

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ЖУК

ОЛЬГА ВІКТОРІВНА

**ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ЕКЗОГЕННИМИ
ЛІГАНДАМИ ГАМК-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСУ
І МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ЙОГО
ФУНКЦІОНУВАННЯ *IN VIVO***

14.03.08.-Фармакологія

Автореферат

дисертації на здобуття вченого ступеня

доктора біологічних наук

Одеса - 1996



00739451 (Т)

рукопис.

Робота виконана в Одеському державному університеті ім. І.І. Мечникова

Науковий консультант:

Академік АМН України,
доктор біологічних наук,
професор,
ГОЛОВЕНКО Микола Якович.
Доктор біологічних наук, старший
науковий співробітник
ЗІНЬКОВСЬКИЙ Володимир Георгійович.

Офіційні опоненти:

1. Член-кор. НАН і АМН України, доктор
медичних наук, професор
КОМІСАРОВ Ігор Васильович
 2. Доктор біологічних наук, професор
ТАРАНЕНКО Валерій Дмитрович
 3. Доктор медичних наук, старший
науковий співробітник
РОЗАНОВ Всеволод Анатолійович
- Інститут фізіології ім. О.О. Богомольца
НАН України

Провідна установа:

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольца
НАН України

Захист відбудеться:

« ____ » _____ 1996 року

о _____ годині на засіданні Спеціалізованої ради Д 05.04.02 при
Одеському державному медичному університеті (270100, м. Одеса, пров.
Валіховський, 2).

Автореферат розіслано: « ____ » _____ 1996 року.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці університету.

Вчений секретар Спеціалізованої ради,
доктор медичних наук, професор

Л.С. Годлевський

Загальна характеристика роботи

Актуальність проблеми

Дослідження принципів функціонування ГАМК_A - медіаторної системи здійснюються на різних рівнях організації біологічних систем, при різноманітних схемах взаємодії ліків з організмом і знаходяться на ступені систематизації та опрацювання адекватного математичного апарату опису даних взаємодій.

Узагальнення інформації в наведеній галузі у взаємозв'язку з молекулярно-біологічними (Müller W.E., 1982; Pellow S., File S.E., 1984; Barnard E.A, 1996, Olsen R.W., et al., 1996), біохімічними даними (Gallager D.W., et al, 1985) по вивченню бензодіазепінового рецептору (Braestrup C., Nielsen M., 1983) і ГАМК-рецепторного комплексу (ГАМК-рк) (Akaike N., 1985; Bowery N.G., et al., 1984), у нормі і патології (Quast U., Vollmer K.O., 1983; Katoh J., et al., 1995), філо- і онтогенезі (Mhatre M.C., Ticku M.K., 1992; Akaike N., et al., 1996) має на меті дві принципові задачі: 1) отримання поглибленого знання про структуру ГАМК-рк і принципи його функціонування в умовах взаємодії з екзо - і ендогенними лігандами; 2) проєкції наведеної інформації на галузь досліджень по корекції патологічних станів лігандами рецепторів з метою оптимізації їх клінічного вивчення і застосування.

Дослідження функціональних особливостей ГАМК-рк *in vivo* в умовах взаємодії екзогенних лігандів різних субодиниць і спиртів, дія яких опосередкована зазначеною медіаторною системою; та адекватний математичний аналіз досліджуваних аспектів наведено у цій роботі.

Накопичена значна кількість даних, що вказують на участь ГАМК-медіаторної системи у регуляції багатьох фізіологічних функцій і ряду патологічних станів організму.

Д.В. Стефанків
Львів, Україна

Основні результати вивчення принципів взаємодії ГАМК-рк і його модифікаторів виконані біохімічними і молекулярно-біологічними методами і підсумовані у відповідних оглядах і монографіях (Olsen R.W. et al., 1984; Akaike N., 1985; Pellow S., et al., 1984; "GABA: Receptors, Transporters and Metabolism", 1996). Дослідження функції ГАМК-рецептору на клітинному і тканинному рівнях досить повно наведені у монографіях Раевского К.С., Георгиева В.П. (1986).

Разом з тим дослідження принципів функціонування ГАМК-рк на основі ефекторного моделювання недостатньо систематизовані. Це обумовлено тим, що можливості фармакологічних досліджень на цілісному організмі значно утруднені функціями гістогематичних бар'єрів, що перешкоджають кількісній дії деяких вхідних величин. Це у першу чергу відноситься до проникнення до біофазы дії екзогенної ГАМК (медіатора) і більшості її синтетичних аналогів.

Недостатнім, часто тільки якісним (альтернативним), є математичний апарат результатів фармакологічних досліджень. В зв'язку з цим відчуваються труднощі у формальному описанні їх функції у термінах сучасної теорії рецепторів і молекулярної фармакології ("агоніст-антагоніст", типи антагонізму та інші).

Стосовно медіаторної системи, що досліджується у роботі, структуризація фармакологічних даних, отриманих у дослідях *in vivo* (зокрема включення у параметри відповідних моделей показників, що виведені з результатів молекулярно-біологічних досліджень), практично не здійснювалась.

У останні роки більшість дослідників приділяють значну увагу вивченню ролі ГАМК-медіаторної системи у формуванні ряду фармакологічних ефектів спиртів. Дискоординація, седативні прояви, протитривожна і антиконвульсійна дія алкоголю виявились у значній мірі опосередковані ГАМК-системою (Ticku M.K., 1990; Reynolds J.N., Prasad A., 1991).

Разом з тим до цього часу не визначені місця рецепції і молекулярні механізми дії етанолу на медіаторні системи ЦНС, незадовільно вивчені спадково-детерміновані особливості функціонування медіаторних систем ЦНС під впливом фармакологічних агентів і етанолу.

В зв'язку з вищезазначеним, актуальними є наші дослідження змін функціональних особливостей ГАМК-рецепторного комплексу в нормі та патології *in vivo* при дії екзогенних лігандів і алкоголю, взаємозв'язок їх фармакокінетики і фармакодинаміки, адекватне математичне моделювання досліджуваних процесів, що дозволяє провести порівняльний аналіз результатів робіт, виконаних на різних біологічних рівнях (*in vivo* та *in vitro* - клітинний, молекулярно-біологічний і т.д.). Теоретичні розробки моделі функціонування ГАМК-медіаторної системи в умовах дії екзогенних лігандів і спиртів *in vivo* є передумовою цілеспрямованого пошуку лікарських засобів, що корегують патологічний стан, викликаний порушенням функцій ГАМК-медіаторної системи.

Метою роботи є дослідження і структурно-функціональне моделювання принципів дії ГАМК-рк *in vivo* в умовах дії його екзогенних лігандів (агоністів, інверсних агоністів, антагоністів) і аліфатичних спиртів.

Згідно з метою роботи були поставлені задачі, що потребували експериментального вирішення і математичного моделювання досліджуваних процесів:

1. Розробити методичні підходи до кількісної оцінки фармакологічних ефектів екзогенних лігандів ГАМК-рк і спиртів у нормі і на моделях експериментальної патології.
2. Визначити типи модифікації і здійснити систематизацію ефектів екзогенних лігандів різних субодиниць ГАМК-рк на підставі кількісної оцінки параметрів їх дії.
3. Розробити і оптимізувати методи кількісної реєстрації швидкооборотних фармакологічних ефектів лігандів ГАМК-рк і спиртів

при одночасному визначенні вмісту ^{14}C -аналогів і їх метаболітів у біофазі (головному мозку) дослідних тварин.

4. Дослідити фармакологічні ефекти аліфатичних спиртів, провести їх типізацію (ГАМК-залежні, ГАМК-незалежні).

5. Вивчити процеси фармакокінетики ^{14}C -похідних 1,4-бенздіазепину, нового класу транквілізаторів - проліків (гідазепам, пептидамідобензофенони), етанолу і їх фізіологічно активних метаболітів у організмі дослідних тварин.

6. Провести математичне моделювання взаємозв'язку параметрів процесів фармакокінетики і фармакодинаміки екзогенних лігандів і етанолу, здійснити ефекторний прогноз концентрації сполук, що досліджувались і продуктів їх біотрансформації у тест-об'єкті (плазмі крові) і біофазі дії (головному мозку).

7. На основі вивчення механізму взаємодії етанолу з ГАМК-медіаторною системою провести фармакологічний пошук лікарських засобів, що знімають патологічні наслідки вживання алкоголю.

8. Здійснити математичне моделювання процесів функціонування ГАМК-рк *in vivo* (конформаційно-рівноважна модель) і на її підставі охарактеризувати основні типи модифікації конформаційного стану ГАМК-рк екзогенними лігандами.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що вперше:

Розроблена система методів кількісної оцінки швидкооборотних ефектів екзогенних лігандів ГАМК-медіаторної системи і аліфатичних спиртів при одночасному визначенні їх радіоактивних аналогів і метаболітів у біофазі дії.

Визначені параметри залежностей "доза-концентрація-ефект" екзогенних лігандів різних субодиниць ГАМК-рк на основі математичного моделювання процесів.

Вивчені типи модифікації взаємодії екзогенних лігандів ГАМК-рк. Проведено ефекторне моделювання процесів фармакокінетики транквілізаторів.

Запропонована нова конформаційно-рівноважна модель функціонування ГАМК-рк *in vivo* і дана характеристика основних типів модифікації агоністами, інверсними агоністами і антагоністами конформаційного стану.

Вивчено ряд фармакологічних ефектів (антиконвульсійний, снодійний, міорелаксантий, токсичний) етанолу і інших первинних спиртів на експериментальних тваринах із різною алкогольною мотивацією.

Досліджені типи модифікації дії алкоголю лігандами ГАМК-рк. Проведена типізація ефектів як ГАМК-опосередковані і ГАМК-незалежні.

Вивчено взаємозв'язок фармакокінетики і фармакодинаміки ¹⁴C-етанолу в організмі мишей із різною алкогольною мотивацією. Запропонована математична модель нелінійних процесів фармакокінетики етанолу. Здійснено ефекторний прогноз концентрації етанолу у біофазі дії на підставі кількісної оцінки ряду його швидкооборотних ефектів.

Проведена фармакологічна оцінка і ефекторний аналіз процесів фармакокінетики ряду перспективних лікарських засобів, що знімають патологічні ефекти алкоголю (похідні імідазобенздіазепинів, 1,4-бенздіазепинів, пептидамідобензофенонів). Встановлені форми взаємозв'язку відсіків ("ефекторного", "біофазі дії" і плазми крові) схеми біокінетики проліків і їх метаболітів.

Запропоновані до розширеного вивчення нові антиалкогольні засоби: 5-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, що знімає симптоми гострого алкогольного отруєння і препарат пролонгованої дії, тривалість дії якого залежить від введеної дози - N-(бензилоксікарбоніл) гліцил-гліциланілід (2-бензоїл-4-бром).

Науково-практичне значення роботи

Робота виконана відповідно до планів програм ДКНТ СРСР (0.74.05 завдання 01) “Вивчення причин і механізмів виникнення психічних захворювань, розробка методів профілактики і реабілітації хворих” та державних науково-технічних програм України (0.69.07) “Розробка і впровадження у практику методів і засобів діагностики і корекції порушень внутрішнього середовища організму людини” (етап 07.09.03.112), “Створення ряду нових ефективних засобів, які комплексно знімають симптоми гострого алкогольного отруєння, абстинентного синдрому і потягу до вживання алкоголю, а також токсичної дії інших спиртів”.

На основі виконаного дослідження розроблена модель функціонування ГАМК-медіаторної системи *in vivo* і з'ясовані механізми взаємодії екзогенних лігандів і етанолу з цим рецепторно-іонофорним комплексом. Вона вносить істотний внесок у розвиток теоретичної фармакології і має високу прогностичну значимість для раціональної терапії.

Розроблені і модифіковані методи математичного аналізу фармакокінетичних даних, які можуть бути з успіхом використані в експериментальній і клінічній фармакології при визначенні взаємозв'язку вмісту ліків і їх метаболітів і кількісними показниками їх фармакологічного ефекту. Ці дані є теоретичним та практичним обґрунтуванням нового напрямку у галузі фармакології.

