



УДК 615.21/281: 546.3:547.477.1

В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, Р. С. Вастьянов

Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів)

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: метали, пам'ять, навчання, ноотропні засоби.

З метою дослідження ноотропних ефектів нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів) – у 256 щурів вивчили особливості процесів формування умовного рефлексу, а також проявів коротко- і довгострокової пам'яті під їхнім впливом. Дослідження здійснили з використанням патофізіологічних і фармакологічних методів. Виявили, що станати впливають на формування умовного рефлексу активного уникнення, а також на вираженість мнестичних функцій. Гермацит і геркоцит мають позитивні ноотропні ефекти, які проявляються при введенні препаратів у малих дозах, а також характеризуються полегшенням процесу формування умовного рефлексу й покращенням коротко- і довгострокової пам'яті. Станмациту і станкоциту властиві ноотропні ефекти, які мають залежний від дози характер і проявляються переважно ноотропними ефектами в мінімальних дозах та амнестичними ефектами в дозах від 1/40 ЛД₅₀. Це свідчить, що для станатів характерною є ноотропна активність.

Ноотропные эффекты разнометалльных (Mg, Co) бисцитратогерманатов (станатов)

В. В. Годован, М. В. Матюшкина, Р. С. Вастьянов

С целью исследования ноотропных эффектов новых координационных соединений – разнометалльных (Mg, Co) бисцитратогерманатов (станатов) – у 256 крыс изучены особенности процессов формирования условного рефлекса, а также проявлений кратко- и долговременной памяти под их влиянием. Исследование провели с использованием патофизиологических и фармакологических методов. Установили, что станаты влияют на выработку условного рефлекса активного избегания, а также на выраженность мнестических функций. Гермацит и геркоцит вызывают положительные ноотропные эффекты, которые проявляются при введении препаратов в малой дозе, а также характеризуются облегчением процесса формирования условного рефлекса и улучшением кратко- и долговременной памяти. Станмациту и станкоциту присущи ноотропные эффекты, которые имеют зависимый от дозы характер и проявляются преимущественно ноотропными эффектами в минимальных дозах и амнестическими эффектами в дозах от 1/40 ЛД₅₀. Это свидетельствует, что станаты характеризуются ноотропной активностью.

Ключевые слова: металлы, память, обучение, ноотропные средства.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 41–46

Nootropic effects of bis(citrato)germanates (stannates) with different metals (Mg, Co) in their structure

V. V. Godovan, M. V. Matyushkina, R. S. Vastyanov

Aim. Nootropic effects of bis(citrato)germanates (stannates) with different metals (Mg, Co) have been investigated in this article. With this aim the peculiarities of conditioned reflex formation as well as short- and long-term memory manifestations under the influence of the investigated coordinative compounds have been studied for 256 rats with the help of pathophysiological and pharmacological methods.

Methods and results. It has been shown that stannates influence on the development of active avoidance conditioned reflex as well as on the manifestations of mnemonic functions. It has been found that germacit and gercocit induce positive nootropic effects that occur in case of low dose drugs administration and are characterized by relief of conditioned reflex formation and by short- and long-term memory improvement at the same time.

Conclusion. Stanmacit and stancocit also have nootropic effects that dependent on dose and are characterized by nootropic effect during administration in low doses and by amnestic effect at doses starting from 1/40 LD₅₀. This indicates that stannates show nootropic activity.

Key words: Metals, Active Escape, Conditioned-reflexory Activity, Memory, Learning, Nootropic Agents.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 41–46

Останніми роками особливу увагу приділяють дослідженню координаційних сполук германію, вивченню їхніх нейротропних властивостей [1,2]. Фахівці кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова синтезували нові координаційні сполуки – різнометальні (Mg, Co) бісцитратогерманати (станати). Вибір складових зумовлений їхньою фармакологічною активністю [3,4]. Дослідження гострої токсичності цих сполук показало, що бісцитратогерманат і бісцитратостанат магнію є майже нетоксичними сполуками, а бісцитратогерманат і бісцитратостанат кобальту – малотоксичними. Протягом попередніх досліджень уже вивчали окремі нейротропні ефекти цих різнометальних координаційних сполук [1,5].

