

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

МАТЮШКІНА МАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ КООРДИНАЦІЙНИХ
СПЛУК МЕТАЛІВ З ЛИМОННОЮ КИСЛОТОЮ

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України, м. Одеса.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України **ГОДОВАН Владлена Володимирівна**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, професор кафедри загальної та клінічної фармакології

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор **МАЛЮШТАН Людмила Миколаївна**, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, м. Харків, завідувач кафедри фізіології та анатомії людини

доктор фармацевтичних наук, професор **СИРОВА Ганна Олегівна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, завідувач кафедри медичної та біоорганічної хімії

Захист відбудеться “13” червня 2018 року о 12³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Автореферат розісланий “11” травня 2018 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д.64.605.03
д. фарм. н., професор

Т.С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Пошук, створення, вивчення і впровадження в клінічну практику відносно нешкідливих препаратів з високою біологічною активністю залишається актуальною задачею фармакології (А. М. Сампиев и соавт., 2012; Р. А. Исламов, А. А. Азембаев, 2014; О. Д. Казанчева, 2016).

Неухильне зростання захворюваності нервової системи обумовлює пошук нових нейротропних лікарських засобів, оскільки сучасні препарати не завжди відповідають існуючим вимогам (Ю. Я. Венгеров и соавт., 2008; А. Т. Бурбелло и соавт., 2012; I. Karaiskos et al., 2013; М. Н. Костылева и соавт., 2014). У структурі загальної патології нервової системи близько 40 % займають нейроінфекції, актуальність яких визначається високим відсотком захворюваності у осіб працездатного і фертильного віку, тяжкістю перебігу, частим розвитком ускладнень (від астеновегетативних розладів до стійких резидуальних неврологічних порушень у 50 % випадків), високою летальністю (15-70 %) (М. С. Vroower et al., 2010; С. Е. Гуляева и соавт., 2012; В. Н. Козько и соавт., 2015). Дана ситуація пов'язана з розширенням спектру етіопатогенів, збільшенням змішаних і атипичних форм, зростанням резистентності та зниженням ефективності основних груп антибіотиків на тлі їх нераціонального застосування, збільшенням числа осіб з первинним і вторинним імунodefіцитом у популяціях, тощо (С. В. Котов, 2015). Тому виникає необхідність пошуку таких лікарських засобів, які могли б одночасно впливати на етіологічні фактори нейроінфекційного процесу та попереджати і ліквідувати його неврологічні ускладнення.

Одним з факторів, що обтяжують перебіг інфекційного процесу, є порушення балансу біометалів. Тому приділяється увага питанням корекції метало-лігандного гомеостазу організму за допомогою координаційних сполук металів (А. В. Скальний, 2004; Г. К. Барашков, 2011; Н. А. Агаджанян и соавт., 2013; С. А. Мирошников, 2014; А. В. Скальний, 2014). Комплексоутворення з біометалами є одним з ефективних напрямків пошуку нових біологічно активних речовин (БАР), так як воно дозволяє поєднувати в одній сполуці різні види активності, які до того ж, можуть взаємно потенціювати один одного, розширювати спектр дії, знижувати токсичність лікарських засобів (Н. Я. Головенко, 2007; Н. И. Калетина, 2007).

Увага вчених привертається до біологічної активності таких есенціальних елементів як Германій, Магній, Станум, Кобальт. Доведено, що координаційні сполуки германію, поряд з достатньо низькою токсичністю, мають широкий спектр фармакологічних властивостей (протипухлинні, нейротропні, протизапальні, антимікробні, противірусні та ін.) (Е. Lukevics, L. Ignatovich, 2005; В. В. Годован, 2008; В.Д. Лук'янчук та співавт., 2014). Магній відіграє есенційну роль у багатьох фундаментальних клітинних реакціях, стимулює утворення білків, регулює зберігання і вивільнення АТФ, а його похідні використовуються як протисудомні, гіпотензивні, спазмолітичні, антисептичні засоби (В. В. Городецкий, О. Б. Талибов, 2004; А. А. Вислый, 2008; I. Yu. Torshin, O .A. Gromova, 2009; 2010). В останній час багато уваги приділяється сполукам Стануму, які виявляють нейротропні, антимікробні, противірусні та протигрибкові ефекти (I. A. Mustafaa, A. A. Taqa, 2001; Ш. М. Мамедова и соавт., 2008; A. Verma et al., 2013). Сполуки Кобальту мають виразні антимікробні властивості і він використовується як складова частина комплексних анти-

бактеріальних сполук (нітрофуранів, імідазолів) (Н. М. Трудникова, 2007; С. В. Костров, 2012). Як біоліганди для комплексних сполук доцільним є використання природних метаболітів людського організму, тому використовують органічні кислоти, вітаміни, амінокислоти тощо (Н. М. Кебец, 2005, 2006; Л. П. Лазурини и соавт., 2008; Н. Ю. Якушева, 2008; О. В. Салищева и соавт., 2011). Лимонна кислота, будучи головним проміжним продуктом метаболічного циклу трикарбонових кислот, відіграє важливу роль у системі біохімічних реакцій клітинного дихання; проявляє детоксикаційну, антиоксидантну, імуномодулюючу, бактерицидну активність тощо (А. Apelblat, 2014; О. М. Abdel-Salam, 2014; А. D. Koromyslova et al., 2015).

Виходячи з вищенаведеного, створено новий клас комплексних біологічно активних речовин, які містять як біоліганд лимонну кислоту та два біометали: Магній та Германій (гермацит), Магній та Станум (станмацит), Кобальт та Германій (геркоцит), Кобальт та Станум (станкоцит). Тому доцільним було з'ясування спрямованості токсико-фармакологічного профілю даних БАР, чому і присвячена ця робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України за темою «Пошук і комплексне вивчення фармакологічного профілю нових біологічно активних речовин метаболічного походження і ксенобіотиків» (номер держреєстрації 0110U006658). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження було експериментальне обґрунтування доцільності пошуку нових ефективних та безпечних нейротропних сполук з протимікробними та противірусними властивостями серед цілеспрямовано синтезованих координаційних сполук металів з лимонною кислотою - (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) для лікування ускладнень нейроінфекцій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

1. Встановити безпечність чотирьох нових металокомплексів – (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) – у гострому, підгострому (28 діб) і субхронічному (3 міс) експериментах.

2. Оцінити у порівняльному аспекті нейрофармакологічний спектр дії нових БАР у тесті «відкрите поле» на інтактних тваринах, при сумісному застосуванні із збуджуючими і депримуєчими засобами.

3. Визначити вплив нових БАР на агресивно-захисну та конфліктну поведінку тварин.

4. Оцінити у порівняльному аспекті вплив нових сполук на формування умовно-рефлекторної реакції на дію шкідливого стимулу та збереження навичку пам'яті у тварин порівняно з референс-препаратом аміналоном.

5. Встановити вплив нових сполук на апоморфін-індуковану стереотипію, м'язовий тонус та координацію рухів тварин і визначити їх ефективність на різних моделях судомної активності.

6. Встановити на різних за ступенем фармакорезистентності штаммах *S. aureus* власну антимікробну активність нових БАР та при сумісному застосуванні з бензилпеніцилін-натрієм та встановити найбільш активні сполуки.

7. Оцінити у порівняльному аспекті противірусну активність нових БАР *in vitro*

на штаммах грипу людини і птахів з референс-препаратом озельтамівіром.

8. Проаналізувати отримані дані, встановити можливі механізми виявленої активності та сформулювати напрями застосування нових БАР.

Об'єкт дослідження: фармакологічна корекція ускладнень нейроінфекцій.

Предмет дослідження: токсико-фармакологічний профіль нових оригінальних металокомплексонів (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів).

Методи дослідження: токсикологічні (гостра, підгостра, субхронічна токсичність), фармакологічні і патофізіологічні (тест «відкрите поле» - рухова активність на інтактних щурах та при взаємодії з депримуєчим та збуджуючим препаратами; тривалість тіопенталового сну; моделі агресивно-захисної поведінки і конфліктної ситуації; апоморфін-стеретипна поведінка; модель умовної реакції активного уникнення; тести «стрижня, що обертається» та «підведеної під кутом 80° сітки»; моделі гострих генералізованих судом, викликаних пентелентетразолом, пікротоксином, каїновою кислотою, пілокарпіном); загальноклінічні; біохімічні; мікробіологічні (*in vitro* чутливість трьох штамів *Staphylococcus aureus*, взаємодія з бензилпеніциліном), вірусологічні (*in vitro* активність відносно вірусу грипу людини штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) та А/PR/8/34 (H1N1), птахів H5N3); морфологічні; статистичні (статистичний аналіз «Primer Biostatistics», t-критерій Стьюдента, непараметричні тести Крушквал-Валлісу та Манна-Уїтні).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше встановлено токсикологічні та фармакодинамічні властивості 4-х сполук цілеспрямовано синтезованого класу БАР — (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів). Вперше у гострому, підгострому та субхронічному експерименті доведено практично нешкідливість цих сполук для тварин і людини, які залежно від способу введення належать до IV-VI класів токсичності.

Отримані нові дані щодо наявності депримуєчої нейротропної дії (Mg, Co) біс(цитрато) германатів (станатів), які залежно від їх складу і дози мали седативні, антиагресивні, анксиолітичні, протисудомні, міорелаксантні, ноотропні ефекти. Зокрема геркоцит дозами 1/110 і 1/80 LD₅₀ через 6 год спостереження знижував прояви агресії відповідно в 2,3 і 2,0 рази (p<0,05), а гермацит в 1,6 рази (p<0,05). Анксиолітичні властивості БАР виявляли всіма дозами, геркоцит підвищував кількість підходів, що каралися, в 2,0-2,3-2,6 разів, станкоцит – 1,2-1,8-1,9, гермацит – 2,0-2,4-2,6, станмацит – 1,2-1,7-2,4 рази.

