



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111981** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

A61K 31/4015 (2006.01) **A61P 7/10** (2006.01)
C07D 201/00 **A61P 37/02** (2006.01)
A61P 25/00 **A61P 43/00**
A61P 9/00 **C07D 201/18** (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01) **C07D 201/16** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **a 2014 03117**
- (22) Дата подання заявки: **20.09.2012**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.07.2016**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **RU2011138840**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **22.09.2011**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **RU**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **25.06.2014, Бюл.№ 12**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.07.2016, Бюл.№ 13**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/RU2012/000773, 20.09.2012**
- (72) Винахідник(и):
Ахапкіна Валентіна Івановна (RU),
Ахапкін Роман Віталієвич (RU)
- (73) Власник(и):
Ахапкіна Валентіна Івановна,
ул. 5-я Парковая, 33, кв. 24, г. Москва, 105246,
Российская Федерация (RU)
- (74) Представник:
Боровик Петро Антонович, реєстр. №166
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER
SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2009,
TYURENKOV I N ET AL: "Experimental study of
immunocorrective properties of phenotropil with
special reference to the dose-effect relationship",
Database accession no. EMB-2012749499 ,
abstract
RU 2 050 851 C1, 27.12.1995

- (56) DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL
LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD,
US; November 2009 (2009-11), FIRSTOVA IU IU ET
AL: "[Effects of nootropic drugs on hippocampal and
cortical BDNF levels in mice with different exploratory
behavior efficacy].", XP002745744, Database
accession no. NLM20095391, abstract.
EP 1 619 182 A1, 25.01.2006
RU 2 289 404 C1, 20.12.2006
RU 2 418 588 C1, 20.05.2011
EP 1 203 585 A1, 08.05.2002
RU 2 392 915 C1, 27.06.2010
RU 2 183 117 C1, 10.06.2002
DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL
LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD,
US; 2007, BEL'SKAIA G N ET AL: "[Complex
treatment of epilepsy with phenotropil].", Database
accession no. NLM18379471, abstract.
US 2009/176740 A1, 09.07.2009
WO 2011/048208 A1, 28.04.2011
SU 1 265 191 A1, 23.10.1986
EP 0 363 489 A1, 18.04.1990
"Chemical methods of analysis 18. Determination of
nitrogen in organic compounds Kjeldahl method (FFC
42-0052-07)", XII GOSUDARSTVENNAYA
FARMAKOPEYA ROSSIISKOI FEDERATSII,
OFFICE 1; MOSCOW, 1 January 2007 (2007-01-01),
pages 101-102, XP008173715, the whole document.
WO 2009/048352 A1, 16.04.2009
RU 2 414 898 C1, 27.03.2011
RU 2 240 783 C1, 27.11.2004
Шипов А.Г. и др.: "Методы синтеза, молекулярная
и кристаллическая структура фенотропила".
Вестник РГМУ, Журнал Российского
государственного медицинского Университета,
М., 2006, №1 (48), стр. 56-61
RU 2240783 C1, 27.11.2004
WO 2007/104780 A2, 20.09.2007
WO 2010/015029 A1, 11.02.2010
EP 2 011 497 A1, 07.01.2009
RU 2 327 458 C1, 27.06.2008
YU YU FIRSTOVA ET AL: "The effects of
scopolamine and the nootropic drug phenotropil on
rat brain neurotransmitter receptors during testing of
the conditioned passive avoidance task",
Nauka/INTERPERIODICA, DORDRECHT, vol. 5, no.
2, 8 June 2011 (2011-06-08), pages 115-125,

