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

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

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Одеса – 2008

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському державному медичному університеті МОЗ України.

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник: | доктор медичних наук, член-кореспондент  АМН України, заслужений діяч науки і  техніки України, професор,  **КРЕСЮН Валентин Йосипович**  Одеський державний медичний університет МОЗ України, м. Одеса завідувач кафедри загальної і клінічної фармакології |
| Науковий консультант: | доктор медичних наук, заслужений діяч науки  і техніки України, професор,  **Шандра Олексій Антонович,**  Одеський державний медичний університет МОЗ України, м. Одеса завідувач кафедри нормальної фізіології |
| Офіційні опоненти: | доктор медичних наук, лауреат державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, професор,  **Бажора Юрій Іванович**  Одеський державний медичний університет МОЗ України, м. Одеса,  завідувач кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології |
|  | доктор медичних наук, заслужений діяч науки  і техніки України, професор,  **Лук'янчук Віктор Дмитрович**  Луганський державний медичний університет МОЗ України, м.Луганськ, завідувач кафедри фармакології |

Захист дисертації відбудеться «22» вересня 2008 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д 41.600.01 при Одеському державному медичному університеті (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Одеського державного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «22» серпня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої ради,

д. мед. н., доцент В.В.Годован

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**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 [Brodie M., 2001; Schmidt W., 2002] і у більше третини пацієнтів відзначаються їх виражені небажані ефекти [Sabers A. et al., 2003; Perucca E., 2006]. 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 [Мішин М.А. і співавт., 1991; Топузян В.О., 1992; Ковальов Г.В і співавт., 1993; Бурчинський С.Г., 2005]. Це обумовлює їхнє клінічне застосування для корекції різних розладів ЦНС судинного, травматичного, інфекційного походження [Крижанівський Г.Н. і співавт., 2002; Adibhatta A. et al., 2002; Бурчинський С.Г., 2006].

Прикладом нового протиепілептичного препарату, створеного на основі природних метаболітів, є лакозамід – оптичний антипод амінокислоти L-серину [Bialer M. et al.,2001; Stohr T. et al., 2007], який проявляє виражені протисудомні ефекти на різних моделях епілептичного синдрому [Bialer M. et al., 2004; Hovinda L., 2005], а також анальгетичну дію [Shohr T. et al., 2007]. На сьогоднішній день синтезовані нові комплексні сполуки оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-4), нікотинамідом (МІГУ-5) і магнієм (МІГУ-6) [Кресюн В.Й. і співавт., 2003; Сейфуліна І.Й. і співавт., 2004]. Дослідження їхньої фармакокінетики показало, що вони добре з судинної системи проникають через ГЕБ [Відавська А.Г., 2001] 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 планами, програмами, 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.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** Експериментальні дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 140-250 г і білих мишах-самцях лінії СВА масою 18-26 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію ОДМУ. Досліди проводили згідно вимог GLP та комісії біоетики ОДМУ (протокол № 41В от 14 вересня 2007 р.). В експериментах використовували нові БАР на основі оксіетилідендифосфонатогерманатів з біолігандами – нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм (відповідно МІГУ- 4, 5, 6), які були створені на кафедрі загальної хімії та біополімерів ОНУ ім. І.І. Мечнікова під керівництвом з.д.н.т. України, професора І.Й. Сейфуліной.

Дослідження впливу нових БАР на поведінкові реакції інтактних тварин проводилося на моделях прямої актометрії, «відкритого поля» [Буреш Я. и соавт., 1991]., обертового стрижня [Dunham N.W. et al., 1957] і умовної реакції активного уникнення [Буреш Я. и соавт., 1991], а також аналізувалися фармакологічні ефекти сумісного введення нових БАР зі стандартними депримуючими (гексенал, 20,0 мг/кг; тіопентал-натрію, 50,0 мг/кг; діазепам, 5,0 мг/кг) і збуджуючими (фенамін, 1,0 мг/кг) засобами [Кресюн В.Й., 1973]. МІГУ-4, 5, 6 вводили внутрішньочеревно (в/о) дозами 1/10 ЛД50 (34,0; 56,0; 45,0 мг/кг відповідно), 1/20 ЛД50 (17,0; 28,0; 23,0 мг/кг відповідно), 1/40 ЛД50 (8,5; 14,0; 12,0 мг/кг відповідно) і 1/80 ЛД50 (4,2; 7,0; 6,0 мг/кг відповідно).

Для вивчення 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 судом [Barton M.E. et al., 2001], [Swinyard et al., 1957], аудіогенних судом [Mohler M.H., 1986], судом, викликаних підшкірним (п/ш) введенням пентилентетразолу (ПТЗ) дозою 85 мг/кг, пікротоксину (ПКТ) дозою 2,7 мг/кг, бікукуліну (БКК) дозою 2,5 мг/кг, стрихніну дозою 1,2 мг/кг, внутрішньошлуночковим введенням N-метил-D-аспартату (NMDA) дозою 0,2 нг/5 мкл (клонічні судоми) і 3,0 нг/5 мкл (тонічні судоми). Осередки епілептичної активності (ЕпА) створювали за допомогою аплікації на кору мозку щурів розчинів стрихніну, бензилпеніциліну-натрію і ацетилхоліну за методикою [Шандра О.А. та співавт., 1999]. Кіндлінг у мишей і шупів моделювали в/о введенням ПТЗ у підпороговій дозі 30 мг/кг і транскорнеальною стимуляцією (8 мА, 60 Гц, 4 с) за методикою [Шандра О.А. та співавт., 1999]. При моделюванні судомних синдромів розраховували середньоефективні (ЕД50), середньотоксичні (ТД50) дози та захисний протисудомний індекс (співвідношення ТД50/ЕД50) [Стефанов О.В., 2001]. Тваринам контрольних груп в/о вводили аналогічні об'єми фізіологічного розчину.