Вперше виявлено можливі механізми дії досліджуваних сполук. Встановлено, що реалізація цих ефектів у германатів ймовірно пов'язана з ГАМК-міметичним ефектом, а у станатів – із залученням катехоламінергічних нейромедіаторних систем (дофаміно-, адренотропної), що виявлялося антагоністичною взаємодією з амфетаміном, інгібуючим впливом на апоморфін-викликану стереотипію.

За умов застосування різних конвульсантів вперше виявлені особливості впливу даних сполук на гостру генералізовану судомну активність тварин, які дозволили встановити не тільки протисудомні ефекти, а і механізми дії нових БАР. Усі вищевказані ефекти сполук, в основному, спостерігалось в діапазоні 1/80-1/135 ЛД₅₀.

Отримано нові дані відносно антистафілококової дії БАР. Вперше встановлено *in vitro*, що найбільш виразну антистафілококову активність мали кобальтвмісні сполуки, причому їх германієве похідне (геркоцит) не тільки найефективніше інгі-

бувало ріст штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (чутливого) і 2781 (помірно стійкого), *Staphylococcus aureus* Кунда (мультирезистентного), але і застосований сумісно з бензилпеніциліном-натрієм, потенціював його антибактеріальну дію (відповідно в 4,0; 6,3 та 6,5 разів).

Вперше була виявлена протигрипозна активність кобальтвмісних сполук відносно вірусу грипу людини штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) та А/PR/8/34 (H1N1), а також птахів H5N3. Найбільший противірусний ефект мав геркоцит, зокрема його дія відносно вірусу грипу людини штаму А/Гонконг/1/68 (H3N2) становила 5,25 lg ТІД₅₀, що було на 1,3 рази більше, ніж референс-препарат озельтамівір.

Виявлено найбільш перспективну сполуку-лідера (Со)біс(цитрато)германат (геркоцит), яка, поряд з низькою токсичністю, мала виразні корисні нейротропні властивості (седативно-анксіолітичну, антиагресивні, ноотропну при відсутності гіпнотичної), виявляла антистафілококову та протигрипозну активність.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами дослідження рекомендовано використання як протигрипозних засобів кобальт біс(цитрато)германат (патент на корисну модель № 93994 від 27.10.2014 р.) та кобальт біс(цитрато)станат (патент на корисну модель № 95565 від 25.12.2014 р.; патент на винахід № 113069 від 12.12.2016 р.). Отримані результати з вивчення токсико-фармакологічного профілю 4-х нових сполук координаційних сполук металів з біолігандами дозволяють запропонувати подальшу розробку і створення лікарського препарату на основі (Со)біс(цитрато)германату (геркоциту) для комплексного лікування і профілактики ускладнень нейроінфекцій.

Результати роботи впроваджено у науково-дослідницьку роботу кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВНДЗ «Українська медична стоматологічна академія» (прот. № 2 від 31.08.2015 р.), кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету (прот. № 2 від 10.10.2015 р.), кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (прот. № 4 від 20.10.15 р.), кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (прот. №3 від 20.10.2015 р.), кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (прот. № 9 від 9.12.15 р.), кафедри мікробіології, вірусології та імунології ОНМедУ (прот. № 5 від 16.10.2017 р.), кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова (прот. № 4 від 15.12.2017 р.) та Біотехнологічного навчально-наукового центру Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова (прот. № 47 від 19.12.17 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, відпрацював алгоритми експериментів, взяв участь в експериментальних дослідженнях, провів статистичну обробку й аналіз отриманих результатів з оформленням їх у вигляді таблиць та рисунків, сформулював основні положення та висновки. Всі розділи дисертації та автореферат написані та оформлені автором самостійно. Разом із науковим керівником сформульовано мету та завдання дослідження. Особисту участь у кожному дослідженні наведено у списку опублікованих праць за темою дисертації.

Співавторами наукових праць є науковий керівник В. В. Годован, та науковці, спільно з якими проведено деякі дослідження, – Р. С. Вастьянов, І. Й. Сейфулліна,

Т. Л. Гридiна, О. Е. Марцинко, К. Ф. Шемонаєва, Л. М. Мудрик, О. А. Чебаненко, А. С. Федчук. Персональний внесок дисертанта в усіх опублікованих працях зі спів-авторами вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Автор висловлює глибоку вдячність за допомогу у синтезі та вивченні фізико-хімічних властивостей БАР колективу кафедри загальної хімії і полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом з. д. н. т., д.хім.н., проф. І. Й. Сейфулліної. Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Чебаненко Е. А. «Синтез, строение, свойства продуктов комплексообразования тетрахлоридов германия и олова с лимонной, винной и ксиларовой кислотами», Одесса, 2013; Марцинко О.Е «Координационная и супрамолекулярная химия комплексных анионов германия(IV), олова(IV) с комплексонами и гидроксикарбоновыми кислотами», Киев, 2014. У вказаних дисертаціях результати фармакологічних досліджень належать дисертанту Матюшкіній М.В., на що є відповідні посилання.

Фармакологічні та патофізіологічні дослідження виконано в лабораторіях ОН-МедУ та відділу фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України (керівник – академік НАМН України, професор М.Я. Головенко). Мікробіологічні та вірусологічні дослідження проводили в лабораторії імунобіологічних і хіміотерапевтичних препаратів ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут імені І. І. Мечникова» МОЗ України (керівник – к.мед.н. С.В. Поздняков). Гістологічні дослідження виконані в ОНМедУ за консультативної допомоги к. мед. н., доц. Н. М. Олейник. Дисертант вдячний всім науковцям за консультативну допомогу.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи представлено на науково-практичних конференціях різного рівня: Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 21–22 березня 2013 р.), II міжнародная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» (Баку, 20–21 квітня 2013 р.), VII Всеукраинская научно-практическая конференция с международным участием по клинической фармакологии «Клиническая фармакология и фармакотерапия заболеваний в свете доказательной медицины» (Винница, 25–26 ноября 2013 г.), III міжнародная научно-практическая конференция «Актуальные Вопросы Медицины» (Актобе, 17 апреля 2014 г.), Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії та фармакології» (Тернопіль, 9–10 жовтня 2014 р.), Українська науково-практична конференція, присвячена 100–річчю з дня народження д-ра хімічних наук, професора П. О. Петюніна «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 24–25 квітня 2014 р.), X міжнародна науково-практична конференція «Наукові дослідження – теорія та експеримент 2014» (Полтава, 26–28 травня 2014 р.), VI Конгрес Українського товариства нейронаук, присвячений пам'яті Платона Костюка (Київ, 4-8 червня 2014 р.), XV конгрес СФУЛТ (Чернівці, 16-18 жовтня 2014 р.), науково-практична конференція «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 26–27 грудня 2014 р.), міжнародна науково-практична конференція «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (Одеса, 20-21 лютого 2015 р.),

28-th International Conference on Antiviral Research (ICAR) (Rome, Italy, May 11th 2015), XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 8 квітня 2016 р.), I міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 30-31 березня 2017 р.), V Національний з'їзд фармакологів України (Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 29 наукових робіт, з яких 11 статей, 6 у періодичних журналах, рекомендованих МОН України, 4 статті у зарубіжних наукометричних виданнях, 2 патенти України на корисну модель та 1 патент України на винахід, 15 тез науково-практичних форумів у міжнародних і вітчизняних виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, списку використаної літератури та 3 додатків. Обсяг основного тексту складає 161 сторінку. Робота ілюстрована 45 таблицями, 38 рисунками. Список використаних джерел містить 380 найменувань, з них кирилицею 237 та 143 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 154 білих мишах лінії ISR масою 18-20 г обох статей та 2068 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, які утримувалися в звичайних умовах експериментально-біологічної клініки ОНМедУ на стандартному харчовому раціоні при природному світловому циклі. Така кількість тварин обумовлена використанням чотирьох нових синтезованих БАР, широким діапазоном доз та обсягом проведених досліджень. Досліди проводились відповідно до санітарно-гігієнічних норм із дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Законом України «Про захист тварин від жорсткого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами. Дотримання біоетичних норм засвідчено висновком комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 46-6 від 20.09.2013 р.) та по закінченню роботи (протокол № 120-Є від 6.10. 2017 р.).

В експериментах використовували чотири нові комплексні сполуки з лимонною кислотою – (Mg, Co) біс(цитрато)(IV) германатів (станатів) (IV), які цілеспрямовано синтезовані під керівництвом зав. кафедри загальної хімії і полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова, з. д. н. т. України, д. хім.н., проф. І.Й. Сейфулліної (табл. 1).

Гостру токсичність БАР вивчали при їх введенні мишам і щурам двома шляхами: внутрішньоочеревинним (в/о) та пероральним (п/о) за загальноприйнятими методами (О. В. Стефанов, 2002). LD₅₀ БАР визначали за В. В. Прозоровським (1962). Підгостра токсичність досліджувалась протягом 28 діб та субхронічна – 3 міс при застосуванні БАР дозами 1/40, 1/110 та 1/135 LD₅₀. Для повноцінної оцінки токсичного впливу БАР при повторних введеннях визначали показники загально клінічного

та біохімічного аналізів крові (В.С. Камышников, 2016). Морфологічне дослідження органів і тканин проводилось у лабораторії патоморфології ОНМедУ при консультативній участі доц. Н.М. Олейник. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозинном, по ван Гізону; у печінці додатково визначалися PAS-позитивні речовини (Ст. Л. Биків, 2003).

Таблиця 1

Досліджувані БАР

| № п/п | Формули БАР | Хімічна назва БАР | Робоча назва |
|-------|--------------------------|-------------------------------|--------------|
| 1. | $C_{12}H_{30}O_{24}GeMg$ | Біс(цитрато)германат магнію | гермацит |
| 2. | $C_{12}H_{26}O_{22}GeCo$ | Біс(цитрато)германат кобальту | геркоцит |
| 3. | $C_{12}H_{30}O_{24}SnMg$ | Біс(цитрато)станат магнію | станмацит |
| 4. | $C_{12}H_{30}O_{24}SnCo$ | Біс(цитрато)станат кобальту | станкоцит |

Дослідження фармакологічного профілю проводили у двох напрямках – вивчення нейротропної активності та антибактеріальної, противірусної дії.