UA 111981 C2

- (56) XP019913303, ISSN: 1819-7132, DOI: 10.1134/S1819712411020048, abstract DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; APRIL 1983 (1983-04), BOBKOV IUG ET AL: "[Pharmacological characteristics of a new phenyl analog of piracetam-4-phenylpiracetam].", XP002745742, Database accession no. NLM6403074, abstract AKHAPKINA V. I. ET AL.: "Spectr farmacologicheskikh effectov tenotropila", INTERNET CITATION, 2005, XP003018142, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.medi.ru/doc/310115.htm> [retrieved on 2007-01-01], the whole document MALYKH ANDREI G. ET AL.: "Piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders", DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 70, no. 3, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 287-312, XP009162520, ISSN: 0012-6667, pages 299-301 SAMOTRUEVA M. A. ET AL.: "Psychoimmunomodulatory effect of phenotropil in animals with immune stress", BULLETIN OF EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE, vol. 151, no. 1, 1 May 1921 (1921-05-01), pages 51-54, XP009186226, ISSN: 1573-8221, DOI: 10.1007/S10517-011-1257-4, [retrieved on 2011-05-25], abstract SAVCHENKO A. YU ET AL.: "The phenotropil treatment of the consequences of brain organic lesions" ZHURNAL NEVROPATOLOGII I PSIKHIATRII IM. S.S. KORSAKOVA - JOURNAL OF PSYCHIATRY. S.S. KORSAKOV, IZDATEL'STVO MEDITSINA, MOSCOW, RU, vol. 105, no. 12, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 22-26, XP009162707, ISSN: 0044-4588, abstract. GLOZMAN O. M. ET AL.: "The synthesis and antispasmodic activity of 4-phenylpyrrolidone-2-acetamides", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 14, no. 11, 1 November 1980 (1980-11-01), pages 776-780, XP008083570, ISSN: 0091-150X, DOI: 10.1007/BF00765621, pages 779-780 Akhapkina V.L., Akhapkina R.V.: "The fundamentals of the modulator concept and classification of modulatory drugs", Neurology, no 17, 2012, 1 January 2012 (2012-01-01), XP55218987, Retrieved from the Internet: URL:http://www.phenotropil.ru/usr/files/Fundamentalnye_osnovy_moduljatornoj_koncepcii_i_klassifikacija_moduljatornyh_lekarstvennyh_sredstv.pdf [retrieved on 2015-10-07], the whole document.

(54) СПОЛУКА (RS)-2-(2-ОКСО-4-ФЕНИЛПИРОЛИДИН-1-ІЛ)АЦЕТАМІД, ЯКА МАЄ МОДУЛЯТОРНУ АКТИВНІСТЬ З ПРОПОРЦІЙНИМ ВПЛИВОМ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ СКЛАД СУБСТАНЦІЇ (ВАРІАНТИ) ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ, КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Винахід стосується різних областей медицини, фармації та фармакології, хіміко-фармацевтичної, фармацевтичної та парафармацевтичної промисловості, конкретно стосується нового класу засобів, що має модуляторну активність з співмірним впливом. Винахід полягає в тому, що запропонований продукт (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід не містить у своєму складі біологічно інертних речовин, які здійснюють негативний вплив на його вперше виявлені і суттєво покращені відомі властивості і характеристики, відкриваючи при цьому раніше невідомі основоположні і найважливіші уявлення про сполуку, розширюючи області її застосування з підвищенням ефективності та безпеки застосування, збільшенням терапевтичної широти, забезпечує отримання продукту і її продукції з виявленими властивостями і характеристиками.

Рівень техніки.

Вперше визначення модуляції (від лат. *modulatio* - мірність, розмірність) як співрозмірного (лат. - *commensuratur*, англ. - *commensurate*) впливу і дивергентності (від лат. *divergegens* - розходження), як розходження впливу у фармакології були введені і фундаментально обґрунтовані В.І.Ахапкіною в 2006 році в доповіді "Класифікація лікарських засобів, її фундаментальні та прикладні основи та проблеми" на XIII Російському національному конгресі "Людина і ліки". Облігатні критерії виявлення і оцінки цих видів активності та їх механізмів дії мають суттєві відмінності від лише або переважно однозначно стимулюючих і пригнічуючих засобів.