Результати проведених досліджень стали підставою для впровадження у практику (розширених біологічних випробувань і використання) гідазепаму, N-(бензилоксікарбоніл) гліцил-гліциланілід (2-бензоіл-4-брома) для зняття алкогольного абстинентного синдрому і 5-метил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепин-2-он - аналептика, що знімає симптоми гострого алкогольного отруєння.

Особистий внесок дисертанта у розробку наукових результатів, що виносяться на захист полягає в формулюванні мети і задач дослідження, розробці методів, практичній їх реалізації, обговоренні та інтерпретації

отриманих результатів, математичному аналізу дослідних даних, формулюванні висновків роботи.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. Структурно-функціональне моделювання принципів взаємодії ГАМК-медіаторної системи і її екзогенних лігандів, включаючи аліфатичні спирти *in vivo* базувалось на ефекторному аналізі їх фармакокінетики в організмі дослідних тварин.

2. Переваги швидкооборотних ефектів лігандів різних субодиниць комплексу, для оцінки функціональних особливостей ГАМК-рк, полягають у взаємооднозначному співвідношенні між введеною дозою, концентрацією у біофазі дії, фармакологічною дією і часом досліді.

3. Параметри залежностей “доза-концентрація-ефект”, “час-концентрація-ефект” агоністів ГАМК-рк свідчать про слідувачі закономірності: плазма крові і головний мозок функціонують як єдиний відсік кінетичної схеми розподілу в організмі дослідних тварин; концентрація лігандів у головному мозку і плазмі крові зростає лінійно від введеної дози; фармакологічний ефект є концентраційно-центральною.

4. Математичне моделювання процесів взаємозв'язку фармакодинаміки і фармакокінетики агоністів і інверсних агоністів дозволило описати модифікацію екзогенними лігандами функціонального стану комплексу конформаційно-рівноважною моделлю. Форма взаємодії фармакологічних ефектів модуляторів ГАМК-рк визначається відмінностями у направленості зрушення станів рівноваги конформерів системи.

5. Аліфатичні спирти мають ГАМК-міметичні властивості. Їх антиконвульсійний ефект проявляється, на відміну від бензодіазепінів і барбітуратів, при відсутності (дефіциті) ендогенної ГАМК.

Характерними особливостями модифікації конформаційного стану ГАМК-рк є: для барбітуратів - стабілізація А-конформації (що сприяє відкриттю іонних каналів); для конвульсантів, незалежно від місця їх

рецепції, - у його дестабілізації; для 1,4-бенздіазепинів - дестабілізації В - форми (нативної, з низькою проводимістю іонофору).

6. Ряд фармакологічних ефектів (міорелаксантийний, снодійний, антиконвульсійний) аліфатичних спиртів є ГАМК-опосередкованими і модифікується лігандами ГАМК-рк. Гостра токсична дія етанолу є ГАМК-незалежною. На летальний ефект не впливає ні один із досліджених лігандів комплексу.

7. Процеси фармакодинаміки і фармакокінетики ^{14}C -етанолу в організмі мишей із різною алкогольною мотивацією (СВА, С57BL/6) демонструють наступні закономірності: існування двох фаз (антиконвульсійної (5хв.-4год) і субконвульсійної (6-24 год)) при зміні ефекту у часі; кінетична схема розподілу етанолу включає процес інтенсивного надходження спирту у внутрішнє середовище організму і дві фази нелінійної (ферментативної) і експоненціальної (лінійної) елімінації етанолу і його метаболітів. Різниця у наданні переваги алкоголю даними лініями мишей не визначається параметрами його фармакокінетики.

8. Порівняльна оцінка фармакологічних ефектів потенціальних антиалкогольних засобів і їх ефекторний аналіз дозволив запропонувати гідазепам і похідне пептидамідобензофенону для зняття абстинентного синдрому, а конвульсант - 5-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепі-2-он - при явищах гостого алкогольного отруєння.

Апробація роботи.

Матеріали дисертації представлені на IV Всесоюзному симпозиумі з цілеспрямованого пошуку нових фізіологічно активних речовин (Рига, 1981); I Всесоюзній конференції "Методи індивідуалізації і оптимізації применения лекарственных средств". (Тбілісі, 1982); International symposium "Cytochrome P-450, structure and functions" (Minsk, 1982); Всесоюзному симпозиумі "Фармакологія производных ГАМК" (Тарту, 1983); I Всесоюзній нараді з проблеми "Биологически активные соединения, меченные радиоактивными изотопами",

(Звенигород, 1985); конгресі фармакокінетичного товариства Угорщини (Будапешт, 1985); V з'їзді фармакологів УРСР (Запорожжє, 1985); Congress of Pharmacological Society of Hungary (Budapest, 1985); Всесоюзній конференції "Цитохром Р-450 и охрана внутренней среды человека" (Москва, 1985); Молодіжній конференції з синтетичних і природних фізіологічно активних сполук (Ереван, 1986); Всесоюзній конференції з фармакокінетики "Фармакокинетические исследования при создании и применении лекарственных средств" (Каунас, 1987); VI Всесоюзному фармакологічному з'їзді "Фармакология и научно-технический прогресс" (Ташкент, 1988); VII міжнародній конференції з лікарської токсикології (Берлін, 1988); Всесоюзній конференції "Оценка фармакологической активности химических соединений: принципы и подходы" (Купавна, 1989); VI з'їзді фармакологів УРСР (Харків, 1990); Всесоюзній конференції "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам" (Ростов-на-Дону, 1990); VIII Soviet-Italian meeting on neuropsychopharmacology (Leningrad, 1990); III Всесоюзній конференції з фармакокінетики "Современное состояние и перспективы развития фармакокинетики" (Москва, 1991); конференції, "Перспективи створення та виробництва лікарських засобів на Україні" (Одеса, 1993); Наукова конференція, присвячена 100-річчю з дня народження академіка О.І. Черкеса (Київ, 1994); Першого національного з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології" (Полтава, 1995).

Публікації Матеріали дисертації складені в 2-х розділах колективних монографій, 1 методичні рекомендації, 17 статей, тезах 25 доповідей.

Структура дисертації. Дисертаційна робота надрукована на 297 сторінках, ілюстрована 58 малюнками та 44 таблицями; робота містить у собі вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів, 4 глави власних досліджень

(15 розділів), висновки, список літературних джерел, котрий включає 287 найменувань, у тому числі 237 іноземних авторів.

ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження

Сполуки, реактиви і експериментальні тварини, використані у дослідній роботі

Дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки екзогенних лігандів ГАМК-медіаторної системи було проведено з використанням агоністів - похідних 1,4-бенздіазепіну, їх попередників і метаболітів (феназепам - I, гїдазепам - II, 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепин-2-он - III, N-(бензилоксікарбоніл) гліцил-гліциланілід (2-бензоіл-4-бром) - IV, та інші), а також їх радіактивних аналогів, антагоністів бенздіазепинового рецептору похідних імідазобенздіазепіну (Ro 15-1788), синтезованих у ПНДЛ-5 Одеського держуніверситету і Фізико-хімічному інституті НАН України; барбіталу натрія (медіналу), бензоналу, оксібутирату натрія (ГОМК) ("Реакім"), мусцимолу ("Sigma"), інверсних агоністів: пікротоксину, бікукуліну ("Sigma"), коразолу, тіосемікарбазиду и его похідних, 5-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепин-2-ону (V) (синтезовані у ПНДЛ-5 ОДУ).

Для проведення досліджень з фармакології аліфатичних спиртів були використані первинні аліфатичні спирти: метанол, етанол, пропанол, бутанол, гептанол і ізоаміловий спирт (Реакім), при вивченні процесів фармакокінетики застосували ^{14}C -етанол (1,3 μmol) (ВТО "Ізотоп").

Експерименти були виконані на мишах безпородних, лінії СВА, С57BL/6 і F₁ (СВАхС57BL/6). Досліджувані водорозчинні сполуки вводили у ізотонічному розчині NaCl, ліпофільні - у твіновій суспензії і зв'язані з ліпосомальною мембраною. Були використані внутрішньоочеревинний (і.р.), внутрішньовенний (і.в.) і інтрагастральний (і.г.) способи введення речовин і розчинів дослідним тваринам. Контрольним тваринам вводили

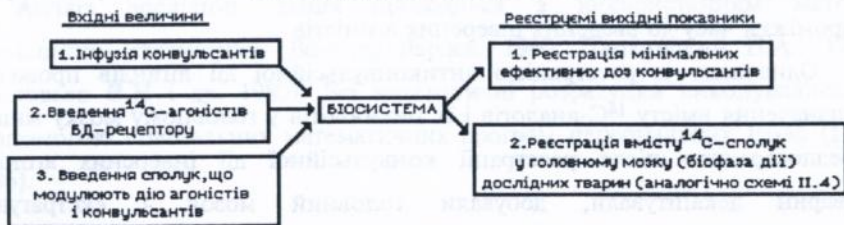
відповідні об'єми фізіологічного розчину, твінової суспензії і ліпосомальної емульсії.

Експериментальні моделі вивчення фармакодинаміки і фармакокінетики лігандів ГАМК_A-рецепторного комплексу

Для комплексного дослідження процесів фармакодинаміки і взаємозв'язку її з фармакокінетикою аліфатичних спиртів і екзогенних лігандів ГАМК-рк нами були використані, розроблені і оптимізовані експериментальні моделі, що засновувались на порівнянні фармакокінетичних і фармакологічних (ефекторних) даних, із застосуванням радіометричних, радіохроматографічних і інш. фізико-хімічних методів аналізу. Використаний методичний підхід дозволяє провести ефекторний аналіз фармакокінетики досліджуваних сполук і типізацію процесів їх взаємодії з ГАМК-медіаторною системою. Загальна методологія наведена на схемі 1.

Схема 1.

Схема ефекторного аналізу фармакокінетики психотропних препаратів, їх попередників і метаболітів.



Снодійний і токсичний ефекти алкоголю оцінювали по настанню і тривалості бокового положення і вірогідності розвитку летального ефекту на протязі 24 год експерименту у мишей ліній C57BL/6 і CBA при введенні їм i.g. зростаючих доз (1-18 г/кг) аліфатичних спиртів (Воронина Т.А., 1982). При вивченні дії екзогенних лігандів на гостру токсичність етанолу дослідні тварини були розбиті на дві групи, одній з яких i.g. вводили етанол у зростаючих дозах, а іншій - конвульсанти і антиконвульсійні речовини (агоністи, інверсні агоністи і антагоністи

ГАМК-рк) на фоні зростаючих доз етанолу. На протязі 5 хв. - 24 год оцінювали летальний ефект контрольної і дослідної групи мишей.

Порушення координації рухів, ходи і рівноваги оцінювали по тесту обертового стрижня (Воронина Т.А., 1982).

Антагонізм із конвульсійними агентами оцінювали у дослідях на мишах виходячи з властивостей препаратів попереджувати клоніко-тонічний компонент (КС) і тонічну екстензію (ТЕ) конвульсивного припадку. Конвульсійні сполуки вводили підшкірно і внутрішньоочеревино у дозах, що викликають показники конвульсійного припадку у 99% тварин. Антиконвульсійні засоби вводили дослідним тваринам у різних дозах і.р., і.в., і.г. і у різні проміжки часу (0,5-24 ч) до введення інверсних агоністів.

Як кількісний показник зміни функцій медіаторних систем *in vivo* запропоновано метод реєстрації порогових доз інверсних агоністів (мінімальні ефективні дози - ЕД (мг/кг)) при їх внутрішньовенній інфузії з постійною швидкістю, що викликають клоніко-тонічні здригання (ДКТЗ), клоніко-тонічні судоми (ДКТС), тонічну екстензію (ДТЕ). Антиконвульсійні речовини вводили різними способами у конкретні проміжки часу до введення інверсних агоністів.

Одночасно із реєстрацією антиконвульсійної дії лігандів проводили визначення вмісту ^{14}C -аналогів і їх метаболітів у головному мозку мишей. Безпосередньо після реєстрації конвульсійної дії інверсних агоністів тварин декапітували, добували головний мозок і екстрагували радіоактивний матеріал. Загальний радіоактивний матеріал визначали на основі однофазної (рідина - тверде тіло) екстракції органічними розчинниками. Визначення проводили на сцинтиляційних лічильниках "Beckman" LS 100C і "Ruck- β " (США).