У цьому аспекті нашу увагу привернула модель умовної реакції активного уникнення (УРАУ), що є однією з найзручніших експериментальних моделей для тестування

нейротропних ефектів психотропних сполук. Ця модель дає змогу визначити сам факт і ступінь впливу потенційних психотропних сполук на формування умовно-рефлекторної реакції організму на дію шкідливого стимулу, ступінь впливу цих речовин на процеси навчання і пам'ять. Крім того, можна вивчити вплив кожної з біологічно активних речовин (БАР) на короткострокову та довгострокову пам'ять [6].

Враховуючи фундаментальні фізіологічні механізми забезпечення умовно-рефлекторної діяльності, можна дослідити вплив стрес-протекторних і адаптогенних ефектів синтезованих БАР в умовах цієї моделі, оскільки одним із варіантів адаптогенної дії психотропних речовин є активація стрес-протекторних систем, механізм реалізації яких пояснюється полегшенням процесу навчання. Зазвичай такий ефект виявляють, якщо сполуки застосовують у малих дозах [7].

© В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, Р. С. Вастьянов, 2014



Важливо уявляти протилежний механізм можливих впливів БАР – формування стану нечутливості шляхом активації стрес-захисних механізмів, що проявляється погіршенням формування умовно-рефлекторної діяльності і пригніченням мнестичних процесів. Такий стан, як правило, розвивається, якщо психотропні засоби використовують у великих дозах. У такому випадку можемо виявити (додатково до ноотропного) ще і транквілізуючий ефект, який спостерігають при посиленні ГАМК-опосередкованої нейротрансмісії.

Мега роботи

Порівняльне оцінювання ноотропних ефектів координаційних сполук, кожна з яких містить два метали (германій + магній, олово + магній, германій + кобальт, олово + кобальт) і лимонну кислоту. Критеріями ноотропної активності обирали особливості процесів навчання, а також рівень вираженості процесів короткострокової і довгострокової пам'яті. Додатковим завданням роботи стало дослідження впливу синтезованих БАР на інтегративний показник мнестичних функцій.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали в умовах хронічного експерименту протягом осіннього періоду на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар (масою 180–220 г) розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Тварин утримували у стандартних пластмасових клітках по 6 особин у кожній в умовах віварію з вільним доступом до води та їжі, з природною зміною світла і темряви, при температурі $21 \pm 1^\circ\text{C}$. Протокол організації та здійснення експериментальних досліджень, що схвалений комісією ОНМедУ з біоетики.

Досліджували ефекти таких БАР, як гермацит (бісцитратогерманат магнію), станмацит (бісцитратостанат магнію), геркоцит (бісцитратогерманат кобальту) і станкоцит (бісцитратостанат кобальту) у дозах, що становлять $1/10$, $1/20$, $1/40$, $1/80$ і $1/135/\text{LD}_{50}$ для кожної сполуки (табл. 1). Як референс-препарат використовували аїміналон (ВАТ «Концерн-Стирол», Україна), який є молекулою ГАМК, у дозі 50 мг/кг [8].

Експерименти з вироблення УРАУ і дослідження мнестичних функцій здійснили у прямокутній камері розміром $50 \times 15 \times 40$ см із металевими стінками, підлогою, котра була підключена до джерела подачі електричного струму. Стінкою з дверцятами, що опускались вручну, камера поділена на 2 однакові частини розмірами 25×15 см. У кожному

відсіку встановили лампи потужністю 20 Вт. Як умовний сигнал (УС) використовували увімкнення світла. Безумовним сигналом (БС) був електричний струм силою 0,5–0,8 мА, який підводили через металеву підлогу [6].

Щурам протягом 5 хв давали можливість вивчити камеру в умовах відчинених дверцят і вимкненого світла. Потім дверцята зачиняли. Через 20 с світло вмикали у тій частині, де знаходилась тварина, дверцята відчиняли. Через 5 с на підлогу в освітленому відсіку подавали електричний струм, який не вмикали, доки тварина не переходила до темного відсіку камери. Як тільки щур туди переходив, дверцята зачиняли, дію умовного і безумовного сигналів припиняли. Після зміненого міжсигнального інтервалу (30–90 с) вмикали світло в темній частині камери, дверцята відчиняли і змушували тварину переходити на протилежний бік, після чого повторювали цю послідовність подій. Навчання тривало, доки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовних УС.