Показники моторної поведінки інтактних тварин під впливом нових БАР вивчали в тесті «відкритого поля» (С.А. Судаков и соавт., 2013), а також за умов сумісного в/о введення зі стандартними збуджуючим (амфетаміну сульфат; «Фенамин», табл. 10 мг; «Фармсинтез», РФ; доза 1,0 мг/кг, розчиняли у 0,9 % розчині натрію хлориду, амп. по 5 мл, Біофарма, Україна) (В.В. Михеев, П.Д. Шабанов, 2007) і депримуєчим (діазепам; «Седуксен»; розчин 5 мг/мл в амп. по 2 мл; «Gedeon Richter», Угорщина, доза 5,0 мг/кг) препаратами (А.В. Волкова, 2010). Дослідження зі застосуванням психотропних засобів виконано у лабораторії відділу фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України (керівник – академік НАМН України, професор М. Я. Головенко).

В окремих серіях дослідів у щурів індукували сон в/о введенням тіопенталу натрію дозою 50 мг/кг («Тіопентал»; ліофілізований порошок у фл. по 1,0, «Артеріум», Україна, готували на воді для ін'єкцій, амп. по 10 мл, ЗАТ «Дарниця», Україна) (Т.А. Воронина, Л.Н. Неробокова, 2000) і вивчали здатність сполук потенціювати дію снодійного, пролонгувати тіопенталовий сон, кількість тварин, які заснули, зміну періоду засинання, тривалість сну (Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, 2000). Виразність агресивно-захисної поведінки (АЗП) щурів оцінювали за характером відповіді щурів на спробу взяття в руку і виражали в балах за шкалою, запропонованою R. M. Post (1981). Антитривожну дію визначали на моделі конфліктної поведінки, викликаній зіткненням питного та оборонного рефлексів у момент споживання води з поїлки (Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, 2000).

Вивчення ноотропної активності БАР проведено на моделі умовної реакції активного уникнення (УРАУ). Як референс-препарат використовували аміномасляну кислоту («Аміналон»; табл. по 0,25; ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республіка Білорусь, розчиняли в 2 мл розчиняли у 0,9 % розчині натрію хлориду, амп. по 5 мл, «Біофарма», Україна та вводили в/о дозою 50 мг/кг) (А.Л. Громов, 1992; А.С. Аведисова и соавт., 2001; С. А. Андронати, 2007).

Вивчення впливу сполук на виразність стереотипної поведінки щурів проводили за умов підшкірного введення апоморфіну гідрохлориду («Апоморфін»; 1 % розчин в амп. по 1 мл «Sigma-Aldrich», Німеччина, доза 0,75 мг/кг) (В.Л. Козловский и соавт., 2008; А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян, 2012).

Вплив БАР на м'язовий тонус і координацію рухів тварин визначали за двома тестами «стрижня, що обертається» та «підведеної під кутом 80° сітки» (Я. Буреш и соавт., 1991). Для індукції генералізованих гострих судом в/о вводили пентилеентетразол (ПТЗ) (водний розчин в амп. по 1 мл, «Sigma-Aldrich», Німеччина, дозою 40,0 мг/кг) (А. А. Шандра и соавт., 1999), пікротоксин (ПТК, «Sigma-Aldrich», Німеччина, водний розчин, дозою 2,0 мг/кг) (А. А. Шандра и соавт., 1999), пілокарпіну гідрохлориду (ПЛК, «Sigma-Aldrich», Німеччина, водний розчин, дозою 280,0 мг/кг) (Р. С. Вастьянов, Н. В. Копйова, 2011) та каїнову кислоту (КК; «Sigma-Aldrich», Німеччина, водний розчин, дозою 15,0 мг/кг) (Vastyanov R. S., 2000). Реєстрували тривалість латентного періоду, частоту виникнення клоніко-тонічних судом, летальність у відсотках від загальної кількості тварин у групі (А. А. Шандра и соавт., 1999). Досліджувані БАР в різних дослідах застосовували дозами 1/40, 1/80, 1/110 та 1/135 LD₅₀, щурам контрольної групи вводили 0,9 % розчин натрію хлориду у еквівалентному об'ємі. Для вивчення нейротропних ефектів БАР застосовували по 12 щурів у кожній дослідній групі та 18 – в контрольній.

Мікробіологічні та вірусологічні дослідження проводили в лабораторії імунобіологічних і хіміотерапевтичних препаратів ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут імені І. І. Мечникова» МОЗ України. Антибактеріальну активність нових БАР, а також ефективність їх сумісного застосування з бензилпеніциліном (натрію) (БПН) («Бензилпеніцилін», фл. по 1000000 ОД, ВАТ «Київмедпрепарат», Україна) визначали на трьох штаммах: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (чутливий до антибіотиків) з колекції Музею мікроорганізмів вищенаведеного закладу, а також виділені від хворих штами *Staphylococcus aureus* 2781 (помірно стійкий до антибіотиків) та *Staphylococcus aureus* Кунда (мультирезистентний) з колекції Музею мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» (м. Харків). Для встановлення чутливості бактерій до БАР використовували метод серійних розведень в рідкому середовищі Мюлера-Хінтона (Hi-Media, Індія), за допомогою якого визначали мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) сполук. Мікробну суспензію (інокулюм) готували за традиційними методиками (наказ МОЗ України Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 5 квітня 2007 р. № 167). Вимірювання мутності бактеріальних суспензій проводили на денситометрі «Densi-La-Meter» (Pliva-Lachema Diagnostika, Чехія), за допомогою якого значення мутності суспензій інтерпретувалися в одиниці оптичної щільності (ООЩ) за шкалою McFarland (McF) (наказ МОЗ України Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 5 квітня 2007 р. № 167).

Вірусологічні дослідження проводили також у два етапи. Первинно оцінювали ступінь токсичності сполук на трьох клітинних моделях. Перша модель полягала у створенні контакту водних розчинів у різних концентраціях досліджуваної БАР з тест-клітинами - інфузорії *Colpoda steinii* (ТОВ «Відродження М», Одеса, Україна) (В. П. Лозицький и соавт., 2006). Це дозволило визначити максимально переносимі

концентрації сполук (МПК) за показниками життєздатності інфузорій через 3 год після початку контакту і тим самим встановити ступінь цитотоксичності БАР. Друга модель визначення ступеня цитотоксичності нових БАР проведена стандартно на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок (ХАО) 11-14-добових курячих ембріонів (В.И. Ильенко, 1977). Третьою моделлю з використанням культури клітин MDCK (культура клітин нирки собаки – Madin Darby Canine Kidney) визначалися МПК сполук, що розраховувались, виходячи з найбільшої концентрації речовини, що не викликала дегенерацію клітин (N. V. Kaverin, R. G. Webster, 1995). Протигрипозну активність БАР *in vitro* вивчали відносно вірусів грипу людини А/PR/8/34 (H1N1), А/Гонконг/1/68 (H3N2) та вірусу грипу птахів H5N3 на культурі тканини ХАО 11-14-добових курячих ембріонів та культурі клітин MDCK. Оцінку протівірусної активності БАР та культурі клітин MDCK проводили через 48 год за реакцією гемаглютинації з використанням курячих еритроцитів. Розрахунок ТІД₅₀ (доза, яка викликає інфікування 50 та більше відсотків фрагментів тканини ХАО) при використанні тканин ХАО проводили за методом Б. А. Кербера в модифікації І. П. Ашмаріна (Гридіна Т.Л., 2008). Як референс-препарат використовували озельтамівір («Таміфлю»; порошок у фл. по 30 мл (1 мл – 12 мг), Хоффманн-Ля Рош, Швейцарія) концентрацією 410 мкг/мл (1×10^{-3} Моль) (Белякова Н.В., 2010; Годован В. В., Матюшкіна М. В. та ін., 2014).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів (А. Д. Наследов, 2011). Статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. В сучасній терапії нейроінфекцій використовується великий арсенал лікарських засобів, але немає таких, які б поєднували вплив на перебіг інфекційного процесу, запобігали або ліквідували його неврологічні ускладнення, коригували метало-лігандний гомеостаз організму, що обтяжує перебіг інфекційного процесу. Проведено скринінг та визначено токсико-фармакологічний профіль чотирьох координаційних сполук - (Mg, Co) біс(цитрато) германатів (станатів).

Вивчення гострої токсичності при п/о та в/о введенні нових БАР двом видам тварин встановило, що за загальноприйнятою таблицею токсичності (А. В. Стефанов, 2002) гермацит при в/о застосуванні мишам і щурам належить відповідно до практично нетоксичних (V клас) і до відносно безпечних (VI клас) речовин, при п/о – до малотоксичних (IV клас) речовин, як і станмацит (табл. 2). При в/о введенні двом видів тварин станмацит належить до V класу. Кобальтвмісні сполуки – геркоцит і станкоцит, за умов обох шляхів застосування і мишам, і щурам відносяться до IV класу (малотоксичні) сполук.

Розраховані показники небезпеки БАР (абсолютна токсичність, діапазон смертельних доз, варіабельність смертельних доз, сумарний показник токсичності) свідчать, що сполуки не становлять високої потенційної небезпеки та реальної загрози виникнення і розвитку смертельного отруєння. Екстраполяція отриманих параметрів на людину показала, що БАР є безпечними для людини при пероральному та ін'єкційному шляхах уведення.

Гостра токсичність БАР у щурів при різних шляхах введення (LD₅₀, мг/кг)

| Показники | Гермацит | Геркоцит | Станмацит | Станкоцит |
|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| LD ₅₀ п/о | 4650,00±68,88 | 1748,86±28,77 | 3791,63 ±75,31 | 1836,76 ±28,83 |
| Клас токсичності | IV (малотоксичні) | IV (малотоксичні) | IV (малотоксичні) | IV (малотоксичні) |
| LD ₅₀ в/о | 3049,55±42,54 | 185,00±4,23 | 2370,74± 46,22 | 206,63±4,41 |
| Клас токсичності | VI (відносно безпечні) | IV (малотоксичні) | V (практично нетоксичні) | IV (малотоксичні) |

Нешкідливість сполук підтверджена результатами вивчення загальноклінічних, біохімічних показників крові та сечі, морфологічним дослідженням органів і тканин при їх повторних введеннях інтактним тваринам протягом 28 діб та 3 міс.