Підготовку переживаючих зрізів гіпокампу здійснювали за методикою, описаною М.И. Митюшовым (1985). З метою визначення характеру змін фокальних відповідей на дію досліджуваних БАР в омиваючий розчин додавали розчини МІГУ-5 (100-2000 мкмоль), фенітоїну (25-100 мкмоль), карбамазепіну (25-100 мкмоль), вальпроату кальцію (50-100 мкмоль) і кромокаліну (25-100 мкмоль).

Як препарати порівняння дії досліджуваних БАР на різних моделях судомного синдрому та для їх ізоболографічного аналізу, який проводили за методиками [Tаllaridа R.J., 1992; Luszczki J.J. et al., 2006; Jonker D.M. et al., 2007], використовували такі антиконвульсанти: карбамазепін, фенітоїн, вальпроєва кислота, левітирацетам, топірамат, габапентин, ламотриджин виробництва «Sigma» (США). 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.

Паркінсонічний синдром відтворювали шляхом п/ш введення оксотреморину (0,25 мг/кг, «Sigma», Німеччина), в/о введення резерпіну (2 мг/кг, Рауседил, Гедеон Рихтер, Угорщина) за методикою Nickel B. et al. [1997], введенням каїнової кислоти (30 і 100 нг, «Sigma», Німеччина) у хвостате ядро [Крижановский Г.Н. и соавт., 1981], введенням 6-гідроксидофаміну (6-ГДА) в чорну речовину [Johansson J. et al., 1975]. Як референс-препарати в/о використовували скополаміну гідробромід і метилбромід («Sigma», Німеччина), які вводили дозами 0,5, 5,0, 10,0 мг/кг і 0,005, 0,05, 0,5 мг/кг відповідно, а також флупертин і L-DOPA («Sigma», Німеччина), які вводили дозами 5,0, 10,0 мг/кг і 8,0, 16,0 мг/кг відповідно.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою загальноприйнятих в медико-біологічних дослідженнях методів аналізу з використанням стандартних пакетів комп’ютерних програм [Лапач С. Н. и соавт., 2002].

**Результати досліджень.** *Вплив БАР на поведінку інтактних тварин***.** У тесті прямої актометрії досліджувані БАР найбільш виразні ефекти мали в дозах 1/20 і 1/10 ЛД50. При цьому максимально пригнічувальний ефект на рухову активність виявив МІГУ-5 дозою 56,0 мг/кг (1/10 ЛД50). В умовах «відкритого поля» під впливом МІГУ-6 (45,0 мг/кг) відзначалося найбільше посилення вертикального (на 33,3 %) і горизонтального (на 23,5 %) компонентів рухової активності, при цьому під впливом МІГУ-5 (56,0 мг/кг) вони найбільше знижувалися (відповідно на 77,8 і 86,5 %). При дослідженні ефектів БАР на м'язову координацію мишей у тесті "обертового стрижня" у жодній з досліджуваних доз МІГУ-4, 5, 6 не спричинювали істотної нейротоксичної дії. В умовах підвищеної рухової активності щурів введення МІГУ-4 у максимальній досліджуваній дозі 34 мг/кг достовірно не впливав на активуючу дію фенаміну, введення МІГУ-5 (45,0 мг/кг) приводило до значного зниження ефектів фенаміну, достовірно зменшуючи прояви горизонтальної і вертикальної рухової активності (відповідно на 50,4 і 67,1 %), епізодів грумінгу (на 61,5 %), не пригнічуючи дослідницької активності. Введення МІГУ-6 (45 мг/кг) приводило до збільшення показників вертикальної і горизонтальної рухової активності як порівняно з інтактними тваринами (відповідно на 61,5 і 71,7 %), так і в умовах введення фенаміну (відповідно на 7,5 і 8,2 %).

На моделі тіопентал-викликаного сну МІГУ-4, 5, 6 не мали самостійної здатності викликати сон, однак показали здатність впливати на фармакологічний сон, збільшуючи відсоток заснулих тварин при збільшенні дози БАР. Найбільші відсотки заснулих тварин (66,7 і 91,6 %) спостерігалися при введенні МІГУ-5 дозами 28,0 мг/кг і 56,0 мг/кг відповідно. При вивченні здатності нових БАР пролонгувати тіопенталовий сон найбільш виразний депримуючий ефект мав МІГУ-5, який у всіх досліджуваних дозах (14,0, 28,0 і 56,0 мг/кг) достовірно зменшував латентний період засипання (на 34,2, 41,8, 46,8 % відповідно) і збільшував тривалість тіопенталового сну (на 0,3, 5,9 і 65,7 % відповідно). МІГУ-6 у всіх досліджених дозах збільшував латентний період засипання (на 1,3, 3,7 і 6,3 % відповідно) і зменшував тривалість тіопенталового сну (12,5, 27,6 і 60,9 % відповідно). Таким чином, досліджувані БАР дозозалежно впливали на фармакологічний сон, викликаний тіопенталом натрію, який має властивості ГАМК-міметика, що дозволяє припускати можливі механізми дії МІГУ-4, 5, 6.