Аналогічно перевіряли збереження навички в пам'яті через 24 год (короткострокова пам'ять) і через 7 днів (довгострокова пам'ять), тобто шляхом надання умовного, а потім безумовного сигналів. Подібну комбінацію сигналів повторювали, доки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовних УС.

Як інтегративний показник вираженості мнестичних функцій обирали показник «збереження», який розраховували як різницю між кількістю суміщень УС і БС, що потрібні для вироблення навички, і кількістю суміщень, котрі необхідні для її відтворення через добу, розділене на кількість суміщень, які потрібні для виникнення навички.

БАР, ефекти яких досліджували, вводили за 30 хв до формування УРАУ (перша доба досліді – процес навчання), за 30 хв до відтворення УРАУ через 24 год (друга доба досліді – короткострокова пам'ять) і за 30 хв до відтворення УРАУ через тиждень (восьма доба досліді – довгострокова пам'ять). Тваринам контрольної групи в такі ж терміни вводили 0,9% фізіологічний розчин хлориду натрію відповідного об'єму.

У кожній експериментальній групі було по 17, у контрольних групах – по 11 щурів.

Результати опрацювали статистично з використанням параметричного критерію одноваріантної моделі АНОВА, який у разі підтвердження вірогідності супроводжувався пост-хок тестом Ньюмана – Кулза. Для обрахування показника «збереження» застосовували непараметричний критерій Крушкала – Валіса. Як критерій вірогідності обрали розбіжності при $p < 0,05$ [9].

Таблиця 1

Розрахунок доз координаційних сполук

| Координаційні сполуки | Дози (мг/кг) | | | | |
|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | $1/10 \text{ LD}_{50}$ | $1/20 \text{ LD}_{50}$ | $1/40 \text{ LD}_{50}$ | $1/80 \text{ LD}_{50}$ | $1/135 \text{ LD}_{50}$ |
| Гермацит | 305,00 | 153,00 | 76,00 | 38,00 | 23,00 |
| Станмацит | 237,00 | 119,00 | 59,00 | 29,00 | 18,00 |
| Геркоцит | 18,50 | 9,00 | 4,50 | 2,25 | 1,50 |
| Станкоцит | 21,00 | 10,50 | 5,25 | 2,60 | 1,60 |



Результати та їх обговорення

1. *Навчання.* Тваринам пред'являли умовний подразник, через 5 с – безумовний. Після серії ударів електричним струмом тварина спочатку завмирала, а потім намагалась утекти від електричних ударів. Для цього шурам контрольної групи було потрібно 20–30 с, згодом час пробіжки скорочувався. Розвивалась реакція випередження – після пред'явлення умовного подразника тварина переходила на протилежний бік до отримання електричного подразнення. Закріплення реакції випередження було критерієм формування УРАУ. При введенні аміналону у щурів спостерігали реакції прискорення навчання у порівнянні з таким показником інтактних щурів ($p < 0,05$, *табл. 2*).

Гермацит у мінімальній дозі (23,00 мг/кг) істотно прискорював процес навчання – число суміщень УС і БС, котрі необхідні для виникнення УРАУ, було на 22,4% менше, ніж у контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). Якщо препарат вводили у більшій дозі (153,00 мг/кг), він погіршував процес навчання ($p < 0,05$).

При введенні станмациту (18 мг/кг) число суміщень УС і БС, необхідне для виникнення УРАУ, було на 19,4% менше у порівнянні з відповідним показником у контрольній групі щурів ($p < 0,05$, *табл. 2*). Станмацит погіршував процес навчання у порівнянні з інтактними щурами при введенні в дозах 59,00 мг/кг і 119,00 мг/кг ($p < 0,01$), а також у порівнянні зі щурами, яким вводили аміналон у дозах 29,00 мг/кг ($p < 0,05$), 59,00 і 119,00 мг/кг ($p < 0,001$).