У тесті «відкрите поле» сполуки виявляли дозозалежну депримуєчу нейротропну дію (1/80 > 1/110 LD₅₀). Достовірний депримуєчий ефект спостерігався при застосуванні геркоциту і станмациту (1/110 та 1/80 LD₅₀). За динамікою розвитку та силою гіполокомоторного ефекту БАР розташовувалися таким чином: станмацит ≈ геркоцит > станкоцит > гермацит.

Вивчення сумісного застосуванні нових БАР зі стандартним збуджуючим засобом виявило, що всі сполуки проявляли антагоністичний ефект до амфетаміну сульфату, виразність якого розрізнялася залежно від їх складу та дози. Заміна Германію на Станум привела до збільшення пригнічувального впливу БАР на амфетаміновикликане збудження тварин. Найбільш виразну антагоністичну дію до відомого дофаміно-, адреноміметика виявив станмацит (1/110 LD₅₀), який через 30 хв і 6 год експерименту достовірно зменшував показники рухової активності тварин відповідно на 20,8 і 46,85 %, а станкоцит (1/80 LD₅₀) - на 25,1 і 57,4% (p<0,05).

Введення БАР, що вивчалися, на тлі діазепаму виявило інші результати (рис. 1). Усі сполуки дозозалежно потенціювали дію діазепаму протягом всього експерименту. Дозами 1/110 і 1/80 LD₅₀ у всіх сполук реєструвалась виразна потенціююча дія до діазепаму, яка поступово розвивалась і зберігалась протягом 6 год. Найбільша активність виявлялась у германійвмісних речовин.

Таким чином, за силою взаємодії з амфетаміном БАР розташовувались у такій послідовності: станкоцит ≈ станмацит > геркоцит > гермацит, а при сумісному введенні з діазепамом з точністю навпаки: гермацит > геркоцит > станмацит ≈ станкоцит. Не дивлячись на односпрямованість дії станатів і германатів, механізми розвитку цих ефектів, очевидно, є різними. Станатам переважно притаманна дофаміно- і адреноблокуюча дія, германатам – ГАМК-міметичний ефект.

Результати дослідження впливу нових БАР на виразність тіопенталового сну встановили, що сполуки не мали власного гіпнотичного ефекту, проте достовірно скорочували латентний період засинання в середньому в 1,5-3,0 рази та пролонгували тривалість сну залежно від складу та дози. Найбільший вплив притаманний геркоциту (ED₅₀=1,10±0,20 мг/кг при потенціюванні сну та ED₅₀=0,93±0,22 мг/кг при

продлонгації сну). За силою синергічної дії до тіопенталу-натрію БАР розташовувалися у такому порядку: геркоцит > гермацит > станмацит > станкоцит. Результати цієї серії експериментів співпадають з попередніми дослідженнями щодо синергічної дії до іншого ГАМК-міметика діазепаму та підтверджують припущення ГАМК-міметичного механізму реалізації нейротропних ефектів, в першу чергу, германатів.

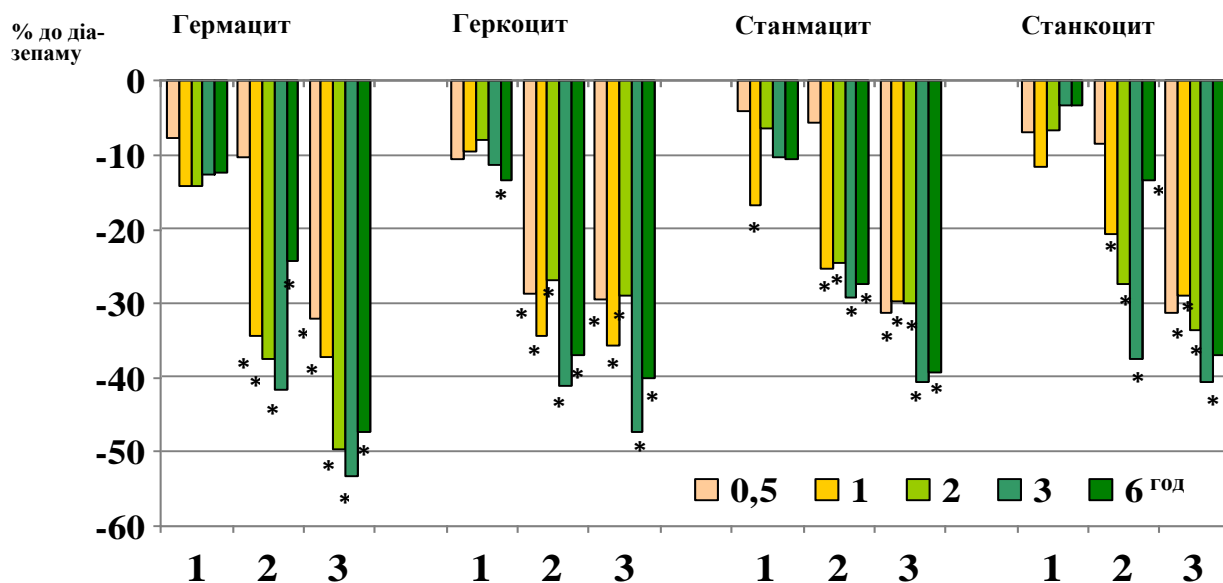


Рис. 1 Вплив сумісного введення досліджуваних БАР та діазепаму на поведінку щурів в тесті «відкрите поле»

Примітка. 1 – 1/135 LD₅₀, 2 – 1/110 LD₅₀, 3 – 1/80 LD₅₀ БАР (мг/кг); * – достовірність порівняно з амфетаміном (p<0,05)

Вперше встановлено, що нові БАР у широкому діапазоні доз по-різному впливали на емоційну поведінку тварин. Германати виявляли дозозалежні (1/135<1/80 LD₅₀) антиагресивні властивості, причому ефект геркоциту був більш виразним: дозами 1/110 і 1/80 LD₅₀ через 6 год спостереження він знижував прояви агресії відповідно в 2,3 і 2,0 рази (p<0,05), тоді як гермацит в 1,6 рази (p<0,05) тільки дозою 1/80 LD₅₀.

Ефект геркоциту зберігався протягом всього часу спостереження незалежно від дози. Станати мали інший характер дії на поведінку тварин. Меншими дозами (1/135 і 1/110 LD₅₀) вони виявляли дозозалежну антиагресивну активність: в середньому протягом 6 год експерименту станкоцит знижував показник АЗП відповідно на 18,0 і 29,8 % (p<0,05); станмацит – на 25,2 і 35,3 % (p<0,05). Антиагресивний ефект станатів був тривалим і зберігався протягом всього строку спостереження, незалежно від дози. Проте зі збільшенням дози станати мали зворотний (проагресивний) ефект. На тлі введення 1/80 LD₅₀ станкоциту спостерігалось достовірне підвищення виразності АЗП на 44,5 %, станмациту – на 73,1 % (p<0,05). Причому, цей ефект був тривалим протягом 6 год експерименту.

У конфліктній ситуації, яка дозволяє оцінити наявність протитривожної активності сполук, при застосуванні БАР виявлялася нормалізація поведінки щурів в ка-

мері під впливом електричного подразнення, усунення проявів «невротизації» тварин, поява цілеспрямованості в їх діях. (рис. 2).

Усі сполуки у широкому діапазоні доз у тій чи іншій мірі збільшували кількість підходів до поїлки щурів, які не карались, тобто мали дозозалежний ($1/135 < 1/80 LD_{50}$) седативний характер дії.

Дозою $1/110 LD_{50}$ геркоцит знижував досліджуваний показник на 21,2 % ($p < 0,05$), станмацит – на 16,6 % ($p > 0,05$), гермацит – на 14,4 % ($p > 0,05$), станкоцит на 14,0 % ($p > 0,05$). Найбільш достовірно виразний цей ефект спостерігався при застосуванні $1/80 LD_{50}$ геркоциту (на 40,7 %), гермациту (на 39,9 %) і станмациту (на 23,7 %). Всі БАР дозозалежно зменшували кількість підходів, що каралися, тобто мали протитривожну активність. Геркоцит найбільш суттєво підвищував кількість підходів, що каралися, усіма дозами ($1/135$, $1/110$ та $1/80 LD_{50}$) в 2,0-2,3-2,6 разів, відповідно.

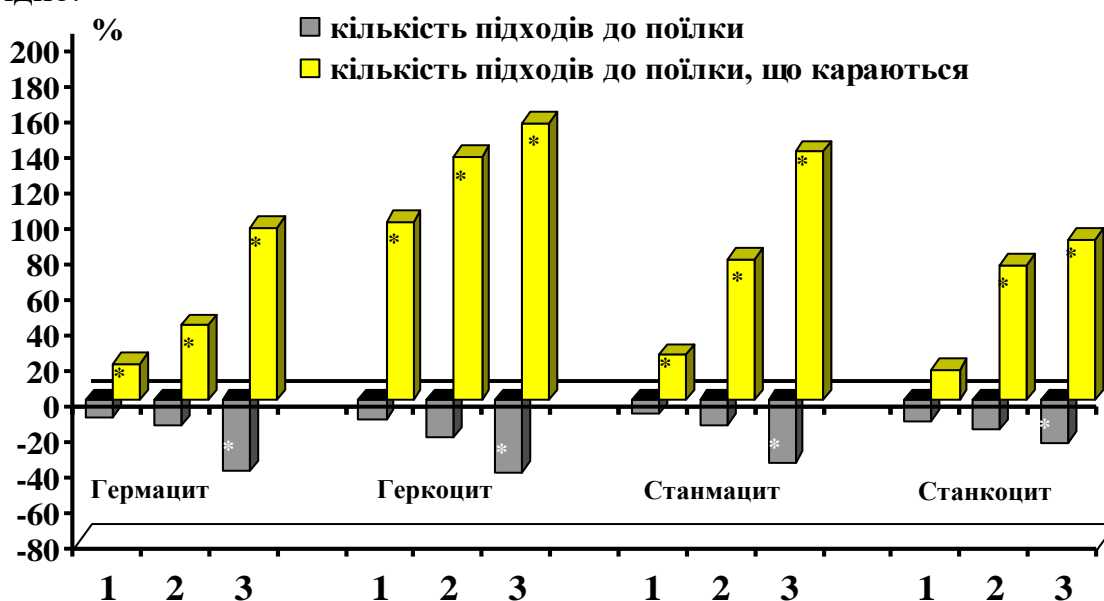


Рис. 2 Вплив БАР на поведінку щурів у конфліктній ситуації.

