V.22, № 3.- P. 207-213.
63. Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? // Epilepsia.- 2001.- V.42, Suppl. 4.- P. 13-18.
64. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Семенюк Н.Д. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах // Бюл. эксперим. биол. и медицины.– 1985.- Т.5, № 4.- C.20-22.
65. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // Exp. Neurol. - 1969. -Vol.25, №3. - P.295-330.
66. Turski W.A., Cavalheiro E.A., Coimbra C. Only certain antiepileptic drugs prevent seizures induced by pilocarpine // Brain Res. -1987. -Vol.434, №3. -P.281-305.
67. Loscher W., Horstermann D., Honack D. Transmitter amino acid levels in rat brain regions after amygdala- kindling or chronic electrode implantation without kindling: evidence for a pro-kindling effect of prolonged electrode implantation // Neurochem. Res. -1993. -Vol.18, №7. - P.775-771.
68. Ebert U., Loscher W. Characterization of phenytoin-resistant kindled rats, a new model of drug-resistant partial epilepsy: influence of genetic factors // Epilepsy Res.-1999.-Vol.33, №2-3.- P.217-226.
69. Niespodziany I., Klitgaard H., Margineanu D.G. Chronic electrode implantation entails epileptiform field potentials in rat hippocampal slices, similarly to amygdala kindling // Epilepsy Res. -1999.-Vol.36, №1.-P.69-74.
70. Birnstiel S., Wülfert E., Beck S.G. Levetiracetam (ucb LO59) affects in vitro models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission // Archives of Pharmacology.-1997.- P.611-618
71. Margineanu D.G., Klitgaard E.. **Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca2+ transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons //** Neuroreport.- 2003.- Vol.14, № 3.- P.471- 475.
72. Poulain P., Margineanu D.G., Levetiracetam opposes the action of GABA antagonists in hypothalamic neurons // Neuropharmacology.- 2002.- Vol. 42.- P. 346 – 352.
73. Enggaard T., Klitgaard N., Sindrup S.. Specific effect of levetiracetam in experimental human pain models // European Journal of Pain.-1996.- Vol. 10, Issue 3.- P. 193-198.
74. Zona C, Niespodziany I, Marchetti C Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na+ and T-type Ca2+currents // Seizure.- 2001.- Vol.10.- P. 279-86.
75. Cai Ji-qun, Ishihara K., Nagayama T. Long-lasting Antiepileptic Effects of Levetiracetam against Epileptic Seizures in the Spontaneously Epileptic Rat (SER) // Epilepsia. -2005.- Vol.46, № 9.- P.1362 –1370.
76. Madeja M., Musshoff U., Speckmann E.J. Diversity of potassium channels contributing to differences in brain area-specific seizure susceptibility: sensitivity of different potassium channels to the epileptogenic agent pentylenetetrazol // Eur. J. Neurosci. -1997. -Vol.9, №2. -P.390-395.
77. Rigo J., Hans G, Nguyen L. The anti-epilectic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated current // Br. J. Pharmacol.- 2002.- Vol. 136.- P. 659-672.
78. Sutula T, Lauersdorf S, Lynch M. Effects of Levetiracetam in Lipid Peroxidation Level, Nitrite–Nitrate Formation and Antioxidant Enzymatic Activity in Mice Brain After Pilocarpine-Induced Seizures // J. Neurosc. -1995. -Vol.15.- P.8295 – 8301.
79. Lees G.J. Pharmacology of AMPA/Kainate Receptor Ligands and Their Therapeutic Potential in Neurological and Psychiatric Disorders // Drugs.-1996.-Vol. 5.- P. 51–74.
80. Rundfeldt C. The new anticonvulsant retigabine (D-23129) acts as an opener of K+ channels in neuronal cells // Eur J Clin Pharmacol.-1997.-Vol. 336.-P.243-249.
81. D-23129: a new anticonvulsant with a broad spectrum activity in animal models of epileptic seizures // Rostock A., Tober C., Rundfeldt C. Et al.- Epilepsy Res.- 1996.-Vol.23.- P.211- 223.