Геркоцит не впливав на процес навчання, а станкоцит у дозі 10,50 мг/кг погіршував процес навчання у порівнянні зі щурами, яким вводили 0,9% фізіологічний розчин ($p < 0,05$, *табл. 3*) і референс-препарат ($p < 0,01$).

2. *Короткострокова пам'ять.* Введення гермациту (23,00 мг/кг) зумовлювало суттєве (в 1,5 раза) зменшення кількості суміщень УС і БС, що необхідні для виникнення УРАУ через добу з часу вироблення умовного рефлексу ($p < 0,01$, *табл. 2*). Цей показник також суттєво відрізнявся від такого у щурів, яким вводили референс-препарат

($p < 0,05$). При введенні в дозі 38,00 мг/кг гермацит також полегшував короткострокову пам'ять у порівнянні з таким показником у контролі ($p < 0,05$), але при застосуванні в дозі 153,00 мг/кг виявили погіршення короткострокової пам'яті у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,05$) і тваринами, яким вводили аміналон ($p < 0,01$).

Станмацит у мінімальній дозі зумовлював зменшення (в 1,45 раза, $p < 0,05$) кількості суміщень УС і БС, що необхідні для виникнення УРАУ. При збільшенні дози визначили зростання цього показника, що виявило суттєві відмінності у порівнянні з групами щурів, яким вводили 0,9% фізіологічний розчин ($p < 0,01$) та аміналон ($p < 0,001$, *табл. 2*).

Геркоцит у дозі 1,50 мг/кг і 2,25 мг/кг покращував короткострокову пам'ять у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,05$, *табл. 3*). При його введенні у мінімальній дозі кількість суміщень УС і БС, що необхідні для виникнення УРАУ, була на 22,2% менше, ніж у тварин, яким вводили референс-препарат ($p < 0,05$).

Для станкоциту характерне зменшення (на 32,9% при введенні в дозі 1,6 мг/кг) і збільшення (на 34,2% та 43,8% відповідно при введенні в дозах 5,25 мг/кг і 10,50 мг/кг) кількості суміщень, що необхідні для виникнення УРАУ, в порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$) та у групі щурів, яким вводили аміналон ($p < 0,05$, *табл. 3*).

3. *Довгострокова пам'ять.* Під впливом гермациту (23,00 мг/кг) спостерігали суттєве (у 2,2 раза) зменшення кількості суміщень УС і БС, котрі необхідні для виникнення УРАУ, через 7 діб із часу формування умовного рефлексу ($p < 0,05$, *табл. 2*).

Станмацит (59 мг/кг та 119 мг/кг) у модельних умовах індукував амнестичний ефект у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,001$, *табл. 2*). Під впливом усіх застосованих доз препарату показники були суттєво більшими у порівнянні з групою щурів, яким вводили аміналон ($p < 0,05$ – $p < 0,001$).

Під впливом геркоциту значення показника відрізнялось від зареєстрованого в контрольних вимірюваннях на 11–22% ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Вплив гермациту і станмациту на вироблення умовної реакції активного уникнення, а також на прояви короткострокової і довгострокової пам'яті

| Координаційні сполуки, дози (мг/кг) | Кількість суміщень умовного і безумовного стимулів, що необхідні для виникнення УРАУ | | |
|-------------------------------------|--|-------------------------|-----------------------|
| | Навчання | Короткострокова пам'ять | Довгострокова пам'ять |
| Контроль | 26,8±2,7 | 7,4±0,8 | 2,6±0,4 |
| Аміналон (50 мг/кг) | 22,2±1,7* | 5,5±0,5* | 1,6±0,3* |
| Гермацит (23 мг/кг) | 20,8±1,9* | 4,3±0,4** # | 1,2±0,4* |
| Гермацит (38 мг/кг) | 24,9±2,4 | 5,3±0,9* | 1,8±0,4 |
| Гермацит (76 мг/кг) | 28,1±2,7 | 7,9±1,2 | 2,1±0,5 |
| Гермацит (153 мг/кг) | 33,6±3,1* ## | 10,1±1,3* ## | 2,7±0,7 |
| Станмацит (18 мг/кг) | 21,6±1,9* | 5,1±0,6* | 2,9±0,6 # |
| Станмацит (29 мг/кг) | 30,3±2,9 # | 6,2±0,8 | 4,2±0,8 ## |
| Станмацит (59 мг/кг) | 36,1±3,6** ### | 15,2±1,5** ### | 9,2±1,1*** ### |
| Станмацит (119 мг/кг) | 38,3±3,7** ### | 18,7±1,7** ### | 8,6±0,9*** ### |