Примітка. 1 – $1/135 LD_{50}$, 2 – $1/110 LD_{50}$, 3 – $1/80 LD_{50}$ БАР (мг/кг); * – достовірність порівняно з контролем ($p < 0,05$)

За виразністю антиагресивної і антиконфліктної дії сполуки розташовувалися таким чином: геркоцит (+седація) > станмацит (+седація) > станкоцит > гермацит (+седація).

Таким чином, одержані результати довели, що новим БАР притаманна седативна і протитривожна дія. Загалом ці результати узгоджуються з даними, отриманими при дослідженні седативної і анксиолітичної дії нових БАР у тесті «відкрите поле» на інтактних тваринах і при сумісному застосуванні з різними фармакологічними аналізаторами.

Вивчення ноотропних властивостей нових БАР показало, що найбільш виразний вплив на процес вироблення умовної реакції активного уникнення і на виразність мнестичних функцій тварин мали германійвмісні сполуки. Геркоцит у широкому діапазоні доз і навіть $1/135 LD_{50}$ достовірно покращував процес навчання тварин (на 22,7 %), короткострокову (в 1,7 рази) та довгострокову пам'ять (в 2,2 рази), переви-

щуваючи відповідно референс-препарат аміналон на 20,1 і 25,0 % ($p < 0,05$). Ноотропний ефект геркоциту підтверджувався покращенням процесу формування енграм пам'яті. Гермацит також мав достатньо виразний антиамнестичний ефект. У діапазоні доз 1/135-1/110 LD₅₀ він на рівні аміналону полегшував процеси формування умовного рефлексу (відповідно на 20,1 і 16,7 % порівняно з контролем, $p < 0,05$), покращував короткострокову (відповідно на 42,5 і 35,6 % порівняно з контролем та на 22,2 і 13,0 % відносно аміналону, $p < 0,05$) і довгострокову пам'ять (відповідно на 19,2 і 23,0 % порівняно з контролем, $p < 0,05$, проте за ефектом поступався аміналону). Під впливом гермациту спостерігалось незначно збільшення інтегрального показника «збереження» ($p > 0,05$). При застосуванні сполук, до складу яких входить Станум (станмациту та станкоциту), виявлялась інша картина. Станмацит (1/135 LD₅₀) спричиняв ноотропний ефект, співставний з аміналоном, та практично не впливав на довгострокову пам'ять. Зі збільшенням дози відмічалось погіршення процесу навчання і довгострокової пам'яті. Станкоцит (1/135-1/110 LD₅₀) покращував тільки процеси короткочасної пам'яті (на 30,9 %, $p < 0,05$). При збільшенні дози (1/80 LD₅₀) довгострокова пам'ять тварин погіршувалася.

Наявність суттєвої ноотропної активності у германатів є ще одним підтвердженням ГАМК-міметичного механізму їх нейротропної дії. Виявлені ефекти станатів на процеси навчання і мнестичні функції тварин можуть бути пов'язані з дофаміно- і адреноблокуючими центральними ефектами.

Тому наступним етапом дослідження стало виявлення впливу нових БАР на стереотипну поведінку тварин на тлі введення апоморфіну гідрохлориду, тобто здатності нових БАР впливати на дофамінергічну нейропередачу. Встановлено, що станумвмісні БАР дозозалежно (1/80 > 1/110 LD₅₀) і суттєво зменшували апоморфініндуковану стереотипію у щурів (станкоцит > станмацит), а германійвмісні практично не впливали. Найбільш виразним виявився вплив станкоциту. При його введенні дозою 1/135 LD₅₀ вже через 30 хв спостерігалася тенденція зменшення показника апоморфініндукованої стереотипії, а через 6 год експерименту він був на 40,0 % менше, чим у контрольній групі щурів ($p < 0,05$). Пригнічення стереотипії тварин свідчить про те, що станумвмісні сполуки реалізують свій депримуєчий нейротропний ефект переважно через дофаміно- та адреноблокуючий вплив на нейропередачу.

Отримані результати в тестах «стрижня, що обертається» та «підведеної під кутом 80° сітки» свідчили про те, що під впливом усіх досліджуваних БАР змінювалися м'язовий тонус і координація рухів щурів залежно від їх складу та дози протягом усього терміну спостереження.

Гермацит і станкоцит за умов обох тестів спричиняли розвиток міорелаксатної дії і впливали на координацію тварин при введенні дозами 1/135 та 1/110 LD₅₀. Геркоцит у тесті «стрижня, що обертається», був активним тільки дозою 1/135 LD₅₀, в тесті «підведеної сітки» - всіма дозами.

За виразністю міорелаксатної дії та впливом на координацію рухів тварин досліджувані БАР розташувалися в такій послідовності: станмацит > станкоцит > гермацит > геркоцит, тобто заміна Германію на Станум призводить до збільшення впливу на м'язовий тонус і координацію рухів щурів. Вплив на м'язовий тонус БАР можна пояснити їх дією на утворення довгастого та спинного мозку, які визначають функціональну активність м'язів, а також моторних відділів кори мозку, що детер-

мінують складно-орієнтовані рефлекторні реакції. Скоріше за все, виразні міорелаксантні ефекти станатів пов'язані із зниженням активуючої дії ретикулярної формації за рахунок альфа-адренблокади, вплив на координацію рухів – з дофаміноблокадою у нігрозіатної системі. Міорелаксантні ефекти германатів можна пояснити ГАМК-міметичною активністю.

Вивчення протисудомної дії БАР вперше встановило особливості впливу досліджуваних сполук на гостру генералізовану судомну активність тварин за умов застосування різних конвульсантів. Гермацит спричиняв найбільш виразні антиконвульсивні ефекти за умов ПТЗ-індукованих судом: дозою $1/80 LD_{50}$ він достовірно пригнічував судомну активність протягом 2 год на 35,0 %, а дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 6 год – на 39,5% ($p < 0,05$). Геркоцит ($1/40 LD_{50}$) протягом 2 год знижував ПТЗ-індуковану судомну активність на 30,8 % ($p < 0,05$). Практично такий же характер спрямованості дії мали германійвмісні сполуки при ПКТ-викликаних судамах дозами $1/40$ і $1/20 LD_{50}$, проте декілька більш активним був геркоцит. При введенні цих сполук в іншому діапазоні доз спостерігалась також тільки тенденція до їх антиконвульсивної активності. На тлі каїнатових судом достовірний протисудомний ефект мав тільки гермацит дозами $1/40$ і $1/20 LD_{50}$ (на 21,4 і 25,6 % відповідно, $p < 0,05$). Станумвмісні сполуки ($1/135$ - $1/80 LD_{50}$) на тлі ПТЗ-, ПКТ- та КК судом виявляли тільки тенденцію до антиконвульсивної активності, а при збільшенні дози спостерігалась, навпаки, їх просудомна дія. Всі досліджувані сполуки не змінювали характер пілокарпін-викликаних судом.

Ці результати підтверджують припущення про ГАМК-міметичний механізм нейротропної дії германатів та їх вплив на ГАМК_A-рецептор-хлоріонний комплекс. На відміну від геркоциту, гермацит виявив ефективність при каїнатових судамах, що можна пояснити його пригнічувальним впливом на вивільнення збуджуючих амінокислот. Заміни Германію на Станум повністю трансформує виразність впливу БАР на судомний синдром. Виявлена також наявність у станатів при збільшенні дози проагресивної та проконвульсивної активності, їх виразний міорелаксантний ефект, антагонізм з амфетаміном та агонізм з апоморфіном свідчать на користь складного дозозалежного механізму нейротропної депримууючої дії: пригнічення катехоламієргічної медіації і, передусім, дофаміно- і норадренергічної систем, не виключаючи впливу на рецептори збуджуючих амінокислот і опіоїдергічну передачу.

Результати наступного етапу роботи з дослідження *in vitro* антибактеріальної активності нових сполук вперше довели, що всі БАР мали антистафілококову активність відносно чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923*. Гермацит і станмацит виявили найменший бактеріостатичний ефект. МІК гермациту склала 3000 мкг/мл, станмациту – 4000, геркоциту – 750, станкоциту – 1500. За виразністю антистафілококової активності БАР розподілились таким чином: геркоцит > станкоцит > гермацит > станмацит, тому подальші дослідження чутливості проведено із застосуванням кобальтвмісних сполук. Помірно резистентний штам *S. aureus 2781* і мультирезистентний *S. aureus Кунда* були також чутливим до цих БАР (МІК геркоциту склала 700, 1000 і станкоциту – 800 і 1000 мкг/мл відповідно).

Геркоцит, застосований сумісно з бензилпеніциліном-натрієм, потенціював його антибактеріальну дію на штами *S. aureus ATCC 25923* і *2781* (відповідно в 4,0 і 6,3 рази). Станкоцит приводив до суттєвого потенціюванню дії антибіотику тільки від-

носно штаму *S. aureus* 2781 (в 3,9 рази). При сумісному використанні геркоциту та антибіотику їх антистафілокова активність відносно мультирезистентного штаму *S. aureus* Кунда збільшувалась відповідно в 6,5 і 4,6 рази; станкоциту і бензилпеніциліну – в 3,7 і 2,7 рази. Германієве похідне було більш ефективним, ніж станумвісне.