82. Deckers C.L., Cruczwar S.J., Hekster Y.A. Monotherapy versus polytherapy in epilepsy : experimental and clinical studies // Epilepsy Res.-2000.- P.288-299.
83. Leppik I.E., Cruczwar S.J. Rational Polypharmacy // Epilepsy Research.- 1999.- Suppl 4.- P. 22 – 54.
84. Pellock J.M., Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy // Epilepsia.-1999.-Vol. 40.- P.29-S38
85. Nordli D.R., Bazil C.W., Scheuer M.L. Recognition and classification of seizures in infants // Epilepsia.-1997.- Vol.38.- P.553-560.
86. Salzberg M. R., Vajda F. J. Epilepsy, depression and antidepressant drugs // [**Journal of Clinical Neuroscience**](http://www.sciencedirect.com/science/journal/09675868).- 2001.- [Vol. 8, Issue 3](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PublicationURL&_tockey=%23TOC%236856%232001%23999919996%23286839%23FLP%23&_cdi=6856&_pubType=J&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=3cb76d3438b79c75fbfb8e9bdb7be099). - P. 209-215.
87. Intractable epilepsy // S.I. Johannessen, L.Gram, M. Sillanpää, T. Tomnson.- Epilepsy res. – 1995.- Vol.92.- P. 41-51.
88. Löscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy // Trends Pharmacol. Sci. -2002. -Vol.23, №3. -P.113-118.
89. Löscher W., Rundfeldt C. Kindling as a model of drug-resistant partial epilepsy: selection of phenytoin-resistant and nonresistant rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. -1991. -Vol.258, №2. - P.483-489.
90. Differences in kindling development in seven outbred and inbred rat strains // G.Nikkah, U. Ebert., H. Lehmann et al.- Exp. Neurol. -1998. -Vol.154, №2. -P.551-559.
91. Löscher W., Rundfeld C. Transmitter amino acid levels in rat brain regions after amygdala- kindling or chronic electrode implantation without kindling: evidence for a pro-kindling effect of prolonged electrode implantation // Neurochem. Res. -1993. -Vol.18, №7. - P.775-771.
92. Amano K., Hamada K., Yagi K. Antiepileptic effects of topiramate on amygdaloid kindling in rats // Epilepsy Res.-1998.- Vol.31, № 2.- P. 123-128.
93. New antiepileptic drugs // F.Pisani, E.Perucca, G. Avanzini., A. Richens.- Epilepsy Res.- 1997.- Suppl. 3.- P. 169-174.
94. Levy R.H., Mattson R.H. Meldrum B.S. Antiepileptic Drugs. - New York: Raven Press, 1995. - 995 р.
95. Schmidt W.J. , Zadow B.. The AMPA antagonists NBQX and GYKI 52466 do not counteract neuroleptic-induced catalepsy // Archives of Pharmacology.-1994.- [Vol. 349, №.1 - P.61-65.](http://www.springerlink.com/content/mw573220w955/?p=f35f67002cb94280bfb95a4c824bf4a2&pi=0)
96. Thomas L., Trimble M., Schmitz B. Vigabatrin and behaviour disorders: A retrospective survey // Epilepsy. Res.-1996.- Vol.25.- P.21-27.
97. Beenen L.F., Lindeboom J., Kasteleijn D.J. Comparative double blind clinical trial of phenitoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability and cognitive effects // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.-1999.- Vol.67, № 4.- P. 474-480.
98. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Third Eilat Conference // M. Bialer, S.I. Johannessen, H. Kupferberg et al.- Epilepsy Res.-1996.- Vol.25.- P.299-319.
99. Chadwick D.W. An overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs // Epilepsia.- 1998.- Vol.38.- P.59-62.
100. Morselli O.L., Schmidt D., Dam M. Intractable epilepsy: Inntroduction. Intractable epilepsy // Experimental and Clinical Aspects of epilepsy.- New York: Raven Press, 2003.- P.115 -123.
101. Theodore W.H., Leppik I.E. Intractable epilepsy in adults // Surgical treatment of Epilepsy.- Amsterdam: Elsevier, 1992.- P.7-11.