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з контрольною групою тварин; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з такими в щурів, яким вводили аміналон (статистичний критерій – однофакторна модель АНОВА + Ньюман – Кулз).

Вплив геркоциту і станкоциту на вироблення умовної реакції активного уникнення, а також на прояви короткострокової та довгострокової пам'яті

| Координаційні сполуки, дози (мг/кг) | Кількість суміщень умовного і безумовного стимулів, що необхідні для виникнення УРАУ | | |
|-------------------------------------|--|-------------------------|-----------------------|
| | Навчання | Короткострокова пам'ять | Довгострокова пам'ять |
| Контроль | 27,2±2,8 | 7,3±0,7 | 2,7±0,4 |
| Аміналон (50 мг/кг) | 21,6±1,6* | 5,4±0,4* | 1,7±0,2* |
| Геркоцит (1,5 мг/кг) | 26,5±2,3 | 4,2±0,3* # | 2,1±0,6 |
| Геркоцит (2,25 мг/кг) | 27,9±2,6 | 5,2±0,8* | 2,4±0,7 |
| Геркоцит (4,5 мг/кг) | 28,5±2,8 | 8,6±1,1 | 2,3±0,6 |
| Станкоцит (1,6 мг/кг) | 26,8±2,7 | 4,9±0,6* | 3,7±0,7 # |
| Станкоцит (2,6 мг/кг) | 27,7±2,9 | 7,7±0,9 | 4,2±0,8 # |
| Станкоцит (5,25 мг/кг) | 29,3±3,1 | 9,8±1,0* # | 5,2±0,6* ## |
| Станкоцит (10,50 мг/кг) | 32,1±3,3* ## | 10,5±1,2* ## | 6,9±0,7*** ### |

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з контрольною групою тварин; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з такими у щурів, яким вводили аміналон (статистичний критерій – одноваріантна модель АНОВА + Ньюман – Кулз).

Станкоцит (5,25 мг/кг) збільшував кількість суміщень, що необхідні для виникнення УРАУ, в 1,9 раза ($p < 0,05$). При введенні препарату в дозі 10,50 мг/кг кількість суміщень, котрі необхідні для виникнення УРАУ, на 7 добі досліджу в 2,7 раза перевищувала контрольний показник ($p < 0,001$, табл. 3). Результати, які характеризують довгострокову пам'ять під впливом станкоциту, суттєво відрізнялись від таких у щурів, яким вводили референс-препарат ($p < 0,05$ – $p < 0,001$).

4. «Збереження». Відносні величини інтегрального показника «збереження», який дає можливість оцінювати вплив сполуки на збереження навички («енграми»), наведені на рис. 1.

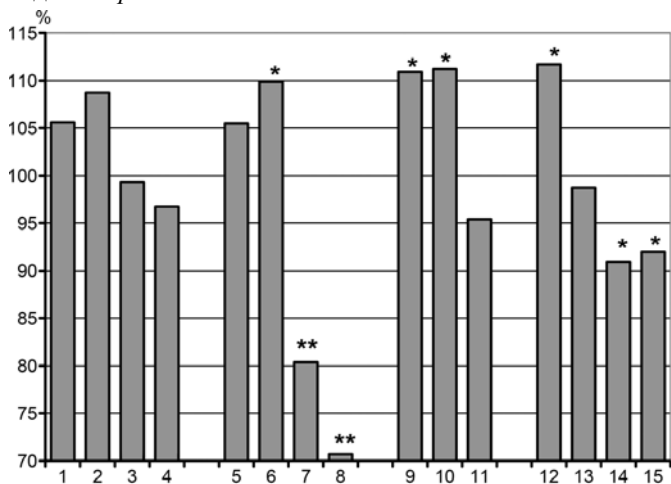


Рис. 1. Вплив досліджуваних БАР на показник «збереження».