Використання мічених сполук дозволяє застосувати систему методів (схема 2), що забезпечують найбільш повне визначення не тільки загального радіоактивного матеріалу, але і вихідної сполуки, груп її

метаболітів, а також - індивідуальних (окремих) метаболітів у організмі експериментальних тварин.

Схема 2.

Схема визначення вихідних і окремих груп метаболітів



Кількісна оцінка вмісту досліджуваних екзогенних лігандів у біосубстратах включала оптимізацію методів і математичне моделювання процесів їх визначення у модельних експериментах і у дослідях *in vivo*, на основі методів однофазної і двофазної (рідина-рідина) екстракції.

Аналіз дослідних даних проводився з використанням методів варіаційної статистики (Ван-дер Варден, 1960; Плохинский Н.А., 1980; Соловьев В.Н і др. 1980). Всі математичні розрахунки виконувались за допомогою спеціальних математичних програм персональних ЕВМ (IBM 486).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Структурно-функціональні фармакологічні моделі

у дослідженні ГАМК-рк *in vivo*

Вивчення особливостей функціонування *in vivo* ГАМК-рк при дії його екзогенних лігандів було проведена на підставі основного методу експериментальної фармакології - ефекторного моделювання досліджуваних процесів. Кінцевим наслідком взаємодії екзогенних лігандів з місцями зв'язування (рецепторами) різних субодиниць ГАМК-рк, модифікації ними провідності хлорного іонофору (ефектора ГАМК-рк) у

тормозних хімічних (ГАМКергічних) синапсах ЦНС є фармакологічний ефект.

У цій роботі проведена структуризація фармакологічних даних, що включають кількісну оцінку ряду послідовних етапів вивчення дії екзогенних лігандів ГАМК-рк.

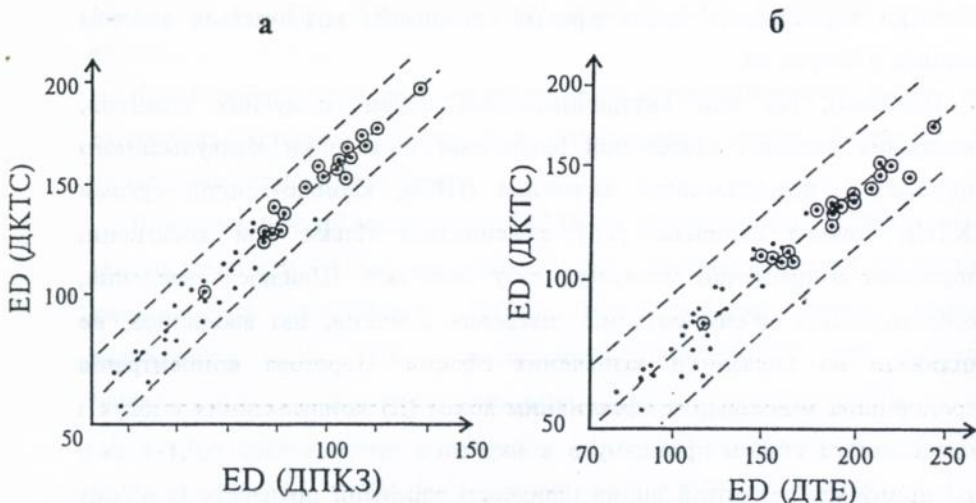
Вивчення функції модуляторів ГАМК-рк (бенздіазепіни, барбітурати) в умовах дефіциту ГАМК, що створювалось шляхом введення дослідним тваринам тіосемікарбазиду (ТСК), показало, що форми кривих залежностей “доза ТСК - антиконвульсійний ефект” при введенні барбіталу натрія описується рівнянням: $ED_i - ED_c = ad_i^n$ де $-ED_c$ - доза ТСК, що викликає розвиток визначеної вірогідності ефекту в контрольній групі тварин, ED_i - доза ТСК, що викликає аналогічний ефект на фоні введення d_i - дози барбіталу натрія, n - коефіцієнт ($n=1,8$). Зміна величин ED_i при введенні феназепаму відповідає гіперболі другого порядку ($n=2$): $ED_i - ED_c = (ED_{max} - ED_c)d_i^n / (K_d + d_i)^n$. Відповідність отриманих нами значень величин показників ступеню n значенню величини коефіцієнта Хілла, отриманого у дослідях *in vitro* при дослідженні форми залежності “доза-ефект” дії ГАМК по показнику хлорної провідності нейрональних мембран ($n=1,9-2,0$) (Абрамец И.И., Комиссаров И.В., 1982; Masanobu Nakahiro et al., 1996), дозволяють припустити, що квадратичні форми вивчених залежностей відображають специфіку процесу взаємодії ГАМК з ГАМК-рецептором на фоні дії його лігандів в умовах дефіциту медіатора (з одним рецептором зв'язується дві молекули ГАМК).

Математичне моделювання процесів фармакодинаміки екзогенних лігандів мусить ґрунтуватись на взаємнооднозначній відповідності між кількісними показниками фармакологічного ефекту, зміною їх концентрації і часу досліду. Швидкооборотні ефекти, що полягають у реєстрації мінімальних ефективних доз при внутрішньовенній інфузії інверсних агоністів ГАМК-рк є найбільш перспективними для цієї мети,

оскільки вираженість даних ефектів однозначно визначається вмістом лігандів у біофазі дії.

Показано, що при внутрішньовенній інфузії інверсних агоністів, реєстрація вихідних показників біосистеми (показники конвульсійного припадку - псевдоклонічні здригання (ПКЗ), клоніко-тонічні судоми (КТС), тонічна екстензія (ТЕ) здійснюється тільки при досягненні порогової концентрації конвульсанта у біооб'єкті. Швидкість введення, концентрація і об'єми розчинів інверсних агоністів, що вводились, не впливали на показники зазначених ефектів. Порогова концентрація пропорційна мінімальним ефективним дозам (Д) конвульсійних сполук і визначаються станом організму в конкретний інтервал часу ($\pm 0,1-1$ хв.), що припускає неістотний вплив швидкості елімінації препарату із об'єму розподілу (плазми крові) і дозволяє використовувати ці величини (ДПКЗ, ДКТС, ДТЕ) для вивчення часової динаміки антиконвульсійного ефекту і залежностей "доза-ефект" агоністів ГАМК-рк. При інфузії коразолу, бікукуліну, пікротоксину і бемеріду, величини ДПКЗ, ДКТС, ДТЕ і показники їх варіації лінійно взаємопов'язані у групах інтактних тварин і на фоні введення їм антиконвульсійних речовин, що реалізують свою дію на ГАМК-рк (мал. 1). Це припускає достатність використання одного з наведених показників при оцінці антиконвульсійної дії лігандів. Ефекторний аналіз фармакокінетики агоністів ГАМК-рк передбачає встановлення однозначної відповідності між фармакокінетичним профілем агоністів і динамікою антиконвульсійної дії. Для цього необхідно визначення залежності "доза-концентрація" агоніста у плазмі крові (основний тест-об'єкт у клінічній практиці) і головному мозку (біофазі дії), співвідношення їх вмісту у наведених об'єктах і оцінка впливу модифікуючих факторів.

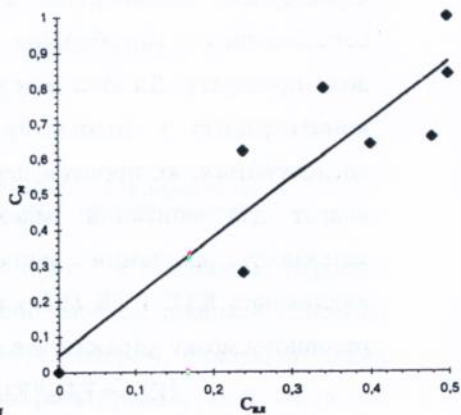
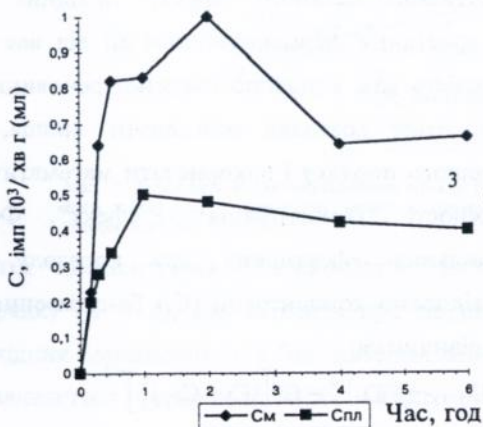
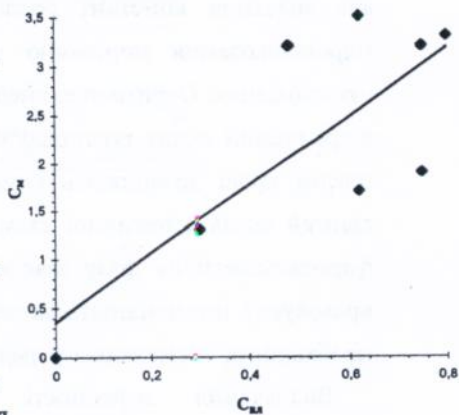
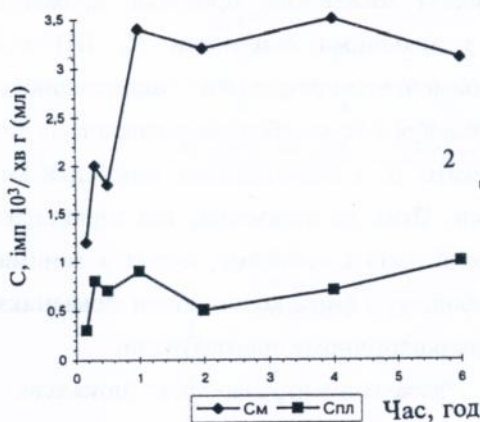
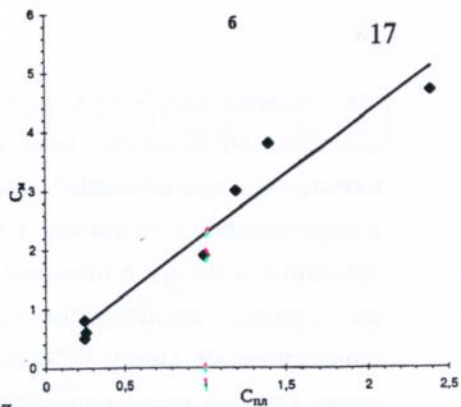
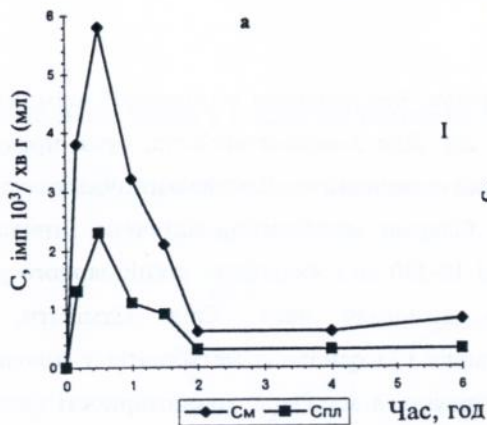
Було визначено, що вміст ^{14}C -матеріалу у плазмі крові і головному мозку після введення похідних барбітурату, 1,4-бенздіазепину і їх фізіологічно активних метаболітів стаціонарні, залежності "доза-концентрація" - ліній-



Мал. 1. Кореляційна залежність між мінімальними ефективними дозами коразолу, що викликають псевдо-клонічні здригання (ДПКЗ) і клоніко-тонічні судоми (ДКТС) (а), тонічну екстензію (ДТЕ) і клоніко-тонічні судоми (ДКТС) (б).

ні, плазма крові і головної мозок функціонують як єдиний (центральний) відсік кінетичної схеми розподілу. Характер взаємозв'язку не змінювався у часі і не залежав від впливу модифікуючих факторів, пов'язаних з особливостями надходження сполуки у організм (спосіб введення, різні форми) і концентрації препарату.