102. Heinemann U., Draguhn A., Ficker E. Strategies for the development of drugs for pharmacoresistant epilepsies // Epilepsia. -1994.- Vol. 35.- P.10-21.
103. Temkin N.R, Dikmen S.S, Wilensky S.D. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled tials.-Epilepsia.- 2001.- Vol.42, № 4.- P.515 -524.
104. Smith Jr.K., Goulding P.M, Wilderman D. Neurobehavioral effects of phenytoin and carbamazepine in patients recovering from brain trauma: a comparative study // Arch. Neurol. – 1994.-Vol. 51, № 7.- P. 653-660.
105. Sulzbacher S., Farwell J.R., Temkin N. Late cognitive effects of early treatment with Phenobarbital // Clin. Pediatr.-Vol.38, № 7.- P. 387-394.
106. Farwell J.R., Lee Y.J., Hirtz D.G. Phenobarbital for febrile seizures – effects on intelligence and on seizure reccurence // N. Engl. J. Med.-1990.-Vol. 322, № 6.- P. 364-369.
107. Beenen L.F., Lindeboom J., Kasteleijn-Nolst Trenite D.J. Comparative double blind clinical trial of phenitoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability and cognitive effects // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. -1999.-.Vol.67, № 4.- P.474 - 480.
108. Schachter S. C. Review of the mechanisms of action of antiepileptic drugs // Cns. Drugs. -1995.-Vol. 4.- P. 469 - 474.
109. Porter R. J., Pogawsky M. A. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds // Pharmacol.Rev.-1999.- Vol.42.- P. 223-286.
110. Temkin N.R., Dikmen S.S. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled tials // Epilepsia. -2004.- Vol.42, № 4.- P.515-524.
111. Macdonald R.L. Antiepileptic drug mechanisms of action // Epilepsia.-1995- Vol.36.- P. 202-212.
112. Баренбойм Г.М., Маленков A.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска..- М.: Наука, 1986. – С. 354.
113. Kuwabara M. Immunotherapy and related TNS induction in mice // J. Vet. Med. Sci.- 1993. - Vol. 55, №3.- З.471- 473.
114. Uthus E.O., Seaborn C.D. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoinds and paradigms for dietary recommendations of the other trace elements // J. Nutr.-1996.-Vol.126, №9.- P.2452 - 2459.
115. Goodman S. Therapeutical effects of organic germanium // Med. Hypothesis.-1988. – Vol. 25.- P. 207-315.
116. Шандра А.А. Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.03.04 – М., 1985. - 45 с.
117. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. – М.: Медицина, 1986. -225 с.
118. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Макулькин Р.Ф. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида, противосудорожных препаратов и ниникотинамида на генерализованную судорожную активность // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины -1989. – №2.- С.211-214.
119. Meldrum B. Action of established and novel anticonvulsant drugs on the basic mechanisms of epilepsy // Epilepsy Res.-1996.- Vol.11.- P. 67-78.
120. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С. Роль опиоидных механизмов гиппокампа и черной сyбстанции в поведенческих и сyдорожных нарyшениях // Бюл. эксперим. биол. и медицины. -1991. -Т.111, №3. - С.235-239.
121. Загоревский В.А., Ахундов Р.А., Воронина Т.А. . Структурно-функциональный анализ пирацетама, никотинамида, 1,4-бензодиазепинов и родственных соединений // Фармакология ноотропов.- М., 1989.- С.104-112.
122. Изучение фармакодинамики и механизмов цефалотропных, кардиотропных и метаболических эффектов новых производных никотиновой кислоты: Отчёт о НИР (заключительный) №88 / Одесского медицинского института, руководитель – проф. Максимович Я.Б.-Одесса, 1977 - 142 с.
123. Thayer J.S. Germapharmaca:some recent studies on biological active organogermanium compounds // Appl.Organomet.Chem.-1987.-Vol.1-P.227-234.
124. Крисс Е.Е., Колченкова И.И., Григорьева А.С. Координационные соединения металлов в медицине. – Киев: Наукова думка, 1986.- 216с.
125. Кукушкин Ю.Н. Соединения высшего порядка. - Ленинград : Химия, 1991. -110 с.