Модуляторна активність - співрозмірний вплив на процеси і стимуляції, і пригнічення, їх пропорційно консолідоване сполучення й співрозмірну реверсивність. Стимулююча і пригнічуюча дія співрозмірного впливу здатна проявлятися диференційовано за перевагою в залежності від типу стану організму в нормі і від типу розладу норми. Співрозмірний вплив, включаючи тригерну трансмісію і реверсивність, є основною відмінною ознакою модуляторів від інших базових класів препаратів (стимулятори, засоби, що пригнічують, дивергенти). Концептуалізація модуляції усунула спотворення її розуміння, існуючого довгі роки саме в біології та медицині, який визначається модулюючим впливом, що не відповідає по суті поняттю модуляції як такому в принципі.

Дивергентна активність - зміна базової активності з вираженням розходженням стимуляції і пригнічення залежно від дози. Ознаки дивергентності в медицині і зокрема в фармакології, на відміну від дивергенції в математиці і визначення Ч.Дарвіна, розходяться не тільки з однієї точки або з одного виду.

На рівні сучасного наукового знання є всі підстави говорити про те, що модуляція і дивергентність відіграють провідну організаційно-управлінську патогенетичну і функціональну роль в живому організмі. Речовини, що синтезуються в організмі, можуть в одних випадках грати роль модуляторів (наприклад, за рахунок конформації, сполучено асиметричною стереоспецифічності потенціалу дії, що забезпечують реверсивність процесів і т.д.), а в інших - дивергентів з явним ефектом зміни парадигми за рахунок концентрації, що особливо виражено при зміні ритму сон-неспанья і навпаки. Відомо, що нейротрансмітери (включаючи ГАМК) проявляють як збудливий, так і гальмівний вплив залежно від місця, часу, умов, віку. Відомий поліморфізм синапсів (визначаючий сигнальну диференціацію) і нейронів. Виявлено та описано шаперони, ко-фактори і транскрипційні фактори. Доведено, що вони в одних випадках забезпечують зниження, а в інших підвищення впливу і константи зв'язування.

Всупереч науковим відкриттям і досягненням, існуюча класифікація лікарських засобів не зазнала змін по суті і як і раніше базується на діархії (або тільки стимуляція, або тільки пригнічення), що бере коріння з "принципу Дейла" [36]. Вона фундаментально, морально і фізично застаріла, так як в її рамки не можуть вписатися не тільки модулятори з співрозмірним впливом, а й дивергенти. Вони не можуть бути включені і в її групи "нетипові" ("атипові") або "інші", так як їх вплив типово й органічно, визначено природою еволюції.

Класи модуляторів (розмірний вплив) і дивергентів дозволяють більш об'єктивно оцінювати ефективність препаратів, їх механізми дії та місце в систематизації, визначати нові підходи до лікування, корекції та профілактики різних розладів і захворювань з найбільш раціональним дозуванням і прогнозуванням впливу того чи іншого засобу. При цьому ексфоліативні (від лат. *exfoliatio* - розшарування), інші супутні та опосередковані компоненти дії модуляторів і дивергентів, як втім і стимуляторів, і пригнічуючих речовин, вторинні і не є визначальними в їх класифікації.

Вторинними ознаки названі не за значимістю, а тому що вони в тій чи іншій мірі є або залежними, або загальними, зазвичай розглядаються в групах і підгрупах при систематизації класів, але часто мають у медичній практиці значиме і самостійне застосування. До таких ознак належать в першу чергу ноотропний і адаптогенний ефекти, вплив на метаболізм, присутні в тій чи іншій мірі практично у будь-якого засобі. Порушення адаптивної регуляції, когнітивних процесів, метаболізму і їх пластичності відбуваються як на фоні будь-якого типу розладу і патологічного стану (особливо на стадіях загострення, ускладнення, хронічного протікання), так і в постфертильному періоді. Розлад когнітивних процесів, адаптивної регуляції, пластичної організації відбувається не тільки на фоні їх пригнічення, а фаза виснаження організму не може входити в триаду стресу (позитивний стрес, дистрес, дестрес), так як це вже не стрес, а наслідок дезорганізаційної фази негативного стресу (дестрес).