Дослідження протівірусної активності *in vitro* гермациту та станмациту відносно штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) та А/PR/8/34 (H1N1) показали, що вони не виявили значущої протівірусної активності. Геркоцит і станкоцит статистично достовірно пригнічували ріст штаму вірусу грипу А/Гонконг/1/68 (H3N2) на тканинній культурі ХАО (геркоцит > станкоцит). Геркоцит (654 мкг/мл) інгібував репродукцію штаму вірусу грипу А/PR/8/34 (H1N1) на рівні озельтамівіру (4,17 lg ТІД₅₀), тоді як станкоцит (1750 мкг/мл) впливав на репродукцію вірусу менше, ніж референс-препарат (3,08 lg ТІД₅₀). Протівірусна активність станкоциту відносно вірусу грипу птахів H5N3 була більш виразною (368 мкг/мл на 4,08 lg ТІД₅₀), ніж геркоциту (654 мкг/мл на 3,67 lg ТІД₅₀) і озельтамівір (410 мкг/мл на 3,75 lg ТІД₅₀). Кобальтвмісні сполуки виявили більш виразну активність відносно вірусу грипу людини штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2), А/PR/8/34 (H1N1), а також птахів H5N3 на культурі тканини ХАО. При цьому, наявність Германію у складі сполуки збільшувала протигрипозну активність порівняно зі сполуками, які містили Станум.

Таким чином, отримані результати даного дослідження свідчать про те, що нові координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) залежно від дози та складу мали різноманітну нейротропну активність (седативну, анксиолітичну, ноотропну, протисудомну, міорелаксантну тощо) разом з протівірусними (протигрипозні) та антимікробні (антистафілококові) властивостями і потенціюванням дії бензилпеніциліну. Показники токсикометричного профілю констатували безпечність нових БАР при одноразовому і тривалому використанні. Аналізуючи проведені дослідження можна дійти висновку, що найбільш перспективною речовиною в цьому ряду є (Co) біс(цитрато)германат (під робочою назвою геркоцит), який має унікальне поєднання низької токсичності та широкий спектр позитивних фармакологічних ефектів: нейротропні (анксиолітичний, седативний, ноотропний, відсутність снодійного, невиразний міорелаксантний) та суттєві антимікробні і антивірусні (рис. 3).



Рис. 3 Узагальнений фармакологічний профіль (Co) біс(цитрато)германату.

Це дозволяє рекомендувати дану БАР для лікування ускладнень нейроінфекцій. Іншим важливим висновком проведеної роботи є те, що станати (станмацит > станкоцит) хоча і поступаються германатам за виразністю деяких видів активності, проте виявлені механізми можливої нейротропної дії германатів (ГАМК-міметичний ефект) і станатів (антикатехоламінергічна активність) дозволяють розглядати їх перспективу для розробки нових анксиолітичних і нейролептичних засобів.

ВИСНОВКИ

Актуальність та значення інфекційних захворювань центральної нервової системи пов'язано з високим відсотком захворюваності, тяжкістю перебігу, частим розвитком ускладнень, високою летальністю. Використання координаційних сполук металів з біолігандами перспективне тому, що такі сполуки могли б одночасно впливати на етіологічні фактори нейроінфекційного процесу та попереджати і ліквідувати його неврологічні ускладнення.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання фармакології, що виявляється в пошуку нових перспективних лікарських засобів. В результаті проведення досліджень токсико-фармакологічного профілю чотирьох цілеспрямовано синтезованих сполук в ряду (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) експериментально обґрунтована доцільність та перспективність подальшої розробки найбільш активної речовини (Co) біс(цитрато)германату, що має виразні седативно-анксиолітичні, антиагресивні, ноотропні, антистафілококові та антигрипозні властивості.

1. У гострому експерименті встановлено, що (Co) біс(цитрато)германат і станат (відповідно геркоцит і станкоцит) за умов різних шляхів введення мишам і щурам відносяться до малотоксичних речовин (IV клас токсичності). (Mg) біс(цитрато)германат і станат (відповідно гермацит і станмацит) при пероральному введенні обом видам тварин також належать до IV класу. При внутрішньоочеревинному застосуванні станмацит у обох видів тварин і гермацит у мишей відносяться до практично нетоксичних сполук (V клас), а гермацит, введений щурам, – до відносно безпечних (VI клас). БАР не становлять високої потенційної небезпеки та виникнення отруєння у тварин і людини. Нешкідливість сполук підтверджена результатами вивчення загальноклінічних, біохімічних показників крові і сечі, морфологічним дослідженням органів і тканин тварин при підгострому (28 діб) і хронічному (3 міс) введеннях.

2. В тесті «відкрите поле» встановлена депримуєча нейротропна дія нових БАР ($1/80 > 1/110 LD_{50}$). За динамікою розвитку та силою гіполокомоторного ефекту найбільшу активність виявляли станмацит і геркоцит дозами $1/110$ і $1/80 LD_{50}$, що становило у середньому в 1,5 рази менше порівняно з контролем протягом 6 год спостереження. Всі БАР мали антагоністичну ($1/135 > 1/110 LD_{50}$) дію до амфетаміну, проте заміна Германію на Станум привела до більш виразного ефекту: станкоцит > станмацит > геркоцит > гермацит. Протитривожна активність БАР підтверджена дозозалежним потенціюванням діазепаму, більш суттєвим у германатів (гермацит > геркоцит > станмацит > станкоцит). Сполуки не мали власного гіпнотичного ефекту,

проте відрізнялись за виразністю потенціювання та пролонгації тіопенталового сну: геркоцит > гермацит > станмацит > станкоцит.

3. Нові БАР по-різному впливали на емоційну поведінку тварин. Германати ($1/135 < 1/80 \text{ LD}_{50}$) виявляли достовірні антиагресивні властивості, причому ефект геркоциту був найбільш суттєвим (через 6 год спостереження зниження агресії в 2,3 рази порівно з контролем, $p < 0,05$) і зберігався протягом всього експерименту незалежно від дози. Станати зі збільшенням дози ($1/80 \text{ LD}_{50}$) спричиняли проагресивний ефект. У конфліктній ситуації всі БАР виявляли протитривожну і седативну дію, проте геркоцит найбільш суттєво (в середньому в 2,0-2,6 разів) підвищував кількість підходів, які каралися, усіма досліджуваними дозами. За виразністю антиагресивної і антиконфліктної дії БАР розташовувалися таким чином: геркоцит (+седація) > станмацит (+седація) > станкоцит > гермацит (+седація).

4. Германати у широкому діапазоні доз мали виразну ноотропну активність (геркоцит > гермацит). Порівняно з контролем геркоцит ($1/135 \text{ LD}_{50}$) виявив аналогічну аміналому або значно більшу активність і достовірно покращував процес навчання тварин (на 22,7 %), короткострокову (в 1,7 рази) та довгострокову пам'ять (в 2,2 рази). Станати дозами $1/135 \text{ LD}_{50}$ покращували тільки навчання та короткострокову пам'ять шурів на рівні аміналому (короткострокову пам'ять в середньому на 30,0-30,9 % порівняно з контролем, $p < 0,05$); зі збільшенням дози спостерігалось погіршення формування умовного рефлексу і довгострокової пам'яті.

5. Станати дозозалежно ($1/80 > 1/135 \text{ LD}_{50}$) зменшували апоморфін-індуковану стереотипову поведінку шурів: станкоцит > станмацит (станмацит за 6 год в середньому на 43,4 %, а станкоцит – на 60,0 %); германійвмісні сполуки практично не впливали на даний показник. Нові сполуки зменшували м'язовий тонус та координацію рухів тварин залежно від складу та дози, при цьому заміна Германію на Станум призводила до збільшення міорелаксантного впливу: станмацит > станкоцит > гермацит > геркоцит. Геркоцит у тесті «стрижня, що обертається», був активним тільки дозою $1/135 \text{ LD}_{50}$, при збільшенні його дози міорелаксантний ефект не відмічався, а в тесті «підведеної сітки» знижував координацію руху тварин дозою $1/80 \text{ LD}_{50}$.

6. Нові сполуки не змінювали характер та інтенсивність пілокарпін-індукованих судом. На тлі пентилентетразол- і пікротоксин-викликаних судом германати дозами $1/80-1/40 \text{ LD}_{50}$ мали найбільш виразну протисудомну дію. На відміну від геркоциту, гермацит виявив ефективність при каїнатових судамах. Станумвмісні сполуки при збільшенні дози ($1/40, 1/20 \text{ LD}_{50}$) продемонстрували просудомні ефекти за умов пентилентетразол- та каїнат-індукованих генералізованих судом.

7. В експериментах *in vitro* вперше встановлено, що найбільш виразну антистафілококову активність мали кобальтвмісні сполуки, причому їх германієве похідне (геркоцит) найефективніше інгібувало ріст штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (чутливого) (на 86,9 %) і 2781 (помірно стійкого) (на 81,5 %). Мультирезистентний штам *S. aureus* Кунда був однаково чутливим до обох БАР (на 86,9 %). Геркоцит сумісно з бензилпеніциліном-натрієм потенціював його антимикробну дію на штами *S. aureus* ATCC 25923 і 2781 (відповідно в 4,0 і 6,3 рази). Станкоцит приводив до суттєвого потенціювання дії антибіотику тільки відносно штаму *S. aureus* 2781 (в 3,9 рази). При сумісному використанні геркоциту та антибіотику їх антистафілокова

активність відносно мультирезистентного штаму *S. aureus* Кунда збільшувалась відповідно в 6,5 і 4,6 рази; станкоциту і бензилпеніциліну – в 3,7 і 2,7 рази. Германієве похідне було більш ефективним, ніж станумвмісне.