При вивченні впливу БАР на швидкість формування і відтворення умовної реакції (УР) активного уникнення показано, що введення МІГУ-4, 5, 6 істотно не прискорювало навчання, а збільшення дози МІГУ-4 і 5 обумовлювало погіршення формування УР і прискорення її згасання в тесті активного уникнення. Цей ефект пов'язаний зі зміною сприйняття і оцінки психотравмуючої ситуації і є одним з проявів транквілізуючої дії. Таким чином, можна вважати, що всі досліджувані БАР мають транквілізуючу активність. Разом з тим, МІГУ-5 істотно зменшував, порівняно з контролем, число поєднань УР і безумовного рефлексу через 24 год після вироблення рефлексу, що свідчить про поліпшення відтворення УР і короткострокової пам'яті.

Таким чином, оксіетилідендифосфонатогерманати мають адаптогенну, транквілізуючу і снотворну активність, виразність якої залежить від дози БАР та їхньої структури.

*Вплив синтезованих БАР на експериментальні нейропатологічні синдроми.*На моделі МЕС найбільш виразний дозозалежний протисудомний ефект мав МІГУ-5, який проявлявся зменшенням числа тварин з розвиненими тонічними судомами задніх кінцівок. ЕД50 МІГУ-5 у мишей і щурів, відповідно, становили 92,0 і 78,0 мг/кг. ЕД50 МІГУ-6 була дещо більшою – відповідно 164,0 і 191,0 мг/кг. МІГУ-4 не мав істотної протисудомної дії в умовах МЕС. Захисний індекс (співвідношення ТД50/ЕД50) для МІГУ-5 становив на мишах 1,7 і на щурах – 2,4; для МІГУ-6 – відповідно на мишах і щурах 1,9 і 1,0, і відповідав такому для вальпроєвої кислоти.

Результати досліджень ефектів нових БАР на генералізовану судомну активність різної природи свідчали про те, що МІГУ-4 не впливав на інтенсивність судом у різних умовах їхнього моделювання (табл. 1). МІГУ-5 мав ефективну протисудомну дію, що полягала у зменшенні числа тварин з розвиненими клоніко-тонічними судомами на моделях судом, індукованих ПТЗ і NMDA. Водночас МІГУ-5 не виявляв помітної протисудомної дії в умовах моделей судом, викликаних за допомогою блокаторів ГАМК-ергічної передачі (пікротоксин і бікукулін) або антагоніста гліцинових рецепторів – стрихніну (див. табл. 1). МІГУ-6 мав протисудомні ефекти на моделях ПТЗ- і NMDA-викликаних судом. При цьому його ЕД50 була більшою, ніж для МІГУ-5. Таким чином, виразність протисудомних ефектів цих БАР залежить від природи судомної активності.

Таблиця 1

Вплив БАР і стандартних протиепілептичних препаратів на хімічно-викликані судомні реакції у мишей

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполуки і препарати | ЕД50 (мг/кг) в умовах застосування різних конвульсантів: | | | | |
| ПТЗ, 85 мг/кг | ПКТ, 2,7 мг/кг | БКК, 2,5 мг/кг | Стрихнін,  1,2 мг/кг | NMDA,  0,2 нг/5 мкл |
| МІГУ-4 | > 200,0 | > 300,0 | > 300,0 | > 200,0 | > 100,0 |
| МІГУ-5 | 64,9  (52,3÷76,8) | > 300,0 | > 300,0 | > 200,0 | 48,1  (36,2÷51,4) |
| МІГУ-6 | 182,0  (176,0÷211,0) | > 200,0 | > 300,0 | > 300,0 | 82,8  (56,5÷118,0) |
| Фенітоїн | > 50,0 | > 60,0 | > 60,0 | > 60,0 | 0,6  (0,32÷0,95) |
| Карбамазепін | > 50,0 | 28,9  (24,0÷41,6) | > 60,0 | > 60,0 | 3,1  (2,6÷3,8) |
| Вальпроєва кислота | 209,0  (175,0÷248,0) | 311,0  (201,0÷439,0) | 437,0  (369,0÷563,0) | 345,0  (307,0÷392,0) | 83,4  (57,8÷116,0) |
| Левітирацетам | > 540,0 | > 500,0 | > 500,0 | > 500,0 | > 500,0 |

При вивченні ефектів нових БАР на моделі аудіогенних судом у мишей МІГУ-5 значно зменшував виразність судом (знижуючи до 2,5 балів) у дозах 20-80 мг/кг. Середньоефективна доза пригнічення клонічних судом становила 62 мг/кг. МІГУ-4 і МІГУ-6 не проявляли істотного впливу в умовах цієї моделі судомної активності.

Дослідження ефектів нових БАР на моделі фармакорезистентної судомної активності, викликаної за допомогою транскорнеальної електростимуляції струмом частотою 6 Гц, показало, що МІГУ-4 і 6 не мали виразної протисудомної дії. Водночас МІГУ-5 виявляв дозозалежну протисудомну активність: ЕД50 становила 114,7 мг/кг, захисний індекс – 1,3.

Результати досліджень ефектів БАР на активність поодиноких вогнищ, створених за допомогою аплікації бензилпеніциліну-натрію на кору головного мозку, свідчали про те, що жоден з досліджуваних БАР не мав істотного впливу на тривалість генерування ЕпА в бензилпеніциліновому осередку (табл. 2). Нові БАР викликали зменшення тривалості існування стрихнінових і ацетилхолінових осередків. При цьому найбільш виразну протисудомну дію мав МІГУ-5. МІГУ-4 і 6 не викликали статистично достовірного скорочення тривалості існування ацетилхолінових осередків. Таким чином, виразність протиепілептичних ефектів МІГУ-5 залежала від природи механізмів епілептогенної дії конвульсантів, які обумовлюють формування осередків ЕпА.