Позначення: за віссю абсцис – дози координаційних сполук, мг/кг: 1 – гермацит, 23,00; 2 – гермацит, 38,00; 3 – гермацит, 76,00; 4 – гермацит, 153,00; 5 – станмацит, 18,00; 6 – станмацит, 29,00; 7 – станмацит, 59,00; 8 – станмацит, 119,00; 9 – геркоцит, 1,50; 10 – геркоцит, 2,25; 11 – геркоцит, 4,00; 12 – станкоцит, 1,60; 13 – станкоцит, 2,60; 14 – станкоцит, 5,25; 15 – станкоцит, 10,50. За віссю ординат – величина показника у кожній групі щурів, що виражений у % щодо тварин груп порівняння, яким вводили референс-препарат (прийнято за 100%).

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з контрольними результатами (критерій Крускала – Валіса).

Збільшення дози гермациту зумовлювало зниження показника. Величина «збереження» під впливом станмациту, який вводили в дозах 1/40 та 1/20 ЛД₅₀, була значно меншою, ніж у контролі ($p < 0,01$). Під впливом геркоциту в мінімальних дозах (1,50 мг/кг і 2,25 мг/кг) цей показник значно перевищував контрольний ($p < 0,05$). У разі введення мінімальної дози станкоциту спостерігали виражене покращення процесу формування енграми пам'яті, а при введенні сполуки в дозі 5,25 мг/кг і 10,5 мг/кг – його суттєве погіршення ($p < 0,05$ в обох випадках).

Експеримент є частиною серії досліджень, що присвячені вивченню нейротропної активності нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів). Результати свідчать, що ці сполуки впливають на процес вироблення УРАУ, а також на вираженість мнестичних функцій.

Слід відзначити доволі високу ноотропну ефективність гермациту, яка була зіставною з такою референс-препарату; її відзначали при використанні препарату в мінімальній дозі (1/135 ЛД₅₀). Проявлявся ноотропний ефект у полегшенні процесу формування умовного рефлексу в тесті УРАУ, а також покращенні процесів коротко- і довгострокової пам'яті. Зі збільшенням дози реєстрували розвиток протилежного – амнестичного – ефекту. Цим пояснюється відсутність впливу гермациту на зміни показника «збереження», оскільки не виявили позитивної ноотропної/мнестичної залежності між функцією «збереження» і дозою цієї сполуки.

Інтересними є виявлені ноотропні властивості станмациту, який при введенні у мінімальній дозі мав виражений позитивний ноотропний ефект, що зіставний із таким при введенні аміналону. Це проявлялося покращенням формування умовного рефлексу та розвитком короткострокової пам'яті. Однак після його введення в дозі 59 мг/кг і 119 мг/кг зареєстрували чіткі амнестичні ефекти, які проявлялись неможливістю формування умовного рефлексу і погіршенням короткострокової та довгострокової пам'яті. Ці ефекти станмациту підтвердились хвилеподібними змінами показника «збереження», що свідчить про доза-залежність ноотропної ефективності сполуки. Можливо, великим дозам станмациту притаманні транквілізуючі ефекти.



Експериментальні дані показали, що геркоциту в діапазоні доз 1/135–1/80 ЛД₅₀ притаманний антиамнестичний ефект (за відсутності вираженого ноотропного), що підтвердилось високими показниками «збереження» під його впливом, тобто позитивною залежністю між функцією «збереження» і дозою препарату. Якщо препарат вводили в мінімальній дозі, суттєво покращувалась короткострокова пам'ять, і це мало вірогідні відмінності з аналогічними показниками не лише в інтактних щурів, але й у тварин, які отримували референс-препарат.