8. Дослідження противірусної активності БАР вперше показали, що кобальтвмісні сполуки мали протигрипозні властивості відносно вірусу грипу людини штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) та А/PR/8/34 (H1N1), а також птахів H5N3. Наявність Германію у складі сполуки приводила до збільшення противірусної активності порівняно з станумвмісною БАР. Геркоцит (654 мкг/мл) інгібував репродукцію штаму вірусу грипу А/PR/8/34 (H1N1) на рівні референс-препарату (4,17 lg ТІД₅₀), тоді як станкоцит дозою 1750 мкг/мл впливав на репродукцію вірусу менше, ніж озельтамівір (3,08 lg ТІД₅₀). Противірусна активність станкоциту відносно вірусу грипу птахів H5N3 була більш виразною (368 мкг/мл на 4,08 lg ТІД₅₀), ніж геркоциту (654 мкг/мл на 3,67 lg ТІД₅₀) і референс-препарату (410 мкг/мл на 3,75 lg ТІД₅₀). Магнійвмісні сполуки не виявили значної противірусної активності відносно вірусів грипу людини штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) та А/PR/8/34 (H1N1).

9. Результати дослідження токсикологічних і фармакодинамічних властивостей 4-х нових сполук дозволяють рекомендувати (Со)біс(цитрато)германат (геркоцит) для подальшої розробки як перспективну сполуку для комплексного лікування ускладнень нейроінфекцій, що поряд з антистафілококовими і антигрипозними, має виразні седативно-анксіолітичні, антиагресивні, ноотропні властивості. Виявлені можливі механізми нейротропної дії германатів (ГАМК-міметичний ефект) і станатів (антикатехоламінергічна активність) дозволяють розглядати їх перспективність для розробки нових анксіолітичних і нейролептичних препаратів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Matyushkina M. V. Effects of new coordination compounds Ge, Mg and Sn on acute generalized convulsive activity in rats. *Neurophysiology*. 2014. Vol. 46, № 4. P. 370–372.
2. Годован В. В., Матюшкіна М. В. Модуляція генералізованої судомної активності під впливом нових координаційних сполук германію, олова та магнію. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 2. С. 359–362. (Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, розробка схеми експерименту, проведення досліджень, статистична обробка, написання та оформлення статті).
3. Годован В. В., Матюшкіна М. В., Вастьянов Р. С. Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів). *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 5 (86). С. 41–46. (Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, участь у проведенні досліджень, статистична обробка, написання і оформлення статті.)
4. Матюшкіна М. В., Годован В. В., Гридіна Т. Л., Сейфулліна І.Й. Нові можливості терапії стафілококової інфекції. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3 (16). С. 92–97. (Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, участь у проведенні досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті.)

5. Матюшкіна М. В., Годован В. В., Сейфулліна І. Й., Гридіна Т. Л. Координационное соединение кобальт бис(цитрато)станнат – результат поиска новых противогриппозных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика* (РФ). 2014. № 1. С. 54–58. (Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, статистична обробка і написання статті.)
6. Матюшкіна М. В., Годован В. В., Гридіна Т. Л., Чебаненко О. А. Новое направление поиска противогриппозных средств – металлокомплексы. *Фармація Казахстану*. 2014. № 10. С. 35–40. (Внесок дисертанта – участь у проведенні досліджень, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
7. Матюшкіна М. В., Годован В. В., Вастьянов Р. С., Шемонаєва К. Ф. Депримирующие эффекты різнометальних (Mg, Co) бис(цитрато)германатів (станатів). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 111–115. (Внесок дисертанта – участь у проведенні досліджень, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
8. Матюшкіна М. В. Вплив різнометальних (Mg, CO) бис(цитрато)германатів (станатів) на зміни м'язового тонуусу. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4 (32). С. 113–117.
9. Матюшкіна М. В. Острая токсичность нового координационного соединения германия и магния с лимонной кислотой. *Фармація* (РФ). 2015. № 1. С. 40–42.
10. Матюшкіна М. В. Вплив різнометальних (Mg, Co) бис(цитрато)германатів (станатів) на вираженість тіопенталового сну. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 1 (147). С. 31–35.
11. Матюшкіна М. В. Вплив різнометальних (Mg, Co) бис(цитрато)германатів (станатів) на вираженість агресивної та конфліктної поведінки. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 24–29.
12. Годован В. В., Матюшкіна М. В., Сейфулліна І. Й., Гридіна Т. Л., Марцинко О. Е., Мудрик Л. М. Кобальт бис(цитрато)германат – протигриппозний засіб: пат. 93994 України на корисну модель, МПК А61К 31/19 (2006.01), А61К 31/32 (2006.01), А61К 31/295 (2006.01), А61Р 31/16 (2006.01). № u 2014 04695 ; заявл. 05.05.2014 ; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 20. 6 с. (Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання та підготовка патенту до друку).
13. Годован В. В., Матюшкіна М. В., Сейфулліна І. Й., Гридіна Т. Л., Чебаненко О. А., Федчук А. С. Координаційна сполука кобальт бис(цитрато)станнат з протигриппозною дією: пат. 95565 України на корисну модель, МПК (2014.01) А61К 31/19 (2006.01) А61К 31/32 (2006.01) А61К 31/295 (2006.01). № u 2014 08183 ; заявл. 21.07.2014 ; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. 6 с. (Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання та підготовка патенту до друку.)
14. Годован В. В., Матюшкіна М. В., Сейфулліна І. Й., Гридіна Т. Л., Чебаненко О. А., Федчук А. С. Координаційна сполука кобальт бис(цитрато)станнат з протигриппозною дією: пат. 113069 України на винахід, МПК (2006) А61К 31/19 (2006.01), А61К 31/32 (2006.01), А61К 31/295 (2006.01). № a 2014 07524; заявл. 04.07.14 ; опубл. 12.12.16, Бюл. № 23. 6 с. (Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури,

участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання та підготовка патенту до друку).

15. Матюшкіна М. В. Острая токсичность координационного соединения германия с лимонной кислотой и кобальтом. *Клінічна фармація: 20 років в Україні* : тези доп. Нац. конгресу, м. Харків, 21–22 берез. 2013 р. Харків, 2013. С. 160.
16. Матюшкіна М. В. Сравнительная характеристика острой токсичности координационных соединений германия, олова и кобальта. *Актуальные вопросы медицины* : тезисы докл. II междунар. науч.–практ. конф., г. Баку, 20–21 апр. 2013 г. Баку, 2013. С. 185–186.
17. Матюшкіна М. В., Шемонаєва К. Ф., Грідіна Т. Л. Антимікробні властивості координаційної сполуки германію з кобальтом та лимонною кислотою. *Клінічеська фармакологія и фармакотерапія захворювань в світє доказательной медицини* : тезиси VII Всеукр. науч.–практ. конф. с междунар. участием по клинической фармакологии, г. Винница 25–26 нояб. 2013 г. Винница, 2013. С. 98–99.
18. Фармакологические свойства нового координационного соединения германия с кобальтом и лимонной кислотой / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, И. О. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаєва. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. Материалы III междунар. науч.–практ. конф. «Актуальные Вопросы Медицины», г. Актобе (Казахстан), 17 апр. 2014 г. Актобе, 2014. № 1 (41). С. 25–26.
19. Матюшкіна М. В. Розвиток депримуєчих ефектів різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів). *Медицина хімія*. Матеріали Всеукр. наук.–практ. конф. «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії та фармакології», м. Тернопіль, 9–10 жовт. 2014 р. Тернопіль, 2014. Т. 16, № 4 (61). С. 103.
20. Матюшкіна М. В., Годован В. В., Сейфуллина И. И. Зависимость фармакологической активности и токсичности координационных соединений металлов от структуры. *Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій* : матеріали Укр. наук.–практ. конф., присвяч. 100–річчю з дня народження д-ра хімічних наук, професора П. О. Петюніна, м. Харків, 24–25 квіт. 2014 р. Харків, 2014. С. 58.
21. Матюшкіна М. В. Изучение нейрорепродуктивной активности новых разнометальных (Mg, Co) бисцитратогерманатов (станнатов). *Наукові дослідження – теорія та експеримент 2014* : матер. X міжнар. наук.–практ. конф., м. Полтава, 26–28 трав. 2014 р., Полтава, 2014. С. 36–38.
22. Матюшкіна М. В. Вплив нових координаційних сполук германію, олова та магнію з лимонною кислотою на гостру генералізовану судомну активність. Матеріали VI Конгресу Українського товариства нейронаук присвяч. пам'яті Платона Костюка, м. Київ, 4–8 черв. 2014 р. Київ, 2014. С. 90–91.
23. Матюшкіна М. В. Вивчення протигрипозних властивостей нової біологічно активної речовини кобальт біс(цитрато)германату. *Українські медичні вісті*. Матеріали XV конгресу СФУЛТ (Чернівці–Київ–Чикаго), м. Чернівці, 16–18 жовт. 2014 р. Чернівці, 2014. Т. 11, число 1-4 (80-83). С. 364.
24. Матюшкіна М. В. Вивчення нейрофармакологічного профілю координаційних олововмісних сполук. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної*

- практики* : матер. наук.–практ. конф., м. Львів, 26–27 груд. 2014 р. Львів, 2014. С. 83–84.
25. Матюшкіна М. В., Годован В. В. Вивчення впливу координаційних сполук германію на тіопентал-спричинений сон у щурів. *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики* : матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Одеса, 20–21 лют. 2015 р. Одеса, 2015. С. 8–10.
26. Anti-influenza activity of a new coordination compounds [Electronic resource] / Matyushkina M. V., Grydina T. L., Seifullina I. I., Godovan V. V., Martsinko O. E., Chebanenko O. A., Mudryk L. M., Fedchuk A. S. Abstracts of 28-th International Conference on Antiviral Research (ICAR), Rome (Italy), May 11th 2015. – Rome, 2015. P. 75. URL: http://c.ymcdn.com/sites/www.isar-icar.com/resource/resmgr/docs/isar_program2015web.pdf
27. Матюшкіна М. В., Годован В. В. Підгостра токсичність нової БАР магній біс(цитрато) станату. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. XXXIII Всеукраїн. наук.-практ. конф. за уч. міжнародн. спеціалістів., м. Харків 08 квітня 2016 р. Харків, 2016. С. 134-135.
28. Матюшкіна М. В., Годован В. В. Порівняльна характеристика антиагресивної дії (Mg, Co) біс(цитрато)станатів у щурів. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. I міжнарод. наук.-практ. конф., м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Харків, 2017. Т. 2. С. 213.
29. Матюшкіна М.В., Годован В.В. Фармакологічні властивості різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів): тези доповідей V Національного з'їзду фармакологів України, м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 25.