Таблиця 2

Вплив БАР на ЕпА в одиночному осередку, створеному за допомогою стрихніну, бензилпеніциліну і ацетилхоліну в корі головного мозку щурів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарати, мг/кг | Тривалість (хв) генерування ЕпА у осередку | | |
| стрихніновому | бензилпеніциліновому | ацетилхоліновому |
| Контроль | 48,0 ± 2,6 | 67,0 ± 4,9 | 42,0 ± 2,8 |
| МІГУ-4 (150) | 46,0 ± 4,2 | 72,0 ± 3,8 | 39,0 ± 1,7 |
| МІГУ-5 (100) | 24,0 ± 3,7\* | 64,0 ± 3,1 | 26,0 ± 2,4\* |
| МІГУ-6 (200) | 32,0 ± 2,8 | 78,0 ± 3,7 | 31,0 ± 3,7 |

Примітка: \* - Р < 0,05 порівняно з контролем (критерій достовірності ANOVA)

При дослідженні можливості розвитку толерантності до протисудомної дії МІГУ-5 в умовах його повторного застосування протисудомний ефект МІГУ-5 реєструвався з 1-го і до 14-го днів введення. Після припинення введення МІГУ-5 не відзначалася поява гіперзбудливості внаслідок, так званого, феномена «віддачі», а навпаки, відзначався незначний «слідовий» протисудомний ефект протягом 24 год після останнього введення цієї сполуки.

При розвиненому корнеальному кіндлінгу МІГУ-4 і 6 не мали істотного впливу на виразність судомної активності. На відміну від них МІГУ-5 дозою 45 мг/кг зменшував число щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами, затримував розвиток як перших судомних реакцій, так і генералізованих клоніко-тонічних нападів, однак їх тривалість істотно не змінював. У групі тварин, яким вводили МІГУ-5 дозою 100 мг/кг, для формування нападів інтенсивністю 5 балів було потрібно (22,4±2,6) електричних стимуляцій, що достовірно більше, ніж у тварин контрольної групи (13,6 ± 0,7; Р < 0,05). Таким чином, МІГУ-5 мав протисудомну дію як в умовах сформованого кіндлінгу, так і при його розвитку.

При вивченні впливу одноразового введення МІГУ-4, 5, 6 і протиепілептичних препаратів порівняння (вальпроєва кислота, левітирацетам) на виразність судомних реакцій у тварин з розвиненим ПТЗ кіндлінгом встановлено, що МІГУ-5 у дозі 90 мг/кг (еквівалент ЕД50 на моделі МЕС) істотно зменшував середню виразність судом з 4,8 балів у контролі до 3,3 балів у досліді (Р<0,05). При введенні МІГУ-5 у дозі 120 мг/кг відзначався такий самий ефект, що й при введенні вальпроєвої кислоти (300 мг/кг) або левітирацетаму (25 мг/кг). При розвитку ПТЗ-кіндлінгу у тварин, яким вводився МІГУ-5, відзначалася статистично достовірно менша виразність судомних реакцій порівняно з контролем, починаючи з 6-го введення тестуючої дози ПТЗ. Після припинення введення МІГУ-5 протягом 10 днів, наступне перше введення тестуючої дози ПТЗ викликало швидке зростання інтенсивності судомних реакцій. Таким чином, МІГУ-5 мав протисудомну дію як на моделі ПТЗ-кіндлінгу, що розвивається, так і затримував розвиток судомних реакцій в умовах формування кіндлінгу. Разом з тим, як і більшість протиепілептичних препаратів, МІГУ-5 не мав антиепілептогенної дії, тому що припинення введення МІГУ-5 супроводжувалося швидким наростанням інтенсивності судомних реакцій при ПТЗ-кіндлінгу.

У цілому, вищенаведені дослідження показали, що МІГУ-5 має досить широкий спектр протисудомної дії в умовах експериментальних моделей in vivo і in vitro, включаючи моделі, що дозволяють передбачати ефективність при генералізованих клоніко-тонічних формах нападів, таких як МЕС і аудіогенних судомах, а також в умовах моделі абсансної форми епілепсії – ПТЗ – викликаних судом. Крім того, МІГУ-5 мав протисудомні ефекти на моделях осередків епілепсії, релевантних клінічним формам осередкової, парціальної епілепсії, а також був ефективний на моделі кіндлінгу, що дозволяє передбачити ефекти ПЕП стосовно комплексних парціальних форм судом [Temkin N.R., 2001; Шандра А.А., Годлевский Л.С., 2005].