126. Аsai K. Organic germanium: a medical godsend – Tokyo: Kogakusha ltd., 1977. - 154p.
127. Акбаров А.Б., Харитонов Ю.А., Исламов М.Н. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биокомплексов // Журн.неорг.химии.-1993.- Т.38, №2. - С. 312-327.
128. Коваленко В.С., Вилков Г.А., Трапезонцева Р.А. Витаминные препараты в комплексной терапии эпилепсии // Международная конференция «Современные методы биологической терапии психических заболеваний» памяти проф. Авруцкого Г.Я..: Тез. конф.1-4 февраля 1994г.- М., 1994.- С. 31.
129. Пархомец П.К., Кучеровская Т.М., Донченко Г.В. Роль никотиновой кислоты и ее производных при нарушении функции нервной системы // Украинский биохимический журнал . – 1995.- Т.67, №4. – С. 3-11.
130. Давиденков С.Н. Эпилепсия. – М.: Медгиз. – 1960. – 516 с.
131. Шпак В.М, Р.И. Каршенбаум Р.И. Роль витаминных препаратов при лечении неврологических расстройств // Бюл. эксперим. биол. и медицины. -1954. -Т.52, №3. -С.113-118.
132. Воробьев С.П. Лечение эпилепсии.- Л.: Медицина.- 1965.-110с.
133. Федик М.Я., Великий М.М., Забабурына М.Л. Динаміка біосинтезу нікотинових коферментів з нікотиаміду та нікотинової кислоти в тканинах щурів // Ураїнський біохімічний журнал.- 1996.- Т.68, №2.- С.29-33.
134. Воронина Т.А. Фармакологические свойства никотинамида - возможного лиганда бенздиазепиновіх рецепторов // Фармакология и токсикология. – 1981. - №6. – С.680-683.
135. Hankes L.V., Feinendegen l.E., Stoeckin G. Effect of Huntington’s and Alzheimer disease on the transport of nicotinic acid or nicotinamide across the human blood-brain barrier // Adv. Exp.med. Biol.- 1991.- Vol.294.- P.675-678.
136. Леутский К.М. Никотиновая кислота. – Львов: издательство университета, 1972. – 179 с.
137. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А. Годлевский Л.С. Влияние никотинамида на генерализованные судороги у мышей // Фармакология и токсикология. – 1982.- №6. – С.13-17.
138. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А. Применение никотинамида и пиридоксальфосфата для купирования экспериментальной эпилепсии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981.- Т.81, Вып. 6.- С.801-809.
139. Möhler M.H., Meldrum B.S., Faingold C.L. Induction of audiogenic seizure susceptibility by focal infusion of excitant amino acid or bicuculline into the inferior colliculus of normal rats // Exp Neurol. -1986. - Vol.91, №3. - P.634-639.
140. Лапин И.П. Комбинироанное применение ноотропов и антиконвульсантов в эксперименте // Сб. науч. Труд. «Комбинированное применение антиконвульсантов с другими фармакологическими средствами».- М., 1981.-С. 46-57.
141. Манжелевская Э.В., Беляева Г.П., Щелгачева Г.Б. Комбинированное применение фенобарбитала и пирацетама у больных эпилепсией // Сб. науч. Труд. «Комбинированное применение антиконвульсантов с другими фармакологическими средствами». – Пермь, 1989.- С. 91-94.
142. Рябков В.П. Некоферментные функции витамина РР. – М.: Наука и техника, 1987. - 199с.
143. Громов С.А. Диэнцефальная эпилепсии вопросы этиологии, клиники, нейрогуморальных и обменных нарушений, обоснование методов лечения: Автореф. Дис….. д-ра. мед. наук.- Л.-1970. -22с..
144. Донченко Г.В. Функционально-метаболические изменения в головном мозге при различных состояниях, вызванных дефицитом витамина РР // Вопросы медицинской химии. – 1991- Т.37, №4. –С. 63-65
145. Авруцкий Г.Я. Лечение психически больных.- М.: Медицина, 1988.- 527с.