Дивергенти представлені в номенклатурі препаратів досить широко, але примусово приписані або до стимуляторів, або до засобів, що пригнічують, хоча по суті такими не є. Переважна кількість препаратів з групи "ноотрапів" (Т.А. Вороніна, 1989; Т.А. Вороніна, С.Б.

Середенин, 1998, 2007), за винятком стимуляторів (пірацетам та ін.), деякі нейролептики, анксиолітики, антидепресанти, протиелептичні засоби та інші психотропні та нейротропні продукти є дивергентними з притаманними для них вторинними ознаками.

Спроби зв'язати активність дивергентів і багатьох стимуляторів з ноотропною концепцією в тому вигляді, в якому вона існує, не увінчалися успіхом за сорок років досліджень з об'єктивних причин. Немає підстав стверджувати й те, що стимуляція нейрометаболізму є виключно прерогативою ноотроної активності, а ноотропний ефект лікарських засобів необхідний виключно як виражено стимулюючий. По суті ноотропно-стимулююча активність, названа істинною ноотропною активністю у відомих препаратів не базова, а компонент дії і досить дозозалежний, розширюються у більшості препаратів з базовою активністю або на фоні базової активності, зникаючи при збільшенні дози [23; 24]. Наприклад, фенібут, пантогам та інші - класичні дивергенти (стимулятори в низьких дозах і транквілізатори або навіть снодійне - в більш високих дозах). Їх вторинні ознаки (ноотропні, адаптогенні та ін. ефекти) розширюються. На підставі відомих ефектів і механізмів дії препарату фенотропіл-N-карбамоїлметіл-4-феніл-2-піролідон [31; 2-7; 9-21; 25; 26; 32-34], виявлених ефектів у оптично чистих ізомерів N-карбамоїлметіл-4(R)-феніл-2-піролідінон та N-карбамоїлметіл-4(S)-феніл-2-піролідінон (WO2007/104780 A2, дата публікації 20.07.2007), з усією очевидністю можна стверджувати те, що рацемічний продукт і продукти оптично чистих ізомерних речовин є дивергентними з притаманними для них супутніми компонентами дії, включаючи експлозивні ознаки. Виявлені сукупні показники за впливом препарату фенотропіл на симптомокомплекс інсульту різної етіології також, строго кажучи, вказує на модулюючий вплив [5], тому така специфічна ознака як співрозмірність в результаті не була внесена у формулу та до Інструкції на застосування. Модулюючий вплив фенотропілу підтверджено і за механізмами дії [26, 32, 33].

У пірацетаму на фоні стимулюючої активності виражено розширюються антигіпоксичний з ноотропним і адаптогенним компонентами дії. Стимулююча активність пірацетаму посилюється із збільшенням дози і при цьому зникає ноотропний ефект, але проявляється антигіпоксичний. Збільшення дози пірацетаму вступає в явне протиріччя з ноотропною концепцією, викликаючи порушення концентрації уваги, сплутаність свідомості і галюцинації, що характерно для психостимуляторів. Відомі нейрометаболическі стимулятори - нейропептиди не володіють антигіпоксичною активністю, але мають виражений антиамнестичний ефект. Транквілізатори бензодіазепінового ряду, володіючи вираженим антигіпоксичним ефектом, самі викликають амнезію, а в низьких порогових дозах здатні виявляти стимулюючу активність.

Вторинні ознаки пом'якшують до певної міри екстенсивну та репресивну активність у препаратів нового покоління, особливо якщо вони поліативні та паліативні, що залежить від механізмів дії того чи іншого засобу в тих чи інших дозах. Враховуючи, що вторинні ознаки залежать від базової активності і механізмів дії препарату, вони також можуть характеризуватися по-різному і це, в свою чергу, визначає їх місце в систематизації анатомо-терапевтично-хімічної (АТХ) класифікації лікарських засобів.