У тварин з розвиненим ПТЗ-кіндлінгом відзначалося значне зниження порога виникнення викликаних судомних розрядів (ВСР) у системі гіпокампальних пірамід поля СА1 при стимуляції колатералей Шафера. Під впливом МІГУ-5 відзначалося дозозалежне зниження амплітуди першого популяційного спайка, що свідчить про зниження ступеня синхронної активності пірамідних нейронів, а також про те, що МІГУ-5, можливо, посилював пряме гальмування в гіпокампі. Водночас МІГУ-5 знижував амплітуду додаткових популяційних спайків і викликавав блокаду ВСР, що також свідчить про протисудомні властивості МІГУ-5 і може слугувати аргументом на користь участі МІГУ-5 у зворотному гальмуванні, а також дає можливість проводити порівняльний аналіз протисудомних ефектів у ряді нових БАР. Крім того, при додаванні МІГУ-5 у концентрації від 500 до 1000 мкмоль без істотної зміни амплітуди значно зменшувалася частота розрядів у зрізах гіпокампу (протягом 60 хв спостереження), що обумовлена низькою концентрацією кальцію. За умови видалення магнію з омиваючого розчину МІГУ-5 дозозалежно змінював активність спонтанних розрядів, блокуючи генерацію ЕпА у двох зрізах з чотирьох, у концентрації 500 мкмоль ЕпА протягом (52,0 ± 1,0) хв. При додаванні МІГУ-5 у більшій концентрації 1000 і 2000 мкмоль ЕпА пригнічувалася протягом (48,0 ± 3,2) і (24,0 ± 2,7) хв відповідно. Таким чином, дослідження зміни електричної активності зрізів гіпокампу кіндлінгових і інтактних тварин виявили, що МІГУ-5 має протисудомну дію на різні форми ЕпА гіпокампальних зрізів. Виражені ефекти МІГУ-5 на моделі ЕпА, викликаної низькою концентрацією кальцію, очевидно, обумовлені активацією під впливом МІГУ-5 калієвих каналів. Разом з тим протисудомні ефекти МІГУ-5 на моделі ЕпА, викликаної низькою концентрацією магнію, можуть слугувати аргументом на користь участі МІГУ-5 у підтримці балансу збудливих і гальмівних нейромедіаторних механізмів.

Ізоболографічний аналіз взаємодії МІГУ-5 з протиепілептичними препаратами (рис. 1). продемонстрував просте підсумовування протисудомних ефектів МІГУ-5 з вальпроєвою кислотою, топіраматом і габапентином (індекс взаємодії від 0,72 до 1,26). Комбіноване застосування МІГУ-5 з фенітоїном, карбамазепіном і ламотриджином супроводжувалося значним потенціюванням їх протисудомних ефектів (індекс взаємодії від 0,59 до 0,73). Виходячи з отриманих результатів і даних літератури [Nickel B., 1997], можна припустити, що антиепілептичні ефекти МІГУ-5 обумовлені його взаємодією з системою ГАМК-бензодіазепін-рецепторного комплексу. Становить істотний інтерес той факт, що в жодній комбінації МІГУ-5 з ПЕП, не відзначалося взаємодії за антагоністичним типом, а також посилення нейротоксичної дії ПЕП у тесті “обертового стрижня”. Останнє має особливе значення для характеристики нового БАР, тому що показує, що в умовах сумісного застосування МІГУ-5 і класичних ПЕП можна зменшити дозу ПЕП без істотного зниження виразності їх протисудомних ефектів, що дозволить значно зменшити побічну дію ПЕП.

На оксотремориновій моделі МІГУ-5 дозою 50 мг/кг мав більш виразний вплив на ЦНС-опосередкований тремор, ніж на периферично обумовлену салівацію. Причому за протитреморною дією МІГУ-5 не поступався скополаміну гідроброміду. МІГУ-4 і 6 також зменшували інтенсивність тремору, однак в меншому ступеню, ніж МІГУ-5 і референс-препарати, та істотно не впливали на салівацію. Досліджувані БАР спричинювали і зниження резерпін-викликаної м'язової ригідності (табл. 3). Найбільш виразну дію мав МІГУ-6, який дозою 45 мг/кг викликав відповідне зниження тонусу згиначів і розгиначів на 34,6 і на 12,5 %. При цьому, за активністю практично не відрізнявся від препаратів порівняння.

**Карбамазепін (мг/кг)**

**Вальпроєва кислота (мг/кг)**

**Фенітоїн (мг/кг)**

Потенціювання

**дії МІГУ**-5 і фенітоїну

Сумація ефектів

**дії МІГУ-5 і вальпроєвої кислоти**

Потенціювання

**дії МІГУ-5 і карбамазепіну**

**Габапентин(мг/кг)**

**Топірамат (мг/кг)**

**Ламотриджин (мг/кг)**

Сумація ефектів

дії МІГУ-5 і габапентину

Сумація ефектів

дії МІГУ-5 і топірамату

Потенціювання

дії МІГУ-5 і ламотриджину

Рис. 1. Ізоболограми взаємодії МІГУ-5 з іншими протиепілептичними препаратами в різних комбінаціях (1:1, 1:3, 3:1).

Таблиця 3

Вплив БАР на резерпін-викликану м'язову ригідність

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Вихідні  показники БАР (мг/кг) | | Число тварин | М'язовий тонус | |
| Розгиначі (г) | Згиначі (г) |
| 24 | 26,0±3,5 | 16,0±2,9 |
| 1 | Резерпін | 2 | 24 | 45,7 ± 4,9 | 30,3 ± 6,2 |
| 2 | Резерпін +  МІГУ-4 | 9 | 6 | 41,7 ± 5,8 | 27,6 ± 7,8 |
| 17 | 6 | 22,0 ± 3,4\* | 21,2 ± 4,7\* |
| 34 | 6 | 18,2 ± 4,6\*\* | 14,3 ± 7,3\*\* |
| 3 | Резерпін | 2 | 10 | 52,7 ± 8,0 | 40,2 ± 6,7 |
| 4 | Резерпін + МІГУ-5 | 6 | 6 | 48,4 ± 5,7 | 38,4 ± 5,0 |
| 12 | 6 | 42,7 ± 6,1 | 34,3 ± 4,5 |
| 25 | 6 | 38,1 ± 4,3\* | 29,4 ± 7,2 |
| 5 | Резерпін | 2 | 10 | 49,0 ± 5,4 | 38,0 ± 6,2 |
| 6 | Резерпін + МІГУ-6 | 12 | 6 | 34,0 ± 6,7\* | 29,0 ± 5,1 |
| 23 | 6 | 21,0 ± 3,8\* | 17,0 ± 4,9\* |
| 45 | 6 | 17,0 ± 4,7\*\* | 14,0 ± 3,9\*\* |
| 7 | Резерпін +  L-DOPA | 8 | 6 | 29,0 ± 3,6\* | 21,0±4,9\* |
| 16 | 6 | 16,0 ± 3,7\*\* | 14,0±5,2\* |
| 8 | Резерпін + Флупертин | 5 | 6 | 26,0 ± 4,2\* | 20,3±3,8\* |
| 10 | 6 | 17,2 ± 4,1\*\* | 13,8±5,1\*\* |