АНОТАЦІЯ

Матюшкіна М. В. Фармакологічна активність нових координаційних сполук металів з лимонною кислотою. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія». — Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертація присвячена вивченню токсикологічного профілю та з'ясуванню нейротропних та антиінфекційних властивостей чотирьох цілеспрямовано синтезованих сполук в ряду (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів).

Вперше доведено нешкідливість досліджуваних сполук і встановлено, що (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) залежно від дози та складу мали різноманітну нейротропну активність. Сполуки виявляли антиагресивну, седативну, анксиолітичну, ноотропну, протисудомну та міорелаксантну активність. В експериментах *in vitro* вперше встановлено антистафілококові властивості БАР відносно штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та 2781, *S. aureus* Кунда, крім того кобальтвмісні сполуки потенціювали дію антибіотику бензилпеніциліну-натрію. Вперше виявлено протигрипозні властивості досліджуваних сполук відносно вірусу грипу людини штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) та А/PR/8/34 (H1N1), а також птахів H5N3.

Найбільш перспективною речовиною в цьому аспекті є (Co)біс(цитрато)германат (геркоцит). Це дозволяє рекомендувати дану речовину для профілактики та/або лі-

кування ускладнень нейроінфекцій. Виявлені можливі механізми нейротропної дії германатів (ГАМК-міметичний ефект) і станатів (антикатехоламінінергічна активність) свідчать про їх перспективність для розробки нових анксиолітичних і нейролептичних препаратів.

Ключові слова: різнометальні (Mg, Co) бис(цитрато)германати (станати), нешкідливість, нейротропна активність, антимікробна активність, протівірусна активність.

АННОТАЦІЯ

Матюшкіна М. В. Фармакологічна активність нових координаційних сполучень металів з лимонною кислотою. – На правах рукописи.

Дисертація на соискание научної степені кандидата фармацевтичних наук по спеціальності 14.03.05 – «Фармакологія». – Національний фармацевтичний університет МЗ України, Харків, 2018.

Дисертація посвячена изучению токсикологического профиля и выяснению нейротропных и антиинфекционных свойств четырех целенаправленно синтезированных соединений в ряду (Mg, Co) бис (цитрато) германатов (станнатов).

Впервые доказано безвредность исследуемых соединений и установлено, что (Mg, Co) бис (цитрато) германаты (станнаты) в зависимости от дозы и состава имели разнообразную нейротропную активность. Соединения проявляли антиагрессивную, седативную, анксиолитическую, ноотропную, противосудорожную, миорелаксирующую активность. В экспериментах *in vitro* впервые установлено антистафилококковые свойства БАВ в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и 2781, *S. aureus* Кунда, кроме того кобальтсодержащие соединения потенцировали действие антибиотика бензилпенициллина натрия. Обнаружены противогриппозные свойства исследуемых соединений в отношении вируса гриппа человека штаммов А / Гонконг / 1/68 (H3N2) и А / PR / 8/34 (H1N1), а также птиц H5N3.

Наиболее перспективным веществом в этом аспекте есть (Co) бис (цитрато) германат (геркоцит). Это позволяет рекомендовать данное вещество для профилактики и / или лечения осложнений нейроинфекций. Виявлені можливі механізми нейротропного діяння германатів (ГАМК-міметический ефект) і станнатов (антикатехоламінінергіческа активність) свідечать про їх перспективності для розробки нових анксиолітическим і нейролептических препаратів.

Ключевые слова: різнометальні (Mg, Co) бис(цитрато)германати (станнати), безпека, нейротропна активність, антимікробна активність, протівірусна активність.

SUMMARY

Matyushkina M. V. Pharmacological activity of new coordination compounds of metals with citric acid. –On the rights of manuscripts.

Thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences in specialty 14.03.05 “Pharmacology”. – National Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

The dissertation is devoted to the study of the toxicometric profile and the clarification of the neurotropic and antimicrobial properties of four purposefully synthesized compounds – (Mg, Co) bis (citrate) germanites (stannates).

For the first time in the acute experiment it has been revealed that magnesium bis (citrate) germanite belongs to practically nontoxic (V class) and relatively safe (VI class) substances when administered intraperitoneally to mice and rats, in the case of oral – to low toxic (IV class) substances, as well as magnesium bis (citrate) stannate. At intraperitoneal administration to two types of animals stamacit belongs to class V. Cobalt bis (citrate) germanite and stannate (respectively, a gercocit and stancocit) in both ways of application to mice and rats belong to IV class (low-toxicity) of the compound.

The effect of new compounds on the behavior of intact rats has been studied in the «open field» test. It has been found that the compounds had depressant neurotropic effects: stanmacit≈gercocit>stancocit>germacit. A study of co-administration of BAS with standard stimulant and depressant showed that all compounds revealed antagonism to the amphetamine sulfate and synergism to diazepam. BAS was located in the following sequence by the force of interaction with amphetamine: stancocit≈stanmacit>gercocit>germacit, and the exact opposite when administered concurrently with diazepam: germacit>gercocit>stanmacit≈stancocit. The stannates are predominantly dopaminergic and adrenoblocking whereas germanites have a GABA-mimetic effect. The results of the study of the effect of new BAS on the expressiveness and duration of thiopental sleep revealed that the compounds reduced the latent period of hibernation and prolonged the duration of sleep: gercocit>germacit>stanmacit≈stancocit. The results of this series of experiments coincide with previous studies on synergistic effects with another GABA-mimetic of diazepam and confirm the assumption of the GABA-mimetic mechanism for the implementation of neurotropic effects, in particular germanites. It has been first discovered that the new BAS in a wide range of doses in different ways influenced the emotional behavior of animals. Germanites exhibited significant anti-aggressive properties: the gercocit (+sedation)>stanmacit (+sedation)>stancocit > germacit (+sedation).

The first study of the nootropic properties of the new compounds showed that the germanium-containing compounds had the most pronounced influence on the process of developing the conditional reaction of active avoidance and on the expressiveness of the animal's mnemonic functions. The gercocit improved the animal training process, short-term and long-term memory. Germacit also had a fairly expressive anti-amnesic effect. Stancocit improved only short-term memory processes. The ability of BAS to influence stereotyp behavior of animals has been studied on the background of the administration of apomorphine hydrochloride. It was found that tin-containing BAS reduced apomorphine-induced stereotyping in rats (stancocit >stanmacit). The results obtained in both tests of the 'rotational rod' and 'angle 80° of the mesh' showed that by the severity of the muscle relaxant action and the effect on the coordination of animal movements: stanmacit>stancocit>germacit>gercocit. With the use of different convulsants there have been first determined the peculiarities of the effect of the compounds on acute generalized convulsive activity of animals. Against the background of pentylenetetrazol, picrotoxin-induced germanates had the most expressive anticonvulsant effect which confirms the assumption about the GABA-mimetic mechanism of their neurotropic action and the effect

on the GABAA-receptor-chlorinated complex. Unlike the gercocit and germacit has shown efficacy in caseinuous convulsions which can be explained by its depressant effect on the release of excitatory amino acids. Tin-containing compounds with increasing dose demonstrated anti-convulsions effects in the conditions of pentylenetetrazole and cainate-induced generalized by convulsions. Replacing germanium on tin completely transforms the severity of the effect of BAS on convulsive syndrome induced by the reduction of GABA-ergic inhibition and activation of excitatory amino acids. The pro-acresive and convulsive activity of stannates with an increase in the dose has also been discovered, their expressive muscle relaxant effect, amphetamine antagonism and apomorphine agonism have also been identified in favor of a complex dose-dependent mechanism of neurotropic depressant activity: inhibition of catecholamergic mediation, dopamine and noradrenergic systems, not excluding the effect on receptors of exciting amino acids and opioidergic transmission.

The results of the next stage of the *in vitro* study of antibacterial activity of new compounds for the first time proved that the most expressive antistaphylococcal activity was cobalt-containing compounds, and their germanium derivative (gercocit) most effectively inhibited the growth of strains of *S.aureus ATCC 25923* (sensitive) and *2781* (moderately stable). The multi-resistant strain of *S. aureus Kunda* was equally sensitive to both BAS. The gercocit applied together with benzylpenicillin-sodium potentiated its action on strains *S. aureus ATCC 25923* and *2781*. Stancocit resulted in a significant potentiation of the antibiotic activity only in relation to the strain *S. aureus 2781*. With the consistent use of the gercocit and antibiotic, their antistaphylactic activity in relation to the multi-resistant strain of *S. aureus Kunda* increased. The gercocit and stancocit significantly inhibited the growth of the A/Hong Kong/1/68 (H3N2) influenza virus strain. Cobalt-containing compounds showed more expressive activity against human influenza A strains/Hong Kong/1/68 (H3N2), A/PR/8/34 (H1N1), and birds H5N3.

The novelty is as follows. The results of this study on the reseach of toxicological and pharmacodynamic properties of 4 new compounds make it possible to recommend (Co) bis (citrate) germanite (gercocit) for further development as a promising substance for the complex treatment and prevention of neuroinfections complications which along with antistaphylococcal and anti-influenza activity has distinct neurotropic (sedative-anxiolytic, nootropic, the absence of hypnotic effect and indistinct muscle relaxation) properties. In addition, the mechanisms of neuronal action of germannates (GABA-mimetic effect) and stannates (anticatecholaminergic activity) testify to the prospect of their further research as future anxiolytics and neuroleptics.

Key words: multimetallic (Mg, Co) bis (citrate) germanites (stannates), safety, neurotropic activity, antimicrobial activity, antiviral activity.