Аналіз відомих джерел інформації показує, що модулятори з співрозмірним впливом в номенклатурі лікарських засобів не представлені. Спотворене розуміння "модуляції" саме в біології та медицині [38] з модулюючим впливом вкладене в лапки М.Д. Машковським [27] - "імуномодулятори" - лікарські препарати, які модулюють процеси імунітету (підгрупа А - імуностимулятори - левамизол, тималін та ін., підгрупа В - імунодепресанти - азатіоприн, батріден та ін.) В результаті імунодепресанти були виключені з "імуномодуляторів". До теперішнього часу визначення - модулюючий вплив застосовується лише для комплексних стимуляторів або стимуляторів з комплексним стимулюючим механізмом дії [31]. Модулюючим (стимулюючим) синергізмом і опосередкованим потенціюванням володіють церебrolізін, семакс, нооглютіл, пірацетам, фенотропіл та ін. За аналогією визначені "нейромодулятори" з модулюючим впливом, синтезовані в організмі [29]. Модулюючим впливом характеризується все що завгодно, включаючи дискретну трансмісію (коли одне включили, а інше при цьому виключили) [37] і шкідливу дію факторів ризику (Н.В. Іванова, 2009). Визначення модулюючого впливу (синонім "модуляції") не відповідає суті модуляції як такої в принципі і його облігатні критерії (ознаки) не відповідають вимогам істинної модуляції і модуляторної активності.

Недоліки прямої і/або опосередкованої або лише стимулюючої переважно дії за принципом синергізму або потенціювання комплексного складу або комплексного механізму дії, або лише пригнічуючої дії, або з змінною (дивергентною) активністю в залежності від дози досить добре вивчені і відомі. Дискретна трансмісія практично не відрізняється від шкідливої дії факторів ризику, проявляючись сенсibiliзацією, зниженням порогів реакцій, розвитком атипової поведінки, утворенням атипових білків і атипових клітин, розвитком різних форм залежності.

Багато захворювань усунути застосуванням стимуляторів, репресорів, дивергентів або не вдається, забезпечуючи або прискорюючи в кращому випадку тимчасову ремісію (фальш - норма), або доводиться усувати побічні дії та аверсивність, що виникають на їх фоні. Корекцію побічних дій нерідко доводиться проводити протягом усього курсу терапії і навіть довше.

5 Враховуючи новизну модуляторної концепції, відсутність, як встановлено з рівня техніки, препаратів, здатних підтвердити всі її облігатні критерії, необхідно підкреслити наступне:

- виразність модуляторної активності в залежності від дози не може порушувати облігатні критерії виявлення і оцінки того чи іншого співрозмірного впливу;

10 - дивергентність ефектів залежно від дози (коли в одній дозі проявляється лише стимулююча, а в іншій - лише пригнічуюча дія) не є ознакою наявності співрозмірного впливу;

- дивергентність ефектів за межами разових терапевтичних доз не може зменшувати переваг модуляторів;

- не може являтися ознакою наявності співрозмірного впливу кількість виявлених ефектів, якщо вони не відповідають його облігатним критеріям;

15 - експліативність різних супутніх компонентів дії залежно від дози не може зменшувати переваг того або іншого модуляторного засобу, тому що в кожному випадку вони можуть бути не тільки індивідуальні, але і здатні проявлятися в тій чи іншій мірі залежно від дози.

Для модуляції і модуляторів зі специфічним співрозмірним впливом не являються синонімами такі загальні поняття, як: моделювання (модель), модулюючий (модуль) і регуляторний вплив. Моделювання та модулюючий вплив присутні при виявленні та оцінці 20 будь-якої провідної активності лікарського засобу (будь то стимулятори, що пригнічують засоби, модулятори, дивергенти), будь-яких супутніх ефектів і будь-яких побічних реакцій. Регулюючий (регуляторний) вплив закладено в саму філософію поняття лікарського засобу. Організм, функціональна система і будь-яка одинична клітина є сукупністю множин в цілому і жодне з їхніх 25 множин не ізолювано від інших ні в конкретному модулі (наприклад - в певній області головного мозку) ні з/від конкретного модуля на інші модулі, ні в усьому організмі.