Примітка: \* - Р < 0,05; \*\* - Р < 0,01 порівняно з п. 2 (критерій достовірності ANOVA)

При вивченні впливу МІГУ-6 на поведінкові прояви паркінсонічного синдрому, викликані мікроін'єкцією у хвостаті ядра різних доз каїнової кислоти (30-100 нг), виявлено зменшення числа пересічених квадратів і вертикальних стійок у «відкритому полі».

На моделі паркінсонічного синдрому, викликаного мікроін'єкцією в компактну частину чорної речовини 6-ГДА, системне введення МІГУ-6 дозами 45 і 60 мг/кг викликало вже через 1 год зниження виразності брадикінезії і ригідності та істотно не впливало на інтенсивність птозу. Таким чином, проведені дослідження показали, що системне введення МІГУ-6 спричинювало дозозалежне зниження виразності брадикінезії і ригідності, обумовлене руйнуванням нігро-стріарного дофамінергічного шляху за допомогою 6-ГДА.

Загалом результати дослідження ефектів комплексних сполук оксіетилідендифосфонатогерманату з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм 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. Так, при системному введенні МІГУ-5 в цілому мав протисудомну активність і посилював дію стандартних протиепілептичних препаратів, а МІГУ-6 зменшував м'язову ригідність та інші поведінкові прояви паркінсонічного синдрому.

Таким чином, результати проведеного комплексного нейрофармакологічного дослідження нових БАР дозволяють зробити деякі узагальнення про механізми їх нейротропної дії і свідчать про перспективність їх подальшого дослідження для створення на їх основі ефективних протисудомних лікарських засобів.