146. Reynolds E. Sleep deprivation – induced neuronal damge may be due to nicitinic acid depletion // Med. Hypotheses.- 1973. - Vol.34, № 3. – Р.275-277.
147. Jordaan B., Hugo N., Dormehl I.C. Cerebral blood flow effects of piracetam, pentifylline and nicitinic acid in the babbon model compared with the known effect of acetazolamide // Arzneimittelforschung.- 1996. – Vol.46, №9.- Р.844-847.
148. Захария Е.А. Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. – М.: Медицина, 1984.-304с.
149. Lerner-Natoli M., Rondouin G., Biziere K. Absence of modifications in gamm-aminobuteric acid metabolism after repeated generalized seizures in amygdala-kindled rats // Neurosci Lett. -1985.- Vol.62, № 2.- P.271-276.
150. Аксентьев С.Б., Левинский М.В. ГАМК-рецепторный комплекс и механизмы действия некоторых антиконвульсантов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990.- Т.90, Вып.1.- С.136-146.
151. Жук О.В. Фармакологическая модификация экзогенными лигандами ГАМК-рецепторного комплекса и моделирование процессов его функционирования in vivo : Дисс.…д-ра биол.наук. – Одесский государственный университет им. И.И. Мечникова – Одесса, 1996.- 296с.
152. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы.- Л.: Наука, 1972.- 196с.
153. Merlin L.R., Wong R.K. Synaptic modifications accompanying epileptogenesis in vitro: long-term depression of GABA-mediated inhibition // Brain Res. -1993. -Vol.627, №2. -P.330-340.
154. Динамика активнocти некoтoрых дегидрoгеназ и транcаминазы ГАМК в кoре бoльшoгo мoзга при кoразoлoвoм киндлинге // Крыжановский Г.Н., Моисеев И.Н., Шандра А.А.и др.- Бюл. эксперим. биол. и медицины. -1986. -Т.101, №1. -С.13-15.
155. Никушкин Е.В. Перекиcнoе oкcиление липидoв при эпилепcии. Антиoкcиданты в прoтивocудoрoжнoй терапии: - Автoреф. диc. ... дoкт. мед. наук. - М., 1991. - 45 с.
156. Garcia-Cairasco N., Sabbatini R.M. Role of the substantia nigra in audiogenic seizures: a neuroethological analysis in the rat // Braz J Med Biol Res. -1983. -Vol.16, №2. -P.171-183.
157. Дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий мозга крыс с разным типом поведения // Ливанова Л.М., Саркисова К.Ю., Лукьянова Л.Д., Коломейцева И.А.- Журнал высшей нервной деятельности. -1991.- Т.41, Вып. 5.- С.973-981.
158. Саркисова К.Ю., Ноздрачева Л,В., Куликов М.А. Взаимосвязь между индивидуальными особеннностями поведения и показателями энергетического метаболизма у крыс // Журнал высшей нервной деятельности.- 1991.- Т.41, Вып. 5. – С. 963-972.
159. Моисеев И.Н. Коррекция никотинамидом окислительного обмена клеток коры головного мозга при феномене «раскачки» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -1989.- №9.- С.297-298.
160. Усков Ф.Н. Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга . – Киев: Наукова думка, 1992.- 134 с.
161. Bialer M. New antiepileptic drugs – Lacosamide. // Epilepsia.- 2001.-Vol. 42.- P.831-836.
162. Лукевич Э.Я., Германе С.К. Синтез и нейротропная активность герматранилметиламидов и имидов // Химико-фармацевтический журнал. -1988.- Т.22, №2. –С. 163-167.
163. Kawai F. Fungicides, pharmaceuticals containing germanium compounds // C.A.- 1987.- Vol.106.- 0162604j.
164. Brutkiewicz R.R., Suzuki F. Biological activities and antitumor mechanism of an immunopotentiating organogermanium compound Ge-132 // In vivo. -1987.- №1.- Р.189-204.
165. Aso H., Suzuki F., Ebina T. Antiviral activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in mice infected with of influenza virus // J. Biol. Modif.- 1989.- Vol.8.- P.180.