Виявлення та оцінка модуляторної активності з співрозмірним впливом не вимагає застосування нових моделей дослідження, але вимагає нових підходів і методів, які в першу 30 чергу полягають у дослідженні того (тих)/іншого (інших) показника (показників) на фоні їх початково високого і початково низького рівня при різних типах норми і різних типах розладу норми.

Модуляція з співрозмірним впливом, порівняно з пригніченням, стимуляцією і дивергентністю універсальна, але її універсальність може бути обмежена еволюційною специфікою клітин і тканин організму і тоді вона не може мати юнімодуляторного (від лат. 35 *universalis* - універсальний) статусу навіть при наявності промоутмодуляторного (від лат. *promovere* - просуваю і *ut* - як) типу дії. У таких випадках модуляторна активність не може характеризуватися без приставки або префікса, що вказує на рівень і від рівня функціонального, патогенетичного, органотропного і т.д. типу співрозмірного впливу. Вона має свої діапазони і межі впливу в рамках онтогенезу і гомеостазу, в рамках фенотипу і вікових особливостей в 40 нормі і при розладах норми. Тому формативний (від лат. *Formans, formantis* - утворює) і фермативний (від *it.fermata* - невизначена тривалість паузи або дії) типи пластичності, сценарій розвитку організації, дезорганізації, деградації функціонального стану не еквівалентні і не постійні.

З постнатального до фертильного віку фермативний тип організації в нормі спрямований на 45 досягнення формативного в фертильному періоді. У постфертильному періоді фермативний тип організації має аут напрямом. Ритмічність стимуляції і пригнічення, їх реципрочно асиметричні відносини і протидія ніколи не перебувають у рівноважному і абсолютного спокою станах ні на одному з рівнів, ні між рівнями. Отже, принцип справжньої (співрозмірної) модуляції пов'язаний не тільки з тим, скільки механізмів дії включено в той чи інший стан, але і 50 який балансний підсумок цих взаємин в певному діапазоні ритму при певному стані або при переході в інший стан. Гомеостаз, як сталість середовища, постійний лише в тому, що він постійно суперечливий і постійно рухливий.

Відкриття і розробка інноваційних модуляторів з співрозмірним впливом і дивергентів, виявлення цих видів активності у деяких відомих препаратах, що не вписуються в існуючі на 55 даний момент рамки не обґрунтовано консервативної класифікації лікарських засобів, з часом будуть тільки розширюватися, поповнюючи і розширюючи їх систематизацію. Модуляторна концепція не передбачає, що кожна модуляторна речовина або комплекс речовин повинні володіти широким спектром промоутмодуляторного і тим більше юнімодуляторного типів дії. Для вирішення вузько специфічних завдань необхідні модулятори з співрозмірним впливом 60 переважно на конкретні мішені.

Відкриття нових класів лікарських засобів явище найбільш рідкісне, ніж відкриття нових речовин у відомих класах і вдосконалення відомих продуктів і продукції, але кожне з цих напрямків самоцінне і самодостатнє за новизною, промисловою придатністю, застосованістю в різних областях медицини і суміжних дисциплінах.

5 Терміни та їх значення, що використовуються в даному винаході¹:

дестрес* - дезорганізаційна стадія негативного стресу (Ds); стан організму з стійко гіперфункціональним, гіпофункціональним або змішаним типом, як наслідок дистресу;

дивергенти* - (від лат. *divergerens* - розходження) новий клас лікарських засобів природного або синтетичного походження, стимулююча і пригнічуюча активність яких розходиться в залежності від дози;

10 дистрес* - термін Г.Сельє, але зараз (ds) розуміється на відміну від трактування Г.Сельє, як гострий і субхронічний негативний стрес;

імуномодулятори* - речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив на рівні і від рівня імунної системи;