Необхідно відмітити, що оцінка вмісту вихідного агоністу в організм є лише початковим етапом дослідження, оскільки екзогенні ліганди в організмі експериментальних тварин підлягають інтенсивній біотрансформації. У цьому зв'язку розроблені нами методичні підходи (схема 2) дозволили визначити вихідну сполуку, основні групи метаболітів, індивідуальні продукти біотрансформації і дослідити їх фармакодинаміку. На мал. 2 наведена характерна для похідних 1,4-бенздіазепину і їх метаболітів кінетика і співвідношення концентрації досліджуваних сполук у тест-об'єкті і біофазі дії. Особливістю зміни концентрації вихідної сполуки,



Мал. 2. Кінетика (а) і співвідношення (б) вмісту III (1) та його метаболиту (2) і суми продуктів ароматичного гідроксилювання (3) у головному мозку (C_M) і плазмі крові ($C_{Пл}$) мишей при внутрішньоочеревинному введенні ^{14}C -III у дозі 1,4 мг/кг.

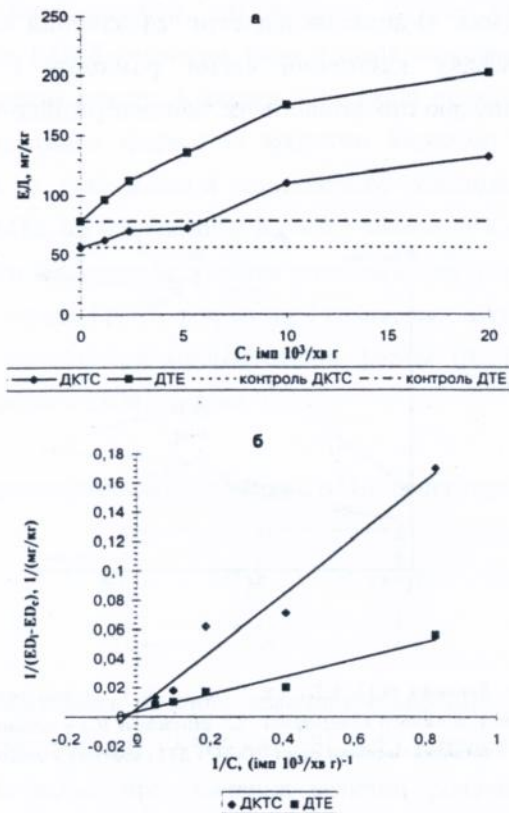
суми вільних метаболітів є процес інтенсивного розподілу і елімінації у дослідженому біооб'єкті (мал. 2а). Для 3-оксиметаболітів, суми продуктів окислення ароматичних ядер молекули бенздіазепину, а також водорозчинних і зв'язаних з білками метаболітів, відмічене інтенсивне зростання їх вмісту в інтервалі 10-120 хв і зберігання стаціонарного рівня на протязі досліджуваного інтервалу часу. Слід відмітити, що співвідношення вмісту ^{14}C -лігандів і їх основних метаболітів у головному мозку і плазмі крові підпорядковується загальній закономірності (мал. 2), але значення констант розподілу нижче для продуктів ароматичного гідроксилювання порівняно з вихідними сполуками (I, III) і їх 3-оксипохідних. Отримані експериментальні результати і закономірності при формалізації даних розподілу сполук і їх метаболітів у головному мозку і плазмі крові дозволяють описати їх з відповідними коефіцієнтами як єдиний відсік кінетичної схеми. Отже ці параметри, що характеризують фармакокінетичну фазу взаємодії ліків і організму, поряд з даними, що враховують інтенсивність метаболізму і фармакологічними показниками є необхідними елементами у фармакологічному прогнозуванні.

Визначення залежності “доза-концентрація-ефект” показало, що характерною особливістю антиконвульсійного ефекту похідних 1,4-бенздіазепину є гіперболічне зростання фармакологічної дії від введеної дози препарату. Лінійна залежність між кількістю введеної речовини і її концентрацією у головному мозку дозволяє розглянути явища, що досліджуються, як процеси першого порядку і використати математичний апарат для описання залежності “концентрація - ефект”. Форма залежності зростання мінімальних ефективних доз коразолу, що викликають КТС і ТЕ (ED_i) відносно концентрації (C_i) бенздіазепинів у головному мозку виражається рівнянням:

$$(ED_i - ED_c)(ED_{\max} - ED_c)^{-1} = C_i^n [(C_i + C_{50})^n]^{-1}$$

Лінеаризація даних у подвійних обернених координатах $\left\{ \frac{1}{ED_i - ED_c}, \frac{1}{C_i} \right\}$

і подальший регресійний аналіз показав (мал. 3), що

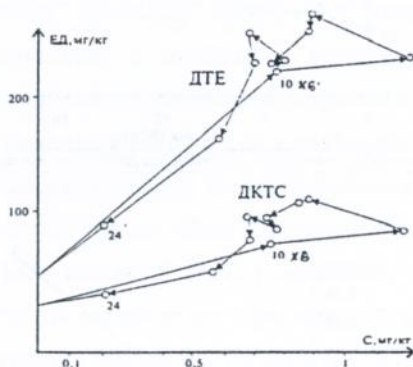


Мал. 3. Залежність антиконвульсійного ефекту III (ДКТС і ДТЕ коразолу) від його вмісту (C) у головному мозку в прямих (а) і підвійних обернених координатах (б).

крива “концентрація - антиконвульсійний ефект” є гіперболою першого порядку ($n = 1$), що свідчить про перший порядок процесів взаємодії похідних бенздіазепіну з бенздіазепіновим рецептором, у результаті яких розвивається фармакологічний ефект, що реєструється. Цей висновок підтверджується результатами дослідів *in vitro* (Akaike N., 1985; Абрамец

И.И., Комиссаров И.В., 1982). Для медіналу відмічена лінійна залежність “доза-концентрація-ефект”.

Відсутність значного гістерезису дослідних даних для похідних 1,4-бенздіазепину (мал. 4) дозволяє віднести “ефекторний відсік” і біофазу дії до єдиного відсіку кінетичної схеми розподілу і охарактеризувати антиконвульсійну дію цих агоністів як “концентраційно-центральну”.



Мал. 4. Динаміка (0,17; 0,32; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 8; 24 год) вираженості гістерезису залежності концентрації ^{14}C - феназепаму (С) у головному мозку мишей - антиконвульсійний ефект (ДКТС і ДТЕ) коразолу у мишей.

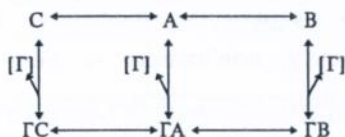
Конформаційно-рівноважна модель функціонування ГАМК-рк

Аналіз особливостей проявлення фармакологічних ефектів екзогенних лігандів, опосередкований функцією ГАМК-рк *in vivo*, обумовлений його внутрішньою структурою, фізико-хімічними властивостями (зокрема, конформаційними змінами). У цій роботі його виконано при співвіднесенні дослідних даних і запропонованої нами конформаційно-рівноважної моделі взаємодії ГАМК і ГАМК-рецептора.

На підставі робіт з дослідження функцій ГАМК-рк у молекулярно-біологічних, біохімічних і інших роботах *in vitro* (Tallman J.E., Gallager D.W. 1985; Akaike N., 1985; Комиссаров И.В., 1986) можна припустити, що ГАМК-рк (або його частина), що включає у себе бенздіазепиновий рецептор і власне ГАМК-рецептор, існує у трьох конформаціях із різною провідністю хлорного каналу: А-форма, з високою провідністю іонофору; В - стабільна (нативна форма) із закритим каналом; С - стабільна, десенситизована, з відповідними константами дисоціації конформерів комплексу з ГАМК: $K_B \approx 1$ мкмоль, $K_A \approx 0,1$ мкмоль і $K_C \approx 0,01$ мкмоль. Розглянуті роботи дозволяють зробити висновок, що існує (як мінімум) шість можливих станів ГАМК-рецептору і комплексу останнього з ГАМК у фізіологічних умовах: три конформаційні форми (А, В і С), а також комплекси цих форм з ГАМК (схема 3).

Схема 3

Процеси перетворення конформерів ГАМК-рецепторного комплексу



Припускаючи можливість вільного взаємоперетворення наведених форм (А, В, С) і їх комплексів із ГАМК (АГ, ВГ, СГ) у присутності останньої (Γ), виходячи із даних про значення величин рівноважних констант зв'язування (K_A , K_B і K_C) і припустивши, що всі конформації комплексу знаходяться у стані динамічної рівноваги або у стаціонарному стані, ми

заклучили що:

$$\left[\begin{array}{ccccc} & & \xrightarrow{(1)} & & \xrightarrow{(2)} \\ & \xrightarrow{k_A} & & \xrightarrow{k_C} & \\ & & \xrightarrow{(3)} & & \\ & & & & \end{array} \right] \text{A} \quad \text{GA} \quad \text{GC} \quad \text{C}$$

де $[\Gamma]/K_A$ і $[\Gamma]/K_C$ -

константи рівноваги процесів утворення комплексів (ГА і ГС). Приписавши константам рівноваги процесу $\text{GA} \xrightarrow{a} \text{GC}$ величину (а), ми, виходячи з принципу мікроскопічної оборотності можемо виразити константи рівноваги процесів (1), (2) і (3) як $a[\Gamma]/K_A$, $1/a [\Gamma]/K_C$ і K_C/K_A .

Приписавши константі рівноваги процесу ($BG \xrightarrow{b} GA$) значення (b), а отже - процесу ($BG \xrightarrow{ab} CG$), можна охарактеризувати всі стани ГАМК-рк, виходячи із трох дослідно відомих величин (K_A , K_B і K_C), а також двох - введених нами (a і b) для описання співвідношення конформерів АГ, ВГ і СГ (схема 3).

Оскільки кількість рецепторів у активованій формі (відкритий іонофор) є функцією конформаційного стану комплексу ГАМК-рецептору з ГАМК і те що хлорна провідність в основному визначається вмістом АГ, можна описати основні типи модифікації ГАМК-рк (як і основні класи сполук - модифікаторів) у термінах значень величин констант рівноваги конформерів і їх зміни під впливом екзогенних лігандів (табл.1).

Дана модель дозволила всі фізіологічні явища, обумовлені введенням модифікаторів ГАМК-рк, віднести до одного із вісьми типів модифікації функціонального стану комплексу.

Складність структури ГАМК-рк, кооперативність функцій його субодиниць роблять доцільним вивчення особливостей розвитку фармакологічного ефекту, пов'язаного із дією екзогенних лігандів на елементах функціонального блоку ГАМК-рк.

На підставі гіперболічної функції (гіпербола першого порядку) залежність між величинами вхідної дії (дози екзогенних лігандів $-D_I$) і зміною вихідних показників (ефектів) біосистеми (E_i) формалізація даних виконується як: $E_i = E_{\max} (K_D^n D_I^{-n} + 1)^{-1}$, де E_{\max} - максимальний ефект (при $D_I \rightarrow \infty$), K_D - константа, n - коефіцієнт кооперативності процесу. Використання цього рівняння робить можливим лінеаризацію даних залежності "доза-ефект" у координатах $\{E_i, D^{-1/n}\}$, де E_i - накопичені частоти мінімальних ефективних доз. Для конвульсійної дії коразолу і піктороксину по обом показникам не відмічено кооперативності ефектів ($n=1$). Для конвульсійної дії бікукуліну по обом показникам фармакологічного ефекту визначені коефіцієнти кооперативності ($n=2$).