**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.

## ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошенков Д.Б. Эффекты производных дифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотинамидом и магнием на активное избегание у крыс / Д.Б. Волошенков, О.А. Кащенко // Інтегративна антропологія. - 2005.- № 1-2 (5-6) – С. 51-54*. Дисертантом проведено аналіз експериментального матеріалу, оформлення статті до друку.*
2. Волошенков Д.Б. Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому / Д.Б. Волошенков, О.А. Шандра, В.В. Годован // Одеський медичний журнал.- 2005.- № 2 (88).- С.22-25. *Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз результатів і підготовка статті до друку.*
3. Волошенков Д.Б. Вплив похідних дифосфонату германію з нікотинамідом, нікотиновою кислотою та магнієм на ригидність м’язів, тремор і салівацію у щурів та мишей / Д.Б. Волошенков, О.А. Кащенко, В.В. Годован, О.А. Шандра // Одеський медичний журнал.- 2005.- № 4 (90).– С.21-24. *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація результатів, підготовка статті до друку.*
4. Волошенков Д.Б. Изоболографический анализ взаимодействия МИГУ-5 с общепринятыми и новыми противоэпилептическими препаратами в условиях модели 6-Гц-вызванных судорог у мышей / Д.Б. Волошенков, П.А. Шандра, О.А. Кащенко // Одеський медичний журнал.- 2007.- № 1 (99) – С. 30-35. *Дисертантом обґрунтовані мета наукового дослідження та висновки, проведенні експериментальні дослідження.*
5. Волошенков Д.Б. Особенности развития коразолового киндлинга у крыс разного возраста / А.А. Шандра, Д.Б. Волошенков // Проблемы старения и долголетия : IV Національний конгрес геронтологів України, 11-13 жовтня 2005 р. : тези доп. - Київ, 2005. - Т. 14. - С. 62-63. *Дисертантом проведений аналіз експериментального матеріалу і оформлення тез до друку.*
6. Voloshenkov D.B. Germanium dyphosphonate compound with nicotiniamide influence on different forms of seizure activity / D.B. Voloshenkov, V.V. Godovan, V.I. Kresuyn, A.A.Shandra, R.S.Vastyanov // Epilepsia.- 2005.- Vol. 46, Suppl. 6.- P. 362 (Epilepsia : 26th International Epilepsy Congress, 28 August -1 September 2005 : abstracts. – Paris, 2005.) *Дисертантом проведений аналіз експериментального матеріалу і оформлення тезів до друку.*
7. Волошенков Д.Б. Влияние производных дифософоната германия с никотинамидом и никотиновой кислотой на оксотреморин-вызванную саливацию и тремор у мышей / Д.Б. Волошенков, В.В. Годован, О.А. Кащенко, О.А. Шандра // Гомеостаз: физиология, патология, фармакология и клиника : II міжнародна наукова конференція, 28-29 вересня 2005 р. : тези доп. - Одеса, 2005. - С.112-114. *Дисертантом проведена статистична обробка отриманих результатів і оформлення тез до друку.*
8. Voloshenkov D.B. Diphoshonate germanium with nicotinic acid, nicotinamide and magnesium compounds influence on the 6Hz model of partial epilepsy / O.A. Kaschenko, D.B. Voloshenkov // The Improvement of the Quality of life on Dementia, Epilepsy, MS and Peripheral Neuropathies : 4th International Congress, 27-30 January 2006 : abstracts.- Odessa, 2006. - P.105. *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація експериментального матеріалу та написання тез.*
9. Волошенков Д.Б. Влияние соединения дифосфоната германия с никотинамидом на противосудорожные эффекты противоэпилептических препаратов в условиях модели максимальных электрошоковых судорог у мышей / Д.Б. Волошенков, О.А. Кащенко, П.А. Шандра // Проблемы, достижения, перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского.- Симферополь, 2006.- Т. 142, Ч. 3. – С. 205-206. ***Дисертантом проведено узагальнення отриманих результатів і написання тез.***
10. Voloshenkov D. Influence of Diphosphonate Germanium with nicotinamide (MIGU-5) on the Anticonvulsive Activity of Conventional Antiepileptic Drugs in mice / D. Voloshenkov, O. Kaschenko, V. Godovan, V. Kresyun //Epilepsia.- 2006.- Vol. 47, Suppl. 536.- P. 76-77 (Epilepsia : 7th European congress on epileptology, 2-8 july 2006 : abstracts.- Helsinki, 2006.) *Дисертантом проведений аналіз експериментальних даних і написання тез.*
11. Волошенков Д.Б. Вплив сполуки діфосфонату германію з нікотинамідом на електричну активність пірамідних нейронів гіпокампу in vitro // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології : III Всеукраїнська наукова конференція, присвячена 70-річчю з дня народження Г.М. Чайченка, 4-6 жовтня 2006 р. : тези доп.- К : Знання України, 2006.- С. 20-21.
12. Волошенков Д.Б. Протисудомна дія нових координаційних сполук германію і дифосфонової кислоти в умовах 6-Гц моделі епілепсії / Д.Б. Волошенков, О.А. Кащенко, П.О. Шандра // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє : III національний з’їзд фармакологів України, 17-20 жовт. 2006 р. : тези доп. - Одеса, 2006. - С. 34-35. *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація результатів дослідження, офоромлення тез до друку.*
13. Волошенков Д.Б. Дослідження взаємодії сполук дифосфоната германію з протиепілептичними препаратами за допомогою метода ізоболографії / Д.Б. Волошенков, О.А. Кащенко, П.О. Шандра // Вчені майбутнього : науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 25-26 жовт. 2006 р. : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2006.- С. 35-36. *Дисертантом проведений аналіз отриманих результатів і написання тез.*
14. Волошенков Д.Б. Противосудорожное действие нового соединения германия с никотинамидом (МИГУ-5) на модели киндлинга / Д.Б. Волошенков, О.А. Кащенко, А.А. Шандра // Вісник епілептології.- 2007.- №1 (54). - С. 70. (XI конференція Української протиепілептичної Ліги, 10-12 травня 2007 р. : тези доп. – Київ, 2007). *Дисертантом проведений аналіз експериментального матеріалу, написання тез.*
15. Волошенков Д.Б. МИГУ-5 избирательно усиливает эффекты общепринятых и новых противоэпилептических препаратов в условиях модели 6-Гц-вызванных судорог у мышей / Д.Б. Волошенков, П.А. Шандра, О.А. Кащенко // VI читання ім. В.В.Підвисоцького, присвячених до 150-річчя з дня народження : наук.-практ. конф., 31 травня - 1 червня 2007 р. : матеріали. - Одеса, 2007. – С. 59-60. *Дисертантом проведений аналіз експериментальних даних і оформлення тез до друку.*
16. Волошенков Д.Б. Исследование противосудорожных эффектов новых производных дифосфоната германия с никотинамидом, никотиновой кислотой и магнием / Д.Б. Волошенков, В.И. Кресюн, В.В. Годован, О.А. Кащенко, А.А. Шандра // Психофармакология и биол. наркология. – 2007. – Т. 7, спец. вып. (сентябрь). – Ч. 1 (А-Л). – С. 1-1642. (Фармакология — практическому здраво­­охра­не­­нию: III съезд фармакологов России. Санкт-Петербург, 23-27 сент. 2007 р. : материалы). *Дисертант приймав участь у проведенні досліджень, статистичній обробці отриманих даних, підготовці матеріалів до друку.*

# АНОТАЦІЯ

**Волошенков Д.Б. Нейротропні ефекти координаційних сполук на основі оксіетилідендифосфанату германію з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм (МІГУ- 4, 5, 6).** - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Одеський державний медичний університет МОЗ України.- Одеса, 2008.

У роботі проведено дослідження особливостей впливу нових біологічно активних сполук германію на основі оксіетилідендифосфонової кислоти з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм (відповідно МІГУ-4, 5, 6) на поведінкову активність і електрофізіологічні процеси у інтактних тварин, а також в умовах моделювання нейропатологічних синдромів. Показано, що всі три біологічно активних речовини знижують рухову активність, ослаблюють м'язовий тонус і мають протисудомну дію. Найвираженішу протисудомну дію на моделях як гострої, так і хронічної судомної активності виявляє МІГУ-5, який у дозі 90,0 мг/кг в умовах розвинутого пентилентетразолового кіндлінга зменшував середню важкість судом з 4,8 балів у контролі до 3,3 балів у досліді. Встановлено, що його протисудомна дія обумовлена потенціюванням механізмів як прямого, так і зворотного гальмування в системі колатералей Шафера. Ізоболографічний аналіз виявив вибіркове потенціювання сполукою МІГУ-5 протисудомних ефектів вальпроату натрію, карбамазепіну, дифенілгідантоїну, топірамату, габапентину, ламотриджину і левітирацетаму. Зроблено висновок про те, що нові БАР 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.