15 інкретомодулятори* - речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив на рівні і від рівня гормональної системи;

негативний стрес* - стан, при якому порушена тренінг-стрес факторна сукупність систем і факторів організму з виникненням гострих, субхронічних або хронічних розладів;

20 модулятори* - (від лат. *modulatio* - мірність, розмірність) новий клас лікарських засобів природного або синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив на процеси і стимуляції, і пригнічення, і їх консолідоване сполучення, та їх реверсивність, а також речовини, що мають здатність до конформації і реверсивності;

нейромодулятори* - речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив на рівні і від рівня нервової системи; Cs-модулятори - рівня і від рівня центральної нервової системи та As-модулятори рівня і від рівня автономної або периферичної нервової системи;

¹ Нові терміни або відомі з введенням нової або істотної зміни значення відзначені зірочкою.

30 операндмодулятори* - (від англ. *operand* - аргумент до дії) речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив на рівні і від рівня щодо статичних і динамічних генів і білків, а також речовини, здатні долати утворення домінантних форм атипового характеру;

парафармацевтичні засоби - (від гр. *para* - біля, при, поза, перебування поруч) відносяться СБАД* (спеціальні біологічно активні добавки), БАД (біологічно активні добавки до їжі), загальнозміцнюючі, адаптогенні, деякі гомеопатичні засоби, гігієнічні, стоматологічні, косметичні і багато інших засобів лікувального, профілактичного та коригуючого призначення для людини, а так само засоби для тварин;

промоутмодулятори* - (від лат. *promovere* - просуваю і *ut* - як) речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний комплексний вплив на різних рівнях прямо та/або опосередковано;

40 псиоперандмодулятори (Ψ-операндмодулятори)* - теж саме, що і операндмодулятори, але на рівні і від рівня вищої нервової діяльності;

психомодулятори (Ψ-модулятори)* - речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив на рівні і від рівня вищої нервової діяльності;

45 реювенаціона* активність - (від англ. *rejuvenation* - омолодження) - фармакологічна профілактика і корекція вікових змін, як зовнішнього прояву, так і функціонального і/або патогенетичного; вплив на середню і максимальну тривалість життя і його якість;

СБАД* - спеціальні біологічно активні добавки, що містять у своєму складі лікарський засіб не більше разової дози або в розведенні його терапевтичних доз на певну разову, курсову або субкурсую масу або обсяг парафармацевтичного засобу; не є добавкою до їжі, але можуть входити в харчову добавку для поліпшення її біологічних властивостей і характеристик і тоді БАД переходить у категорію СБАД навіть при тому, що вона пов'язана з харчовою добавкою;

слендерна* активність - (від англ. *slender* - стрункий), фармакологічна корекція маси тіла без вираженого анорексигенного впливу;

55 супровідні домішки для синтетичних продуктів - сукупність індивідуальних супровідних домішок (споріднені речовини діючого з'єднання - продукти синтезу і попередники) і залишкових кількостей органічних розчинників;

співрозмірний* вплив - специфічна активність, яка вказує на характер дії; синонім істинної модуляції (модулятора, модуляторні активності), що відрізняється по суті від модулюючого впливу; залежність впливу від стану;

60

стрес* - загальновживане як негативний вплив на організм, що не відображає об'єктивного розуміння стресу і в даному випадку - загальна характеристика, що включає як позитивний, так і негативний стан організму, за винятком фази виснаження. Фаза виснаження не може розглядатися в тріаді стресу, так як вона вже не стрес, а наслідок дезорганізаційної фази негативного стресу;

тренінг-стрес* (Ts) - нормальний біоритмічно функціональний стан організму в напрузі і спокої залежно від типу норми, що забезпечує його життєдіяльність; здатність до адаптації і адаптивної регуляції з переходом на інший, більш об'єктивний рівень функціональної та патогенетичної тимчасової або постійної організації;