Станкоцит у мінімальній дозі покращував процеси короткострокової пам'яті, але при досягненні його дози 1/40 ЛД₅₀ чітко простежували амнестичні ефекти. При збільшенні дози зростає діапазон його амнестичної дії: від погіршення коротко- та довгострокової пам'яті (у дозі 1/40 ЛД₅₀) до погіршення процесу навчання та порушення всіх типів пам'яті (в дозі 1/20 ЛД₅₀). Імовірно, ця сполука також індукує трансквілізуючий ефект.

Отже, чітко простежується наявність ноотропної дії в тих координаційних сполуках, що містять германій. Механізмом реалізації нейротропної активності елемента зазвичай є підсилення ГАМК-ергічної нейротрансмісії, котре підтверджене раніше в досліджах на моделі гострих пікротоксин-індукованих судом [10]. Таке припущення підтверджується і застосуванням протягом досліджень групи порівняння тварин, яким вводили аміналон – препарат із показаними ГАМК-ергічними властивостями. З іншого боку, наявність у структурі координаційних сполук іонів олова зумовлює наявність залежної від дози ноотропної дії, яка проявляється стимуляцією ноотропної активності при введенні сполук у мінімальній дозі та розвитком амнестичних ефектів, якщо препарат застосовували у великих дозах.

Висновки

Для координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів) – характерними є ноотропні ефекти, які проявляються модуляцією вироблення УРАУ та впливом на вираженість мнестичних функцій.

Германій-вмісні сполуки (гермацит і геркоцит) мають позитивні ноотропні ефекти, що проявляються при введенні препаратів у малих дозах (1/135 ЛД₅₀) і характеризуються полегшенням процесу формування умовного рефлексу, а також покращенням коротко- і довгострокової пам'яті, про що додатково свідчать високі значення показника «збереження».

Координаційним фармакологічним сполукам, які містять олово (станмацит і станкоцит), також притаманні ноотропні ефекти, що мають залежний від дози характер і проявляються переважно ноотропними ефектами в мінімальних дозах (1/135 ЛД₅₀) та амнестичними ефектами в дозах від 1/40 ЛД₅₀.

Заміна у структурі координаційних сполук германію на олово принципово не змінила наявність ноотропної дії компонентів, але проявилась розвитком доза-залежного ноотропного ефекту.

Перспективи подальших досліджень. Ноотропні ефекти нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів) – потребують дослідження механізмів їх реалізації, а також виявлення інших нейротропних ефектів цих сполук, що має бути корисним для потенційного клінічного впровадження синтезованих сполук для лікування пацієнтів із нейропатологічними захворюваннями.

Список літератури

1. Варбанець О.І. Дослідження взаємодії нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію та протисудомних препаратів в умовах моделі 6-Гц- викликаних судом у мишей / О.І. Варбанець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. 9. – № 3. – С. 19–23.
2. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук / І.Й. Сейфулліна, О.Д. Немітих, В.Д. Лук'яничук та ін. // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 6. – С. 110–114.
3. Бис(цитрато)германаты двухвалентных 3d-металлов (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Кристаллическая и молекулярная структура [Fe(H₂O)₆][Ge(НСit)₂]₂×4H₂O / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, А.Г. Песарогло и др. // Журнал неорганической химии. – 2011. – Т. 56. – № 8. – С. 1247–1253.
4. Условия образования гетерометаллических комплексов в системах GeCl₄ (SnCl₄) – лимонная кислота – M(CH₃COO)₂ – H₂O. Кристаллическая и молекулярная структура [M(H₂O)₆][Ge(НСit)₂]₂×4H₂O (M = Mg, Mn, Co, Cu, Zn) и [M(H₂O)₆][Sn(НСit)₂]₂×4H₂O (M = Mg, Co, Ni) / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, Е.А. Чебаненко и др. // Журнал неорганической химии. – 2013. – Т. 58. – № 5. – С. 588–595.
5. Шандра О.А. Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому / О.А. Шандра, Д.Б. Волощенко, В.В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 22–25.
6. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 400 с.