*Ключові слова:* оксіетилідендифосфонатогерманати, тварини, поведінка, протисудомна активність, епілепсія, паркінсонічний синдром, зрізи гіпокампу.

**АННОТАЦИЯ**

**Волошенков Д.Б.Нейротропные эффекты координационных соединений на основе оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотинамидом и магнием (МИГУ-4, 5, 6).** - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 - фармакология.- Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины.- Одесса, 2008.

В работе проведено исследование особенностей влияния новых биологически активных соединений германия на основе оксиэтилидендифосфоновой кислоты с никотиновой кислотой, никотинамидом и магнием (соответственно МИГУ-4, 5 и 6) на поведенческую активность и электрофизиологические процессы у интактных животных, а также в условиях моделирования нейропатологических синдромов.

Показано, что все три биологически активных вещества снижают двигательную активность, ослабляют мышечный тонус и обладают противосудорожным действием. Наиболее выраженным противосудорожным действием на моделях как острой так и хронической судорожной активности обладал МИГУ-5 – производное никотинамида, который в дозе 90,0 мг/кг в условиях развившегося пентилентетразол (ПТЗ) киндлинга уменьшал проявления судорожного синдрома с 4,8 баллов в контрольной группе до 3,3 баллов в опытной группе. Кроме противосудорожного действия в отношении судорог, вызванных с помощью электрошока, МИГУ-5 был также эффективным на моделях химически-вызванной судорожной активности. В частности, в тесте ПТЗ вызванных судорог ЕД50  для МИГУ-5 составила 64,9 мг/кг, что также указывает на отчетливое разделение противосудорожного и миорелаксантного действия МИГУ-5. Вместе с тем, МИГУ-5 не оказывал существенного влияния в отношении судорог, вызванных с помощью стрихнина, пикротоксина и бикукуллина. Исследование влияния МИГУ-5 на активность нейронов срезов гиппокампа показало, что его противосудорожное действие обусловлено потенцированием механизмов как прямого, так и возвратного торможения в системе коллатералей Шаффера. Изоболографический анализ взаимодействия МИГУ-5 и стандартных противоэпилептических препаратов выявил избирательное потенцирование соединением МИГУ-5 противосудорожных эффектов вальпроата натрия, карбамазепина, дифенилгидантоина, топирамата, габапентина, ламотриджина и левитирацетама.

Показано, что соединение МИГУ-6 уменьшает мышечную ригидность и поведенческие проявления паркинсонизма на различных экспериментальных моделях паркинсонического синдрома.

Также выявлено, что изучаемые новые соединения, в зависимости от химической структуры, способны одновременно оказывать транквилизирующее, адаптивное, противосудорожное и другие нейротропные эффекты.

Сделан вывод о том, что координационные соединения оксиэтилидендифосфо-натогерманатов с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и магнием (МИГУ-6) обладают выраженным нейротропным действием, которое заключается в изменении поведенческих и электрофизиологических реакций животных в условиях экспериментальных моделей эпилепсии и паркинсонизма, реактивности нейронов коры головного мозга и срезов гиппокампа, что обуславливает целесообразность их дальнейшего углубленного изучения как перспективных антиконвульсантов.

*Ключевые слова:* оксиэтилидендифосфонатогерманаты, животные, поведение, противосудорожная активность, эпилепсия, паркинсонический синдром, срезы гиппокампа.

### SUMMARY

**Voloshenkov D.B.Neurotropic effects of coordinational compounds on the base of germanium oxyethylendiphosphonate with nicotinic acid, nicotinamide and magnesium (MIGU-4, 5, 6).** — A manuscript.

Thesis for a scientific degree of kandidate of medical sciences in speciality 14.03.05 – pharmacology. - Odessa State Medical University Ministry of Health Care of Ukraine.- Odesa, 2008.

The peculiarities of new biologically active germanium compounds on the base of germanium oxyethylidendiphosphonate with nicotinic acid, nicotinamide and magnesium (correspondently MIGU-4, 5 and 6) influences on intact animals behaviour and electrophysiological processes as well as in neuropathological syndromes modeling were tested in the present work. All three biologically active compounds were shown to reduce motor activity, decrease muscular tone and possess anticonvulsive activity. MIGU-5, nicotinamide derivative, revealed the most expressed anticonvulsive activity in conditions of both acute and chronic seizure activity. At dose of 90,0 mg/kg it reduced seizures from 4.8 balls to 3.3 balls in conditions of pentilentetrazol kindling. Being investigated on hippocampal slices neurons MIGU-5 revealed that its anticonvulsive activity caused by both direct and recurrent inhibition potentiation in Shaffer collaterals system. Isobolographic analysis of MIGU-5 revealed its selective potentiation of valproic acid, carbamazepine, dyphenilhydantoine, topyramate, gabapentine, lamotrigine and levitiracetam anticonvulsive effects. The conclusion was made that new compounds possess neuropharmacological activity that was shown in animals as both behavioural and electrophysiological reactions change in conditions of epileptic and parkinsonian experimental models as change of cortex neurons reactivity and hippocampal slices.It causes expediency of their further profound studying as perspective anticonvulsive compounds.

*Key words:* oxyethylidendiphosphonatogermanates, animals, behaviour, antyseizure activity, epilepsy, parkinsonian syndrome, hippocampal slices.

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