166. Nagahama N., Okada M., Minamishima Y. Protective effects of Ge-132 (an germanium compounds) on murine cytomegalovitus infection // Chemotherapy. -1987.- Vol.35, №7 – Р.546-550.
167. Arai S., Tomita I., Munakata T. Induction of interferon production by natural killer cells by organogermanium compounds, Ge-132 // Int. J. Immunother..- 1987.- Vol.3, №2.- Р.97-103.
168. Kakimoto N., Namiki M., Osawa T. Organogermanium compounds useful as antioxidants // C.A.- 1986. – Vol.105.- 191402j.
169. Лукевиц Э., Игнатович Л.М., Порсюрова Н.В. Синтез и биологическая активность гетерилгерманатов // Труды четвертой Всесоюзной конференции по металлоорганической химии. – Казань, 1988. - Ч.2. –С.77.
170. Kagoshima M., Kondaira H., Onishi T. Study of general pharmacological effects of germanium compounds // J. Med. Pharm. Sci.- 1986.-Vol.15, N 5.- P.1491-1496.
171. Matsumoto K., Osame M., Takahashi K. Experimental germanium doxide-induced neuropathy in rats // Acta neuropathol.- 1993.- Vol.86. №6.- Р. 547-553.
172. Sato R. Organogermanium compounds as antiepileptic drugs // C.A.-1981.-Vol.95.-73887r.
173. Антоненко П.Б. Нейротропные эффекты новых биологически активных веществ – координационных соединений германия с биолигандами: Дис….канд. мед. Наук.- Одесса, 1999.- 191с.
174. Paxinos G., Watson C.R., Emson P.C. AChE-stained horizontal sections of the rat brain in stereotaxic coordinates // J Neurosci Methods. -1980. -Vol.3, №2. -P.129-149.
175. Лазаренко Н.С., Петров Е.С., Забродин И.О. Вероятностные характеристики поведения крыс в условиях "открытого поля" // Журн. высш. нерв. деят. -1982. -Т.32, №6. -С.1096-1103.
176. Александрова Ж.Г., Суворов Н.Б., Шалин Ю.Н. Индивидуальные особенности поведения, обучения и адаптации крыс к экстремальным воздействиям /// Физиол. ж. СССР. - 1984. -Т.70, №9. -С.1294-1300.
177. Бyреш Я., Бyрешoва О., Хьюcтoн Д. Метoдики и ocнoвные экcперименты пo изyчению мoзга и пoведения. -М.: Выcшая шкoла, 1991. - 400 c.
178. Dunham N.W., Miya T.S. A note on simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice // J. Am. Pharm.- 1957. - Vol. 46.-P. 208-209.
179. Litchfield. J. T., Wilcoxon F. A. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J. Pharmacol. Exp.- 1949.- Ther. 96.- P. 99-113.
180. Morimoto K., Sato M. NMDA receptor complex and kindling mechanisms // Epilepsy Res Suppl. -1992. -Vol.9.- P.297-305.
181. Rice A.C., DeLorenzo R.J. NMDA receptor activation during status epilepticus is required for the development of epilepsy // Brain Res. -1998. -Vol.782, №1-2. - P.240-247.
182. Benardo L.S. Recruitment of inhibition by enhanced activation of synaptic NMDA responses in the rat cerebral cortex // Brain Res. -1993. -Vol.627, №2. -P.314-324.
183. Barton M.E., Klein B.D., Wolf H.H. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy // Epilepsy Res.- 2001.- Vol.47.– P.217-227.
184. Sugimoto K., Yamamoto Y. Solution to the Inverse Regulator Problem for Discrete-time Systems // J. of Contr. -1988.- Vol. 48, P.1285-1300.
185. Graphical programming for measurement and automation - LabVIEW 7.1.- National instruments.- USA.- 2004.
186. Is amygdala kindling in rats a model for drug-resistant partial epilepsy? / Lusczki J.J., Czuczwarer W., Jackel R. et al. // Exp Neurol. -1986. -Vol.93, №1. -P.211-226.