7. Раевский К.С. Медиаторные аминокислоты / К.С. Раевский, В.П. Георгиев. – М.: Медицина. 1986. – 225 с.
8. Нарушения мозгового кровообращения и его коррекция / Р.Е. Чуклин, К.Т. Сампиева, М.Н. Ивашев и др. // Экология и здоровье. – 2008, Вып. 12. – С. 119–140.
9. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 480 с.
10. Матюшкіна М.В. Вплив нових координаційних сполук германію, олова та магнію з лимонною кислотою на гостру генералізовану судомну активність / М.В. Матюшкіна // Тез. доп. VI Міжнар. конгр. Укр. товариства нейронауки, присв. 90-річчю академіка НАН України та НАМН України П.Г. Костюка. – К., 2014. – С. 90–91.

References

1. Varbanets, O. I. (2012) Doslidzhennya vzyayemodii novoho ksylyaratnoho kompleksu hermaniiu (IV) z ionamy kaliuu ta protysudomnykh preparativ v umovax modeli 6-Gts- vyklykanykh sudom u myshei [The influence of new xylarate germanium (IV) complex interaction with potassium and anticonvulsive drugs in conditions of 6-Hz- induced seizures in mice]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 9(3), (Part 1), 19–23. [in Ukrainian].
2. Seifullina, I. I., Nemiatykh, O. D., Lukianchuk, V. D., & Tkachenko, Ye. V. (2003) Farmakolohichni efekty hermaniieorhanichnykh spolyuk [Pharmacological effects of germanium-containing compounds]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (6), 110–114. [in Ukrainian].
3. Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Pesaroglo, A. G., Seifullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2011). Bis(citrato)



- germanaty dvukhvalentnykh 3d-metallov (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura $[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ [Bis (citrate) 3d-germanates divalent metals (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). The crystal and molecular structure of $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6] [\text{Ge}(\text{NCit})_2] 4\text{H}_2\text{O}$]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 56(8), 1247–1253. [in Russian].
- Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Chebanenko, E. A., Sejfullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2013). Usloviya obrazovaniya geterometallicheskih kompleksov v sistemakh GeCl_4 (SnCl_4) – limonnaya kislota – $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6] [\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$) и $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6] [\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$) [Conditions for the formation of heterometallic complexes in systems GeCl_4 (SnCl_4) - citric acid - $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Crystal and molecular structure of $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6] [\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$) and $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6] [\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$)]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 58(5), 588–595. [in Russian].
 - Shandra, A. A., Voloshenkov, D. B., & Hodovan, V. V. (2005) Vplyv novoi spolyuky hermaniiu z nykotynamidom na rizni formy sudomnoho syndromu [The influence of new germanium with nicotinamide compounds on different forms of convulsive syndrome]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (2), 22–25. [in Ukrainian].
 - Buresh, J., Bureshova, O., & Houston D. (1991) *Metodiki i osnovnye e'ksperty po izycheniyu mozga i povedeniya* [Methods and Basic Experiments in Brain and Behavioral studies]. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].
 - Raevskij, K. S., & Georgiev, V. P. (1986) *Mediatornye aminokisloty* [Mediator aminoacids]. Moscow: Medicina. [in Russian].
 - Chuklin, R. Ye., Sampieva, K. T., Ivashchev, M. N., Oganova, G. M., & Guseynov, A. K. (2008) Narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya i ego korrekciya [Cerebral blood supply deteriorations and its correction]. *E'kologiya i zdorov'e*, 12, 119–140. [in Russian].
 - Gerasimov, A. N. (2007). *Medicinskaya statistika* [Medical statistic]. Moscow: MIA. [in Russian].
 - Matiushkina, M. V. (2014) Vplyv novykh koordynatsiynykh spolyuk hermaniiu, olova ta magniiu z lymonnoiu kyslotoiu na hostru heneralizovanu sudomnu aktyvnist [The influence of new coordinative compounds with germanium, stanum and magnium and citric acid on acute generalized convulsive activity]. *Abstracts of Papers of the 6th International Congress*, (pp. 90–91). Kyiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Годован В.В., д. мед. н., професор каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.
Матюшкіна М.В., аспірант каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.
Вастьянов Р.С., д. мед. н., доцент каф. фізіології, Одеський національний медичний університет, E-mail: vastyanov@mail.ru.

Поступила в редакцію 09.09.2014 г.