Таблиця 1

Характеристика основних типів модифікації конформаційного стану

ГАМК-бенздіазепиново-іонофорного комплексу екзогенними лігандами

Тип	№	Зміна (збільшення↑ і зменшення↓) констант рівноваги процесів (a,b)	Зсуви процесів рівноваги*	Зміна параметрів процесів рівноваги комплексів	Фармакологічна дія сполук лігандів ГАМК-рк
I	1	a↑, b↑	ГC←ГА←ГВ ↑_____	Посилення десенситизації	Часткові агоністи БДР (РК 81165, РК 9084, триазолопіридазини, С 218 872)
	2	a↓, b↓	ГC→ГА→ГВ _____↑	Зниження де- сенситизації	Часткові агоністи БДР (FG 7142)
II	3	a↓, b↑	ГC→ГА←ГВ _____	Стабілізація А- форми	Агоністи активованої форми комплексу- (барбітурати, піразолпіридини)
	4	a↑, b↓	ГC←ГА→ГВ _____	Дестабілізація А- форми	Антагоністи активованої форми комплексу (коразол, пikротоксин)
III	5	a const, b↓	ГC←ГА←ГВ ↑_____	Дестабілізація В- форми	Агоністи БДР (1,4- бенздіазепини, 1,5- бенздіазепини)
	6	a const, b↑	ГC→ГА←ГВ _____↑	Стабілізація В- форми	Антагоністи БДР (Ro 15-1788, CGS 8216)
IV	7	a↑, b const	ГC←ГА←ГВ ↑_____	Стабілізація С- форми	Часткові агоністи БДР (β-карболіни)
	8	a↓, b const	ГC→ГА→ГВ _____↑	Дестабілізація С- форми	Етанол

* Стрілками позначений напрямок зсуву рівноваги відповідних процесів.

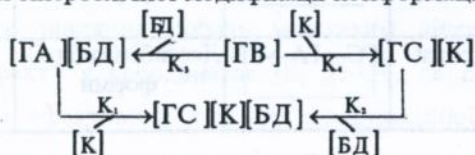
Значення ED_{50} на фоні введення d_i , бенздіазепину ($ED_{50,i}$) змінюється відносно контрольної величини ($ED_{50,c}$) до значення, що досягає ($ED_{50,max}$

- $ED_{50,c}$), де $ED_{50,max}$ - максимальний антиконвульсійний ефект при введенні $d_i \rightarrow \infty$ дози бенздіазепину. Форма зростання значення $ED_{50,i}$ визначається природою (спорідненістю до рецептору (K_d) і порядком (кооперативністю) (m) процесу взаємодії антиконвульсанта $\left(\frac{d_i^m}{K_d^m + d_i^m}\right)$ і молекулярністю (n) процесу формування судомного ефекту на фоні впливу (d_i):

$$ED_{50,i} = ED_{50,c} + (ED_{50,max} - ED_{50,c}) \left(\frac{d_i^m}{K_d^m + d_i^m} \right)^n$$

Показник степеня (m) для бенздіазепинів і барбітуратів у наших дослідженнях дорівнює одиниці, що підтверджує запропоновану нами структуру елементарного функціонального блоку ГАМК-рк *in vivo*. Залежність “доза-ефект” і “концентрація - ефект” коразолу (на фоні зростаючої дози бенздіазепину) описується рівнянням наведеним вище, з показником степеня (n), що дорівнює одиниці (мал. 3).

Грунтуючись на положеннях конформаційно-рівноважної моделі ГАМК-рецептору і понятті “елементарного функціонального блоку ГАМК-рк”, можна припустити, що взаємодія однієї молекули коразолу (K) із функціональним блоком ГАМК-рк дестабілізує його А-конформаційний стан, взаємодія однієї молекули бенздіазепину (БД) - дестабілізує В - форму (закритий канал). Процеси модифікації функцій цього ансамблю при одночасній дії бенздіазепину і коразолу відбуваються відповідно до схеми гіперболічної модифікації конформаційних станів:



при умові $K_3 > K_2$. Підтвердженням існування комплексу $[ГС][K][БД]$ у десенситизованій С-формі є змішаний (гіперболічний) тип антагонізму коразолу і антиконвульсійного ефекту бенздіазепину.

Результати проведених досліджень показують, що бікукулін взаємодіє з обома місцями зв'язування ($n=1,75-1,8$) у структурі зазначеного блоку при формуванні конвульсійного ефекту і в умовах дії бенздіазепіну.

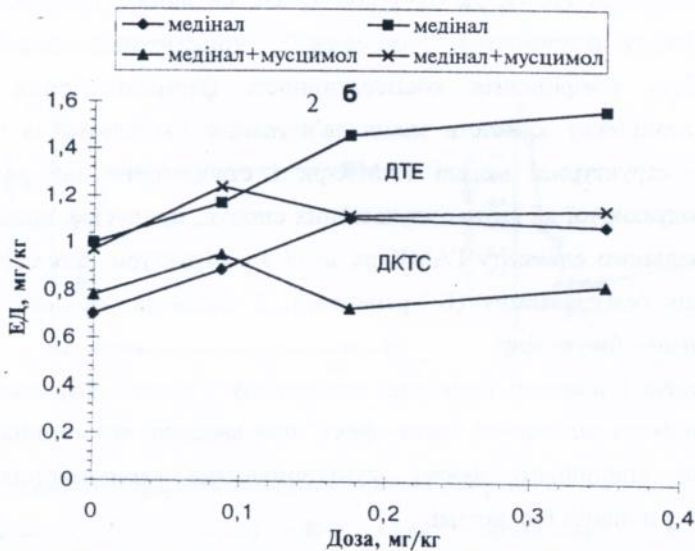
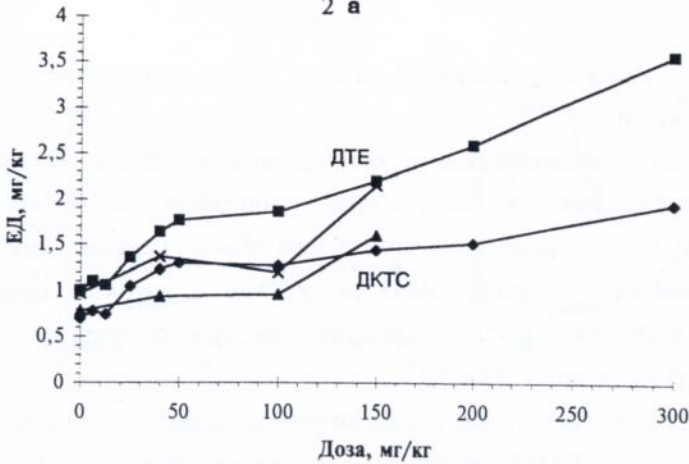
Аналогічна форма залежності спостерігалась при введенні мишам тіосемикарбазиду (ТСК). При введенні тваринам барбітурату і бенздіазепіну ED_{50} ТСК зростає відповідно до рівняння:

$$\ln \left[\left(\frac{ED_{50,max} - ED_{50,c}}{ED_{50,i} - ED_{50,c}} \right)^{0,5} - 1 \right] = \ln K_d - \ln d_i,$$

що припускає модифікацію

провідності хлорного каналу в умовах впливу зазначених сполук при рецепції не тільки двох, але і однієї молекули ГАМК у структурі функціонального блоку ГАМК-рк *in vivo*. Кількісні відмінності у дії бенздіазепинів і барбітуратів полягають у істотно більш високому (десятикратному) значенні $ED_{50,max}$ у останніх, що узгоджується з більш вираженою модифікацією провідності хлорного каналу виявленою раніше (Akaike N., 1985), та полягає у збільшенні часу перебування каналу у відкритому стані. Як зазначено вище, форма взаємодії фармакологічних ефектів модуляторів ГАМК-рк визначається розходженнями у направленості зсувів станів рівноваги конформерів (А,В,С) ГАМК-рецептору, а не конкретним місцем рецепції. Це узгоджується з визначеним конкурентним взаємовідношенням коразолу і барбіталу натрія у проявленні фармакологічної активності.

Через те, що барбітурат і досліджувані конвульсанти взаємодіють з різними субодиницями зазначеного ансамблю, адекватною результатом дослідів *in vivo* і *in vitro* є схема гіперболічної модифікації його станів. Механізм модуляції барбітуратом (ББ) полягає у стабілізації А-форми комплексу і зниженні швидкості його переходу у десенситизований стан (С-конформація). Із визначених форм залежностей виходить, що ефект екзогенних лігандів конвульсантів (L_c) різної хімічної природи - полягає у дестабілізації А-форми ГАМК-рк.



Мал 5. Залежність “доза-антиконвульсійний ефект” у мишей при введенні їм медіналу (а) і феназепаму (б) та одночасному введенні антиконвульсійних сполук і мусцимолу (3мг/кг)

мусцимолу можуть бути інтерпретовані як випадок часткового агонізму - спостерігається зміна направленості ефекту в умовах впливу “фоновий рівня” ендogenous агоніста - ГАМК. При введенні ТСК мусцимол виявляє антиконвульсійний ефект, але при сумісному введенні зазначеного часткового агоніста і модуляторів ГАМК-рецептору, що підвищують його спорідненість до ендogenous ГАМК - БД і ББ, спостерігається вірогідне

зниження їх антиконвульсійної дії на фоні інфузії конкурентного агоніста ГАМК - бікукуліну.

В зв'язку з вищесказаним і опираючись на дані, отриманих в молекулярно-біологічних дослідженнях, виявлений частковий агонізм мусцимолу *in vivo* може бути пояснений тільки меншою вірогідністю конформаційного переходу ГАМК-рк у стан з високою провідністю іонофору в умовах рецепції мусцимолу, ніж при взаємодії комплексу з ендогенним медіатором (ГАМК).

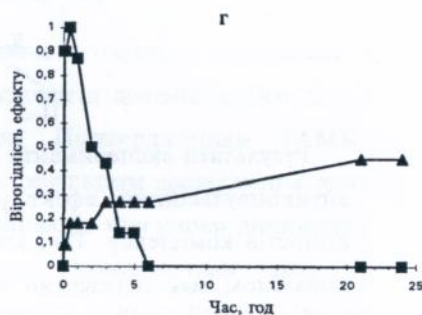
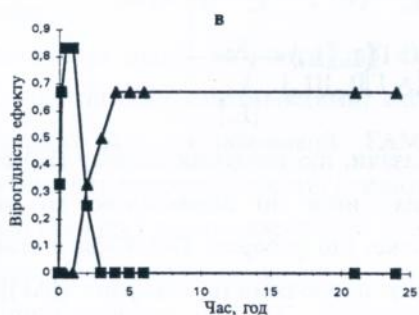
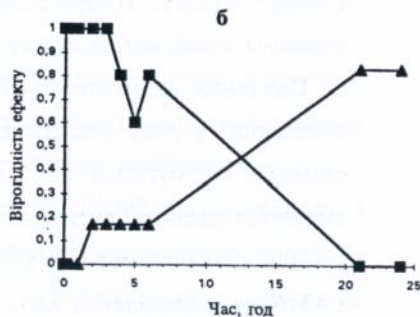
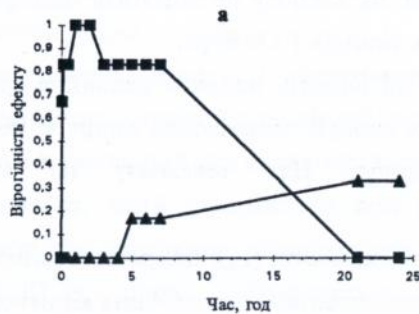
Таким чином ефекторний аналіз виявив кооперативність деяких типів взаємодії лігандів ГАМК-рк ($n=1$ або 2 , але не вище), гіперболічну або лінійну форму залежностей “доза-ефект”, “концентрація-ефект”. Отже, відповідність коефіцієнтів кооперативності фармакологічних ефектів лігандів комплексу кількість місць зв'язування на одному із чотирьох елементів структурної моделі ГАМК-рк і стабільність цих величин в умовах модулюючої дії антиконвульсійних сполук, припускає виділення як функціонального елементу ГАМК-рк *in vivo* - структури, що має 1 місце зв'язування бенздіазепіну (БД-рецептор), 2 місця зв'язування ГАМК і конкурентно - бікукуліну.

Приведені конкретні приклади антагонізму і сумації фармакологічної дії і зміни форм залежності “доза-ефект” при введенні екзогенних лігандів відображає специфічну форму функціонування елементарних блоків ГАМК-рк у цілісній біосистемі.