187. [Jonker](http://www.ionchannels.org/showcitationlist.php?surname=Jonker&initials=DM) D.M.,  [Voskuyl](http://www.ionchannels.org/showcitationlist.php?surname=Voskuyl&initials=RA) R.A., [Danhof](http://www.ionchannels.org/showcitationlist.php?surname=Danhof&initials=M) M. Synergistic combinations of anticonvulsant agents: what is the evidence from animal experiments?- Epilepsia. – 2007.- Vol. 48. – P. 412 - 434
188. Tallarida R.J. Statistical analysis of drug combinations for synergism // Pain .- 1992.- Vol. 49.- P. 93–97.
189. Characterization of the anticonvulsant, behavioral and pharmacokinetic interaction profiles of stiripentol in combination with clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, and valproate using isobolographic analysis / J.J. Luszczki, N.Ratnaraj, P.N. Patsalos, S.J. Czuczwar.// Epilepsia.-2006 – Vol. 47. – P. 1841-1854.
190. Nickel B., Jakovlev V., Szelenyi I. Effects of flupirtine, some analgesics, and muscle relaxants on skeletal muscle tone in conscious rats // Drug Res .-1997 – Vol. 47. – P. 1081-1086.
191. Крыжановский Г.Н., Макулькин Р.Ф., Шандра А.А. Взаимодействие очагов возбуждения и их комплексов в коре головного мозга // Журн. Высш. Нервн. Деятельности.-1982, №3.- С. 487-494.
192. Evert B.O, Wüllner U., Klockgether T. Cell death in polyglutamine diseases // Cell Tissue Res.- 2000. –Vol. 301.- Р. 189-204.
193. Newman D. The Distribution of Range in Samples from a Normal Population, Expressed in Terms of an Independent Estimate of Standard Deviation // Biometrika.- 1939.- Vol.31.-P. 20-30.
194. Kruskal W.H. and Wallis W.A. Use of ranks in one-criterion variance analysis // J. Amer. Stat. Ass.- 1952.- V.47. – P. 583-621.
195. Mann H. B., Whitney D. R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other // Annals of Mathematical Statistics. – 1947.- Vol. 18. – P. 50-60.
196. Student N.H. Errors of routine analysis: Biometrika. – 1927.- Vol.19. – Р. 151–164.
197. Гнатковський В.В. Викликана активність у зрізах гіпокампа у віддаленому періоді кіндлінгу. Ефекти NMDA і мю-опіатного агоніста // Вісник наукових досліджень. -2001. -№1. -С.102-103.
198. Mody I., Staley K.J. Cell properties in the epileptic hippocampus // Hippocampus. -1994. -Vol.4, №3. -P.275-280.
199. Mody I., Dalby N.O. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach // Curr Opin Neurol. -2001. -Vol.14, №2. -P.187-192.
200. Parsons J.T., Churn S.B., Kochan L.D. Pilocarpine-induced status epilepticus causes N-methyl-D-aspartate receptor-dependent inhibition of microsomal Mg(2+)/Ca(2+) ATPase- mediated Ca(2+) uptake // J. Neurochem. -2000. -Vol.75, №3. - P.1209-1218.
201. Burnham W.M. The GABA hypothesis of kindling: recent assay studies // Neurosci Biobehav Rev. -1989. - Vol.13, №4. - P.281-288.
202. Hannesson D.K., Wolfe K., Corcoran M. Effects of kindling on spatial memory: characteristics and mechanisms // Adv. In behavior. biol. -2005.- Vol.55.- P.273-285.
203. Crews F.T., Pontzer N.J., Chendler L.J. Muscarinic receptors, phosphoinositide hydrolysis and neuronal plasticity in the hippocampus. Adv. In behavior. biol.-Vol.36.-1989.- P.17-25.
204. Кресюн В.Й., Шандра О.А., Антоненко П.Б. Вплив сполук германію з біолігандами на експериментальні форми судомного синдрому // Ліки. – 1997.- №4.-С.48-50.
205. Rundfeldt C., Netzer, R. The novel anticonvulsant retigabine activates M-currents // Neuroscience Letters. – 2000. - Vol. 282. – P. 73-76.