Ефекторний аналіз і моделювання дії аліфатичних спиртів *in vivo*

Дослідження ефектів міорелаксації, снодійного, антиконвульсійного і гострої токсичності аліфатичних спиртів у мишей

Дослідження ряду фармакологічних ефектів аліфатичних спиртів показали, що після введення досліджуваних спиртів явище міорелаксації розвивається достатньо швидко і логарифмічно зростає відносно введених доз (мал. 6). Вивчення гострої токсичності спиртів різної структури показало істотні відмінності у фармакологічній активності



Мал. 6. Динаміка фармакологічних ефектів спиртів: а - метанолу, б - етанолу, в - пропанолу, г - бутанолу. —■— - ефект міорелаксації —▲— - летальний ефект.

і динаміці смертності у мишей (мал. 6). Токсичний ефект пропанолу і бутанолу розвивається значно швидше, ніж метанолу і етанолу, у яких зона токсичної дії відмічена тільки для доз 5 г/кг і вище. Для снодійного ефекту характерна аналогічна залежність, відсутність модулюючого впливу конвульсантів і потенціювання ефектів етанолу антиконвульсантами (похідними 1,4-бенздіазепину і барбітуратів) і біохімічним попередником

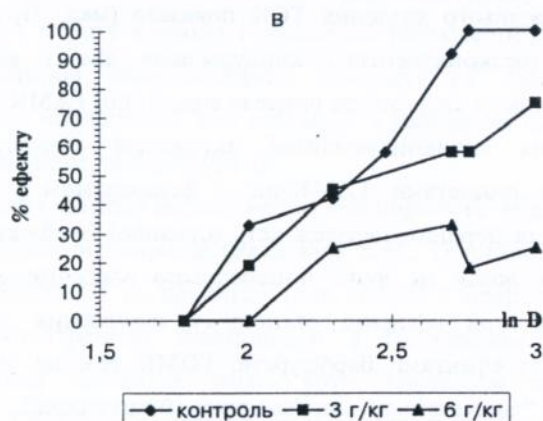
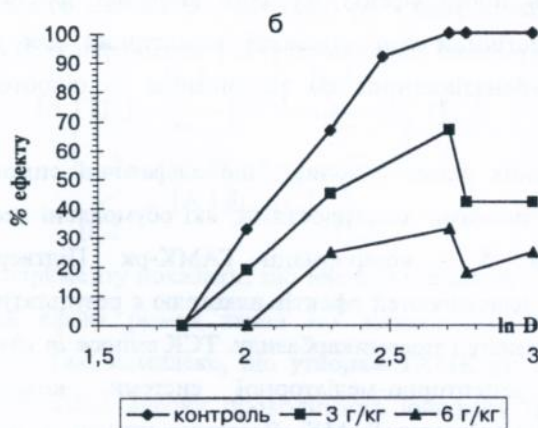
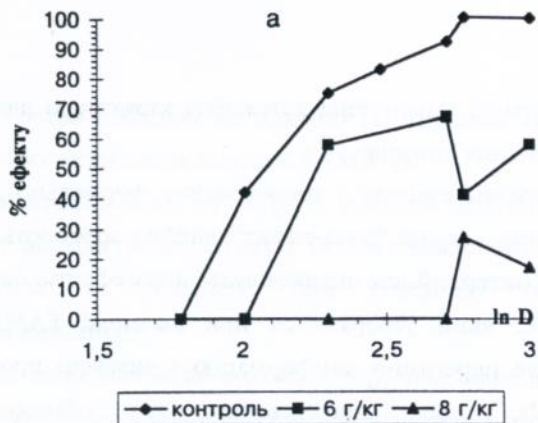
тонічної екстензії. Аналогічна залежність характерна для всіх досліджених нами аліфатичних спиртів.

При взаємодії етанолу і пікротоксину формально процес відповідає конкурентному - криві "доза-ефект" лінійно зростають. Аналогічний тип взаємодії характерний для антиконвульсійних ефектів барбітуратів.

Комплекс, який утворюється при взаємодії ГАМК-рк, етанолу і бемегрідум має переважно конформацію з низькою провідністю іонофору ($[CG][L_a][L_c]$), що проявляється у обмеженому зростанні антиконвульсійного ефекту на фоні введення зростаючих доз етанолу ($[L_a]$). Аналогічний тип взаємодії характерний для антиконвульсійних ефектів 1,4-бенздіазепинів по відношенню до пікротоксину, коразолу і бікукуліну.

З дослідних даних виходить, що аліфатичні спирти є сполуками з ГАМК-міметичними властивостями, які обумовлені дестабілізацією С - і стабілізацією А - конформації ГАМК-рк. Підтвердженням ГАМК-міметичних властивостей ефектів алкоголю є результати дослідження типу взаємодії етанолу і тіосемікарбазиду. ТСК змінює *in vivo* умови динамічної рівноваги рецепторно-медіаторної системи, компонентом якої є ендogenousний медіатор - ГАМК. Введення етанолу у зростаючих дозах на фоні попереднього введення ТСК показало (мал. 7), що ефекти спирту блокують (безконкурентно) конвульсивну дію і вірогідно знижують летальний ефект антагоніста синтезу ендogenousної ГАМК (мал. 7в).

Вивчення антиконвульсійної активності етанолу при сумісному введенні з агоністами ГАМК-рк - феназепамом і барбіталом натрія показало для першого незалежність (сумацію) їх ефектів, для другого - у зростаючих дозах на фоні попереднього введення етанолу (1 г/кг) - сумацію, а при введенні етанолу у зростаючих дозах - частковий антагонізм з ефектами барбітурата. ГОМК теж не змінював параметри залежності "доза етанолу - антиконвульсійний ефект".



Мал. 7. Залежність “доза-ефект” тіосемікарбазиду, що викликає клоніко-тонічні судоми (а), тонічну екстензію (б) і летальний ефект (в) в контрольній групі тварин і при введенні мишам зростаючих доз етанолу.

Наведені результати по дослідженню дії спиртів дозволяють типізувати фармакологічні ефекти спиртів (табл. 2).

Таблиця 2

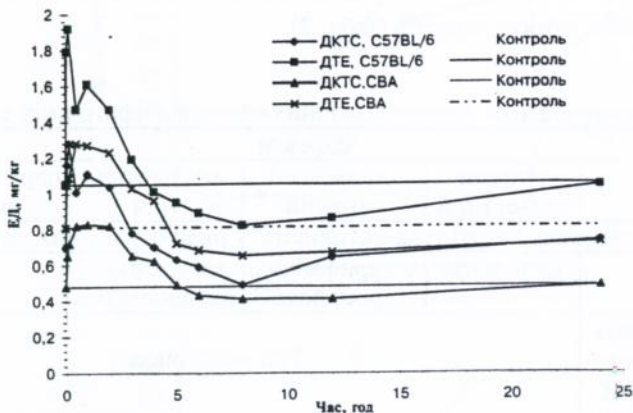
Характеристика фармакологічних ефектів аліфатичних спиртів

Ефекти					
	антикон- вульсійний	міорелак- сантичний	анальгетич- ний	наркотич- ний	токсич- ний
Залежність "структура-активність" у ряду первинних спиртів					
	нелінійна	логарифмічна, зростаюча	логарифміч- на, зростаюча	-	неліній- на
Модифікація ефектів екзогенними лігандами	Тип модифікації				
Агоністами: бенздіазепіни, барбітурати, ГОМК і т.д.	Сумація	Потенцію- вання	-	Потенцію- вання	Не взаємо- діє
Антагоністами: коразол, бемегрід пікротоксин бікукулін	Антагонізм	-	Антагонізм	Не взаємо- діє	Не взаємо- діє

Показана висока антиконвульсійна активність метаболіта етанолу - ацетальдегіда (\approx в двічі вища, ніж у вихідної сполуки). Типи і динаміка фармакологічних ефектів аналогічні етанолу. Це дозволяє припустити, що фармакологічний профіль етанолу у проміжку 0,5-4 год визначається сумарним ефектом вихідної сполуки і її основного метаболіту.

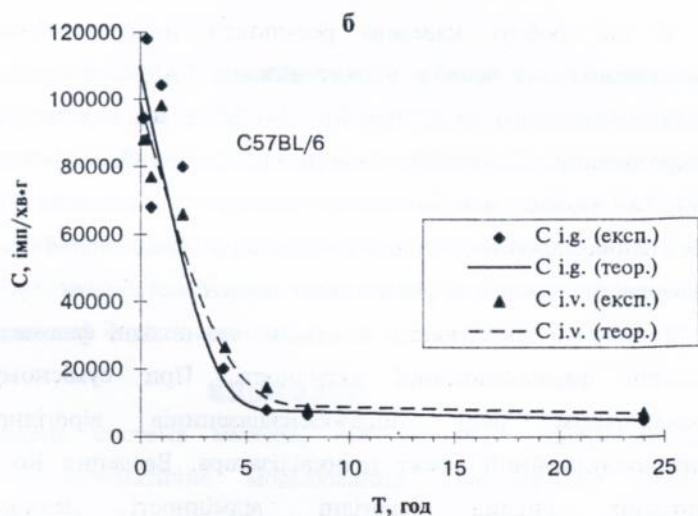
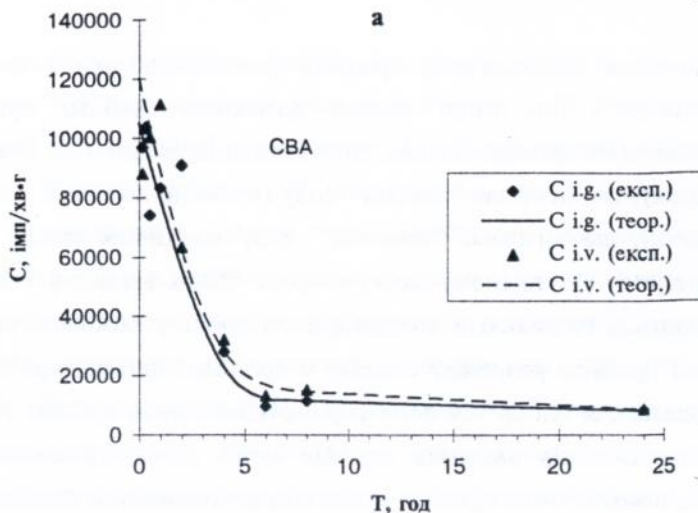
Дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки етанолу

Параметри процесів фармакодинаміки етанолу у мишей з різною алкогольною мотивацією (СВА, С57В1/6) показали існування двох фаз: антиконвульсійної (0,17-4 год) і субсудорожної (4-24 год) (мал. 8). Стабільність і можливість коректної кількісної оцінки кожної з цих фаз дозволяють запропонувати цей метод для визначення параметрів фармакодинаміки алкоголю як експрес - модель гострого алкогольного абстинентного синдрому.



Мал. 8. Зміна мінімальних ефективних доз бікукуліну (ЕД), що викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ) у часі після інтрагастрального введення мишам етанолу в дозі 2 г/кг.

Обґрунтована структура кінетичної схеми розподілу ^{14}C -етанолу в організмі дослідних тварин. Показане швидке надходження у внутрішнє середовище організму і розподіл між двома відсіками, що спричиняє формування двохфазного фармакокінетичного профілю ^{14}C -матеріалу. Кінетика швидкої (0,17-4 год) і повільної (4-24 год) фази елімінації ^{14}C -етанолу з організму мишей свідчить про протікання двох паралельних процесів - ферментативного (80-90% введеної дози) і експоненційного (10-20% введеної дози). Швидкість зниження вмісту ^{14}C -продуктів у інтервалі протікання ферментативного процесу не залежить від введеної дози і рівнів вмісту ^{14}C -етанолу в біосубстраті. У інтервалі "повільної фази" елімінація ^{14}C -продуктів з головного мозку - процес першого порядку: збільшення введеної дози приводить до пропорційного збільшення концентрації і швидкості процесу (мал. 9).



Мал. 9. Зміна концентрації ^{14}C -етанолу і його метаболітів у головному мозку мишей різних ліній (а -СВА; б - С57BL/6) при інтрагастральному ($C_{i.g.(\text{експ.})}$) і внутрішньовенному ($C_{i.v.(\text{експ.})}$) введенні етанолу у дозі 2 г/кг. $C_{i.g.}$ і $C_{i.v.(\text{теор.})}$ - теоретичні (розрахункові) значення вмісту при відповідних способах введення.