206. Influence of combined treatment with NMDA and non-NMDA receptor antagonists on electroconvulsions in mice // Czuczwar S.J., Borowicz K.K., Kleinrok Z. et al. [European Journal of Pharmacology](http://www.ingentaconnect.com/content/els/00142999;jsessionid=bf12toohc4gc6.henrietta). – 1995.- Vol. 281, № 3. – Р. 327 -333.
207. Vreugdenhil M., Wadman W.J. Kindling-induced long-lasting enhancement of calcium current in hippocampal CA1 area of the rat: relation to calcium-dependent inactivation // Neurosci. -1994. -Vol.59, №1. -P.105-114.
208. Traub R.D., Dingledine R. Model of synchronized epileptiform bursts induced by high potassium in CA3 region of rat hippocampal slice. Role of spontaneous EPSPs in initiation // J. Neurophysiol. -1990.- Vol.64, №3. -P.1009-1018.
209. Benninger C., Kadis J., Prince D.A. Extracellular calcium and potassium changes in hippocampal slices // Brain Res. -1980. - Vol.187, №1. - P.165-182.
210. Vreugdenhil M., Faas G.C., Wadman W.J. Sodium currents in isolated rat CA1 neurons after kindling epileptogenesis // Neurosci. -1998. - Vol.86, №1. -P.99-107.
211. Vreugdenhil M., Wadman W.J. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis // Epilepsia. -1999. -Vol.40, №11. -P.1512-1522.
212. Martin D., McNamara J.O., Nadler J.V. Kindling enhances sensitivity of CA3 hippocampal pyramidal cells to NMDA // J Neurosci. -1992. -Vol.12, №5. -P.1928-1935.
213. Maru E., Kanda M., Ashida H. Functional and morphological changes in the hippocampal neuronal circuits associated with epileptic seizures // Epilepsia. -2002. -Vol.43, №9. -P.44-49.
214. Cavalheiro E.A., Riche D.A., LeGal LaSalle G. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. -1982. -Vol.53, №6. -P.581-589.
215. Vrijmoed-de Vries M.C., Cools A.R. Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats // Brain Res. -1986. -Vol.364, №1. -P.77-90.
216. De Bruin N.M., van Luijtelaar E.L., Jansen S.J. Dopamine characteristics in different rat genotypes: the relation to absence epilepsy // Neurosci. Res. -2000. -Vol.38, №2. -P.165-173.
217. Bernardo L.S., Prince D.A. Ionic mechanisms of cholinergic excitation in mammalian hippocampal pyramidal cells // Brain Res. -1982. - Vol.249, №2. -P.333-344.
218. Turski L., Ikonomidou C., Turski W.A. et al. Review: cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy // Synapse. -1989. -Vol.3, №2. -P.154-171.
219. [R Reitstetter](http://www.ionchannels.org/showcitationlist.php?surname=Reitstetter&initials=R), [DS He](http://www.ionchannels.org/showcitationlist.php?surname=He&initials=DS), [R Gruener](http://www.ionchannels.org/showcitationlist.php?surname=Gruener&initials=R). Oxotrmorine -M activates single nicotinic acetylcholine receptor channels in cultured Xenopus myocytes // Eur. J. Pharmacol.- 1994.- V.264. – P.27-32.
220. Gale K. Role of the substantia nigra in GABA-mediated anticonvulsant actions // Advances in Neurology. - N.Y.: Raven Press, 1986. - P.343-364.
221. Iadarola M.J., Gale K. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma- aminobutyric acid // Science. -1982. -Vol.218, № 4578. -P.1237-1240.
222. Callaghan D.A., Schwark W.S. Involvement of catecholamines in kindled amygdaloid convulsions in the rat // Neuropharmacol. -1979. -Vol.18, №6. -P.541-545.
223. Patel S., De Sarro G.B., Meldrum B.S. Regulation of seizure threshold by excitatory amino acids in the striatum and entopeduncular nucleus of rats // Neurosci. -1988. -Vol.27, №3. -P.837-850.
224. Krahl S.E., Treas L.M., Berman R.F. Effects of in vivo perforant path kindling on 0-Mg (2+)-induced CA1 burst activity in rat hippocampal slices // Brain Res. -1996. -Vol.723, №1-2. - P.196-198.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>