Вивчення взаємозв'язку процесів фармакокінетики і фармакодинаміки етанолу у цих ліній мишей дозволило зробити припущення про можливість співвідношення його антиконвульсійної дії із зміною вмісту у відсіку, що визначає "швидку" фазу і субконвульсивної - з його вмістом у відсіку, що визначає "повільну" фазу кінетичної схеми розподілу ^{14}C -матеріалу у головному мозку тварин. Шлях введення і лінія мишей не впливали на виявлені закономірності процесу елімінації етанолу (мал. 9). Для процесів розподілу етанолу в організмі мишей характерно нелінійне збільшення площі під його фармакокінетичною кривою у тест-тканині в залежності від введених доз. Це може визначати співвідношення між фармакологічним ефектом і токсичними наслідками вживання етанолу.

Дослідження біокінетики потенційних антиалкогольних препаратів, лігандів ГАМК-рк

У цій роботі наведені результати пошуку нових потенційних антиалкогольних засобів у ряду лігандів ГАМК-рк-похідних антагоніста бенздіазепинового рецептору $\text{Ro } 15-1788$; інверсних агоністів - коразолу, пікротоксину, бікукуліну, 5-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепин-2-ону (V); а також нового класу сполук - проліків (гідазепаму, N-(бензилоксікарбоніл) гліцил-гліциланлід (2-бензоїл-4-бром) (IV)), що утворюють у організмі фізіологічно активні метаболіти.

Результати дослідження показали, що похідні флюмазепілу не мають власної фармакологічної активності. При сумісному введенні з феназепамом ряду імідазобенздіазепинів вірогідно знижується антиконвульсійний ефект транквілізатора. Введення $\text{Ro } 15-1788$ і його похідних виявив вірогідні відмінності деяких показників антиконвульсійного ефекту етанолу від контрольних лише при високих дозах етанолу і флюмазепілу. Це свідчить про низьку перспективність використання досліджених сполук для зняття патологічних наслідків вживання алкоголю.

Введення в організм дослідних тварин інверсних агоністів на фоні зростаючих доз етанолу показало, що пікротоксин і V проявляють антагоністичний тип взаємодії з алкоголем. Але більш високі значення терапевтичного індексу сполуки V, порівняльно до пікротоксину, дозволили запропонувати його як найбільш перспективний антиалкогольний засіб, що знімає симптоми гострого отруєння спиртом.

Для прогнозування раціонального використання в лікарській практиці нових проліків проведено математичне моделювання взаємозв'язку параметрів їх фармакокінетики і фармакодинаміки. Так, гідазепам оптимально використовувати для створення пролонгованої дії, а його активний метаболіт - для швидкого створення максимального ефекту. При введенні зростаючих доз пептидамідобензофенонів тривалість дії лінійно зростає, але вираженість ефекту не досягає максимального у зоні стаціонарної дії (плато).

Нелінійність процесу біотрансформації сполуки IV обумовляє можливість регуляції сили (вираженості) і тривалості антиконвульсійної дії шляхом сумісного введення пептидоамідобензофенонів різної структури.

Наведені дослідження і методи моделювання біокінетики є підходом до ефекторного аналізу фармакокінетики лікарських препаратів, який дозволяє прогнозувати тривалість і вираженість їх фармакологічної дії і оптимізувати режими їх застосування.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена система методів, яка включає експериментальне дослідження і математичне моделювання взаємозв'язку процесів фармакокінетики і фармакодинаміки агоністів ГАМК-рецепторного комплексу що дозволила вивчити особливості його функціонування у фізіологічних умовах.

2. Моделювання фармакокінетики агоністів ГАМК-рецепторного комплексу проведено з використанням їх швидкооборотної дії, що

грунтують на визначенні мінімальних ефективних доз інверсних агоністів при їх внутрішньовенній інфузії, які викликають різні компоненти конвульсійного припадку. Встановлено взаємооднозначну відповідність між дозою (концентрацією) агоніста, що вводиться та його фармакологічним ефектом і часом досліду.

3. Концентрація агоністів (похідні 1,4-бенздіазепину, барбітурату і аліфатичні спирти) у плазмі крові (тест-об'єкт) і головному мозку (біофазі) лінійно зростає залежно від введеної дози. Плазма крові і головний мозок функціонують як єдиний центральний відсік кінетичної схеми розподілу сполук у організмі дослідних тварин.

4. Фармакодинаміка ("доза-ефект", "концентрація-ефект", "час-концентрація-ефект") агоністів виявляє лінійне, на фоні введення похідних барбітурату, гіперболічне обмежене на фоні введення 1,4-бенздіазепинів і необмежене для етанолу зростання мінімальних ефективних доз конвульсантів (бікукулін, пікротоксин, коразол, бемегрід), які реалізують свій ефект на різних субодиницях ГАМК-рк. Визначена антиконвульсійна дія агоністів комплексу може бути охарактеризована як концентраційно-центральна.

5. Моделювання процесів взаємозв'язку фармакодинаміки і фармакокінетики екзогенних лігандів ГАМК-рк показало відповідність коефіцієнтів кооперативності їх фармакологічних ефектів, кількості місць зв'язування на одному із чотирьох елементів структурної моделі ГАМК-рк і стабільність цих величин в умовах модулюючої дії антиконвульсійних сполук. Це припускає вичленення функціонального елемента ГАМК-рк - структури, яка вміщує 1 місце зв'язування бенздіазепину (бенздіазепиновий рецептор), 2 місця зв'язування ГАМК і конкурентно - бікукуліну.

6. Конформаційно-рівноважна модель взаємодії ГАМК-рецептору з ГАМК, яка враховує конформаційні зміни при модифікації функціонального стану комплексу екзогенними лігандами і введення в аналіз поняття "елементарного функціонального блоку" ГАМК-рк

свідчить, що форма взаємодії фармакологічних ефектів модуляторів ГАМК-рк, визначається відмінностями у направленості зсувів рівноваги конформерів (А - стан, що сприяє відкриттю, В - закриттю хлорного каналу, С - десенситизований стан) ГАМК-рецептору, а не конкретним місцем рецепції.

7. Антиконвульсійний ефект барбітуратів полягає у стабілізації А-конформаційного стану, похідних 1,4-бенздіазепину - у дестабілізації В-форми, конвульсійна дія екзогенних лігандів, інверсних агоністів ГАМК-рк (пикротоксин, бікукулін, коразол і т.д.) - у дестабілізації А- конформації ГАМК-рецептору. Фармакологічні ефекти мусцимолу можуть бути охарактеризовані як випадок часткового агонізму (стабілізація С-форми): при зниженні рівня ГАМК мусцимол виявляє антиконвульсійну дію, при одноразовому введенні з бенздіазепинами і барбітуратами - знижує їх ефект.

8. Аліфатичні спирти є сполуками з ГАМК-міметичними властивостями, обумовленими дестабілізацією С-форми і стабілізацією А-конформації комплексу. На відміну від похідних 1,4-бенздіазепину і барбітурату етанол проявляє антиконвульсійну активність і при відсутності (дефіциті) ендогенної ГАМК. Фармакодинаміка ацетальдегіду свідчить про його більш високу активність порівняно з вихідною сполукою (етанолом), а типи модифікації конвульсійних ефектів антагоністів ГАМК-рк - ідентичні виявленим раніш у спиртів.

9. Міорелаксанти, снодійні, антиконвульсійні ефекти етанолу є ГАМК-опосередкованими і модифікуються агоністами ГАМК-рк. Ліганди ГАМК-рк (агоністи, інверсні агоністи і антагоністи) не виявляють вірогідного впливу на гостру токсичність етанолу (ГАМК - незалежна дія спирту). В ряду аліфатичних спиртів (метанол, етанол, пропанол, бутанол, гексанол і ізоаміловий спирт) відмічене логарифмічне зростання ефектів міорелаксації і снодійного, а також нелінійне (максимальне для пропанолу) зростання антиконвульсійної і гострої токсичної дії алкоголю.

10. Дослідження зміни антиконвульсійного ефекту етанолу з часом у мишей з різною алкогольною мотивацією показує наявність двох фаз у фармакодинаміці: антиконвульсійної (1-4 год) і субконвульсійної (6-24 год). Вірогідність існування останньої дозволяє використовувати цю модель для скринінгу потенціальних лікарських засобів, які знімають наслідки абстинентного синдрому.

11. Обґрунтована структура кінетичної схеми розподілу етанолу в організмі мишей з різною алкогольною мотивацією і при різних способах введення і дозах. Показано, що процес надходження у біофазу достатньо швидкий, а процес елімінації складається з швидкої ферментативної (0,17-4 год) і повільної експоненційної (4-24 год) фаз і не залежить від лінії тварин і модифікуючих факторів. Розбіжності у переважному вживанні етанолу у різних ліній мишей не визначаються параметрами їх фармакокінетики.

12. Ефекторний аналіз потенційних антиалкогольних засобів серед лігандів ГАМК-рк виявив ряд сполук, які сприяють зниженню патологічних наслідків вживання спирту (для зняття алкогольного абстинентного синдрому): гідзапам, N-(бензилоксикарбоніл) гліцилгліциланлід(2-бензоїл-4-бром). Основною характеристикою дії етанолу на ГАМК-рк *in vivo* є розвиток значного ГАМК-незалежного гальмового ефекту. У зв'язку з цим здається перспективним використовувати як антиалкогольний препарат (для усунення гострого отруєння спиртами) сполуку, що знижує гальмовий ефект ГАМК-рк у присутності етанолу (5-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепин-2-он).

13. Ефекторне моделювання механізмів функціонування ГАМК-рк *in vivo*, яке включає конформаційно-рівноважну модель, дозволяє систематизувати їх у відповідності з типами впливу на функціональний стан ГАМК-рецептору і охарактеризувати принципи взаємодії сполук на структурах рецепторно-канального комплексу при формуванні фармакологічної відповіді у фізіологічних та патологічних умовах, що являє собою новий науковий напрямок вивчення медіаторних систем.

Перелік робіт, опублікованих за темою дисертації

1. Эффекторный анализ принципов функционирования и кооперативности субъединиц ГАМК-БД-рецепторно-ионофорного ансамбля. // В кн.: "Механизмы действия анксиолитических, снотворных и противосудорожных средств". К.: Наукова думка. 1988. - С. 98-175. (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я.)
2. Метаболизм,экспериментальная и клиническая фармакокинетика гидазепама. В кн.: Гидазепам.-К.: Наукова думка. 1992, - С. 20-63 (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Станкевич Е.А.)
3. Методичні рекомендації по доклінічному вивченню фармакокінетики лікарських засобів. К.: Фармакологічний комітет. 1995. - 28с. (співавт. Головенко М.Я., Безверха І.С. і др.)
4. Связывание липосомами феназепама и его фармакологические последствия // Докл. АН УССР. 1981.- сер. Б. - № 4. - С. 60-62 (соавт. Богатский А.В., Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Андронати С.А.).
5. Использование дисперсионного анализа для оценки противосудорожной активности 1,4-бенздиазепинов. // Бюлл. экспер.биол. и мед. -1982 -№ 6 -С.62-64. (соавт. Богатский А.В., Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я.).
6. Фармакокинетика и фармакодинамика феназепама, связанного с липосомами. // Хим. фарм. ж. 1982, - № 2 -С. 151-157. (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г.)
7. Оптимизация экстракции лекарственных средств из биологических сред. // Хим. фарм.ж. -1983. -№ 3 -С. 361-366. (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я.)
8. Факторы, изменяющие метаболизм и распределение феназепама в субклеточных фракциях гепатоцитов животных. // Вопросы медицинской химии. 1984, - № 4 -с. 67-71. (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Метешкин Ю.В.)

9. Соответствие органов и тканей мышей центральному и периферическому отсекам кинетической модели, основанной на данных соотношения лекарство-метаболит в плазме крови и других тканях // Фарм. и токс.- 1987.- № 6 - с. 65-68. (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Станкевич Е.А., Лисютин А.В.)

10. Обоснование структуры кинетической схемы распределения и выведения бромнордизапама и его метаболитов в условиях однократного и различных схем длительного введения препарата и его 14С-аналога. // Хим.- фарм. ж. - 1988.- 3 - с. 278-285. (соавт. Зиньковский В.Г., Василюнин Г.Б., Станкевич Е.А., Головенко Н.Я.)

11. Эффекторное моделирование действия лигандов ГАМК-рецепторного комплекса. Функциональное взаимодействие субъединиц комплекса // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1988. - № 5. - С. 529-531. (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г.)

12. Эффекторное моделирование действия лигандов ГАМК-рецепторного комплекса. Модификация конформационных состояний комплекса при совместном введении бенздиазепинов и барбитуратов // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1988. - № 10. - С. 451-453 (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г.)

13. Pharmacokinetic aspects of the development of tolerance towards 1,4-benzodiazepines in experimental pharmacology. // Zentralblatt fur Pharmazie, Pharmakotherapie und laboratoriums diagnostik. 1988. -v. 127. -No 5.- P. 318-319 (Golovenko N.Ya., Zinkovsky V.G.)

14. Эффекторное моделирование действия лигандов ГАМК-рецепторного комплекса. Кооперативность процессов и тип модификации комплекса судорожными агентами и их обратными агонистами // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1989. - № 4. - С. 453-455 (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я.)

15. Эффекторное моделирование действия лигандов ГАМК-рецепторного комплекса. Функциональное взаимодействие гипотетического рецептора

- спиртов с другими субъединицами комплекса // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1989. - № 9. - С. 211-213 (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г.)
16. Синтез и фармакокинетика ^{14}C - метилового эфира N-(2-амино-5-бромбензгидрил) - глицина. // Хим.- фарм. ж. 1990. - 9 - С. 26-28. (соавт. Григорян А.Р., Руденко О.П., Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я.)
17. Эффекторное моделирование действия лигандов ГАМК-рецепторного комплекса. Функциональное взаимодействие мусцимола и экзогенных модуляторов комплекса // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1991. - № 6. - С. 625-627 (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г.)
18. Сравнительная биокинетика нового пролекарственного препарата - гизапеама и его метаболита. // Бюлл. exper. биол. и мед.-1992 - № 1 - С.45-47. (соавт. Андронати С.А., Зиньковский В.Г., Тотрова М.Ю., Головенко Н.Я., Станкевич Е.А.)
19. Сравнительная фармакокинетика феназепама, связанного с липосомами. // Рук. деп. в Укр НИИНТИ от 29.04.85 № 86.10 К 85.
20. Противосудорожный эффект и распределение в организме мышей бромнордиазепама в условиях однократного и различных схем длительного введения препарата и его ^{14}C -аналога // Фарм. и токс. Рук. деп. в ВИНТИ 7211-В 14.10.87. (соавт. Станкевич Е.А., Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я.)
21. Моделирование процессов распределения и выделения из организма экспериментальных животных феназепама. // Тез. докл. IV Всес. симп. по целенаправленному изысканию физиол. актив. веществ. (Рига), Рига: 1981,-С.48. (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я.)
22. Системы методов и экспериментальные модели исследования фармакокинетики и метаболизма феназепама и сиднокарба // Тез. докл. 1 Всес. конф. "Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарственных средств". (Тбилиси), Тбилиси. -1982, -С.153-156. (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Созинов В.А., Середенин С.Б.)

23. Экспериментальная фармакокинетика феназепама. // Тез. докл. Там же. -С.171-174. (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., и др.)
24. Catalytic properties of ^{14}C -phenazepam oxigenazing monooxygenase systems // Abstr. International symposium "Cytochrome P-450, structure and functions", Minsk: 1982. -P .85. (Meteshkin Yu.V.,B., Golovenko N.Ya., Zinkovsky V.G., Yakubovska L.N.)
25. Моделирование процессов антагонизма производных 1,4-бенздиазепина и барбитала натрия с судорожным действием бикикуллина и коразола//Тез. докл. Всесоюзного симп. "Фармакология производных ГАМК" (Тарту 25-27 мая), Тарту: 1983,- -С.37. (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Созинов В.А.)
26. Синтез, химические и физико-химические свойства транквилизаторов, производных 1,4-бенздиазепина, меченных ^{14}C . // Тез. докл. I Всесоюзного совещания по проблеме "Биологически активные соединения, меченные радиоактивными изотопами". (Звенигород 7-9 октября), Москва. -1985. -С. 54-55. (соавт. Якубовская Л.Н., Зиньковский В.Г., Яворский А.С., Созинов В.А.)
27. Фармакокинетика новых производных 1,4-бенздиазепина. Функциональное и вероятностное моделирование. //Тез. докл. V съезда фармакологов УССР. (Запорожье 27-29 мая) Запорожье: 1985. -С. 61. (соавт. Зиньковский В.Г., Станкевич Е.А., Созинов В.А., Метешкин Ю.В.)
28. Pharmacokinetics of derivatives 1,4-benzodiazepines // Abstr. Congress of Pharmacological Society of Hungary (Budapest), Budapest. 1985. P. 37 (Golovenko N.Ya., Zinkovsky V.G.)
29. Окисление в цитомембранах ^{14}C -феназепама, связанного с липосомами. // Тез. докл. Всес. конф. "Цитохром P-450 и охрана внутренней среды человека."(Москва 12-18 августа), Пушкино: 1985, -С. 30. (соавт. Зиньковский В.Г., Андронати С.А., Якубовская Л.Н.)

30. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики производных 1,4-бенздиазепина (эффекторное моделирование процессов) // Тез. докл. VIII Молодеж. конф. по синт. и природ. физиолог. актив. соединений (Ереван, сент. 1986г.).- Ереван.- 1986.- С. 81.

31. Экспериментальное определение оптимального сочетания фармакокинетических параметров производных 1,4-бенздиазепина, обеспечивающих их максимальную доступность к месту действия. // Тез. докл. Всес. конф. по фармакокинетике. "Фармакокинетические исследования при создании и применении лекарственных средств". (Каунас, 3-4 сентября). Каунас: 1987.-С. 94-97. (соавт. Станкевич Е.А., Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г.)

32. Экспериментальная фармакокинетика психотропных препаратов. // Тез. докл. VI Всес. фармакологического съезда. "Фармакология и научно-технический прогресс". (Ташкент). Ташкент: 1988. -С. 90-91. (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г.)

33. Эффекторный анализ биотрансформации пролекарств (пептидамидобензофенонов) до фармакологически активных метаболитов. // Тез. докл. Всес. конф. "Оценка фармакологической активности химических соединений: принципы и подходы". (Купавна). Москва: 1989.- С. 117. (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Тотрова М.Ю.)

34. Определение типов модификации глицинового и ГАМК_A-рецепторных комплексов экзогенными лигандами (потенциальными лекарственными средствами) в опытах *in vivo* // Там же. С. 128 (соавт. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Станкевич Е.А.)

35. Модификация параметров фармакокинетики, определяющих развитие индивидуальных различий фармакодинамики психотропных веществ у экспериментальных животных. 1990. // Тез. докл. Всес. конф. "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотроп

ным средствам “ (Ростов- на - Дону, 22-24 мая). Ростов -на -Дону: 1990.- С. 10-11. (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г)

36. Modification of the effects of GABA-mediator systems exogenous ligands by ethanol - a method for analysis of the dynamics of anticonvulsant and abstinent phases of alcohol effects // Abstr. VIII Soviet-Italian meeting on neuropsychopharmacology. Moscow. -1990. -P. 22. (Zinkovsky V.G., Golovenko N.Ya.)

37. The pharmacological effects of ethanol and types of modulation of GABA system by exogenic ligands // Ibid.- -P. 109. (. Golovenko N.Ya , Zinkovsky V.G., Lisutin A.V.)

38. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики гидазепама и его метаболитов // Тез. докл. III Всес. конф. по фармакокинетике “ Современное состояние и перспективы развития фармакокинетики” (Москва, 18-19 декабря). Москва: 1991.- С. 74 (соавт. Зиньковский В.Г., Тотрова М.Ю., Головенко Н.Я., Станкевич Е.А.)

39. Эффекторное моделирование фармакокинетики первичных спиртов в организме мышей различных линий // Там же - С. 82 (соавт. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Василинин Г.Б.)

40. Дозозависимая кинетика биотрансформации пролекарства (пептидамидобенофенона) в лекарство (бенздиазепин), определяющая его фармакодинамический профиль. // Там же С. 132. (соавт. Григорян А.Р., Никифорова О.И., Зиньковский В.Г.)

41. Пути создания оптимального фармакокинетического профиля транквилизаторов, их биологических предшественников и метаболитов // Тез. докл. Украинской конф. “Перспективы создания и производства лекарственных средств на Украине” (Одесса, 4-8 октября) Харьков: 1993. С. 233. (соавт. Зиньковский В.Г., Станкевич Е.А., Тотрова М.Ю., Головенко Н.Я.)

42. Разработка экспериментальных моделей оценки фармакологических эффектов спиртов и их коррекция экзогенными лигандами медиаторных

систем ЦНС - потенціальними антиалкогольними препаратами // Там же - С. 205. (соавт. Федорова Е.А., Василюк Г.Б., Зінковський В.Г.)

43. Кількісний аналіз взаємодії фармакологічних ефектів аліфатичних спиртів і нейротропних засобів. // Тез. доп. Наукова конференція, присвячена 100-річчю акад. О.І. Черкеса: Київ. 1994. -С. 86. (співавт. Федорова О. А. Головенко М.Я., Зінковський В.Г.).

44. Біокінетика психотропних препаратів, їх попередників і метаболітів // Тез. доп. Першого національного з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології" (27-29 вересня 1995, м. Полтава). Київ: 1995. -С. 39-40. (співавт. Головенко М.Я., Зінковський В.Г.).

45. Моделювання особливостей функціонування ГАМК_{A2}-рецепторно-іонофорного комплексу *in vivo* // Там же. - С. 64-65. (співавт. Зінковський В.Г. Головенко М.Я.).

Жук О.В. Фармакологическая модификация экзогенными лигандами ГАМК-рецепторного комплекса и моделирование процессов его функционирования *in vivo*. (рукопись)

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук (14.03.08 - Фармакология), Одесский государственный университет им И.И.Мечникова, Одесса, 1996.

Защищается рукопись докторской диссертации, которая содержит экспериментальные данные и их математический анализ особенностей взаимодействия экзогенных лигандов и алифатических спиртов с ГАМК_{A2}-рецепторным комплексом (ГАМК-рк) в физиологических условиях (*in vivo*). Анализ принципов функционирования ГАМК-рк *in vivo* осуществлен на базе эффекторного моделирования процессов фармакодинамики и фармакокинетики лигандов ГАМК-рк. Проведена систематизация их действия в соответствии с типами влияния на функциональное состояние ГАМК-рецептора.

Ключові слова: ГАМК-рецепторний комплекс, екзогені ліганди, агоністи, інверсні агоністи, фармакодинаміка, фармакокінетика, ефекторне моделювання.

Zhuk O.V. Pharmacological modification of GABA-receptor complex by exogenic ligands and the modelling of processes of its functioning *in vivo*. (manuscript).

Doctor of Biological Sciences Dissertation (14.03.08 - pharmacology) Mechnikov State University, Odessa, 1996.

The manuscript of dissertation including experimental data and mathematical analysis of exogenic ligands and aliphatic alcohols interaction with GABA_{A2}-receptor complex (GABA-rc) in physiological conditions (*in vivo*) is set to defence. The GABA-rc's functioning principles analysis *in vivo* is carried out on the basis of GABA ligands pharmacodynamic and pharmacokinetic effector modelling processes. The accordance with the functional GABA state types their action systematisation is fulfilled.

Пішіано до друку 9.09.96 Формат 60x84/16 Папір офсетний
Обсяг 2 др. арк. Тираж 100 прим. Зам № 189

Надруковано в НВФ "Астропринт"
Одеса, Францізьський б-р, 24/26, к. 54
Тел: 68-77-33, 22-64-84

11280-0

AB 35.492