тренінг-стрес факторна* активність (Ts_f-активність) - активність речовин при відмінності виразності та напрямки їх ефектів на початково високому та початково низькому рівнях стану організму в умовах об'єктивної норми або з переходом на більш об'єктивно ефективний пластичний рівень організації;

цитомодулятори* - речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив на мембранному та/або внутрішньоклітковому рівнях, що характеризуються у тому числі і антиапоптозною активністю через прямий та/або опосередкований вплив;

ексфоліативна* активність - (від лат. exfoliatio - розшарування) фармакологічні ефекти, які розшаровуються на фоні провідної активності в залежності від дози;

юнімодулятори* - (від лат. universalis - універсальний) речовини або комплекси речовин природного і синтетичного походження, які виявляють співрозмірний вплив, не обмежуючись тканино- і органоспецифічністю.

Далі під модуляцією в описі і у формулі винаходу розуміється спів розмірний вплив і тоді, коли характер впливу тієї чи іншої специфічної модуляторної активності не вказується.

Мета даного винаходу - розробка продукту, який наділений модуляторною активністю з співрозмірним впливом. Мета досягається отриманням хімічно чистого стабільного складу рацемічної сполуки (RS)-2- (2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід зі стабільними ознаками, виявленими вперше і суттєво поліпшеними відомими. Виявлені властивості і характеристики самого (RS)-2- (2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід в рамках даного винаходу повністю змінюють основоположні і найважливіші уявлення про нього, відкриваючи фактично заново дане з'єднання для біології та медицини, що підтверджено прикладами винаходу, представленими нижче.

В результаті досягнутого, промислово придатного винахідницького рівня отримані продукт і його продукція, які не несуть в собі істотних недоліків (вад), властивих відомим складам з рівня техніки і безпосередньо стосуються N-карбамоілметіл-4-феніл-2-піролідон, а саме:

1) Істотним недоліком фонтурацетама (fonturacetamum, fonturacetam, fonturacetam) або rac-2-[(4R)-2-охо-4-phenylpirrolidin-1-yl]ацетамід з джерел інформації [40] і [41] є те, що він - ноотропний агент, тобто психостимулятор з ноотропним компонентом дії (N06B і N06BX) і містить у своєму складі не два, а одну біологічно активну речовину. У таких випадках необхідно вказувати діючу речовину в 1/2 частини від складу речовин рацемату. Введення прецеденту виключення в історично сформовану хімічну групу "рацетами" (пірацетам, прамирацетам, оксирацетам, анірацетам, леветирацетам тощо) не тільки можливе, а й вводить в оману.

Необхідно відзначити, що даний рацемат (похідні діпірролідину- діпірролідону, конкретно – фепірону) не є хімічним гомологом, аналогом або похідним пірацетама (похідні піролідину- піролідону) і "рацетамів" ні за хімічною структурою, властивості рацетамам, ні за хімічним походженням.

Виключення з правил підкреслює в даному випадку недоліки продукту. Недоліки, зазначені нижче, не усунені, а посилені.

2) Істотні недоліки фенілпірацетама (карфедон) з US 2009/0306225 A1 (дата публікації 10 грудня 2009, пріоритет 21 квітня 2009) аналогічні таким фонтурацетама і підкреслені не тільки ознакою INN-"рацетам" (Фенілпірацетам). У назву одного препарату (Фенілпірацетам) повністю введено назву іншого (пірацетам-INN)-мономера і саме психостимулятора, що не характеризується будь-якою іншою базовою активністю.

Формула винаходу (пп. 1, 3) недостовірна щодо Фенілпірацетама. В ній, на відміну від інших (мономерних рацетамів), вказано вміст за діючою речовиною, але не передбачено за масою рацемату, що повністю змінює співвідношення компонентів. Приклади, що підтверджують здатність "рацетамів" (всього 16) надавати опосередковану імуностимулюючу (модулюючу) активність через стимуляцію глутаматних рецепторів головного мозку при їх введенні в лабіринт середнього вуха, відсутні. Не відомо, наприклад і те, що - чи здатен леветирацетам метаболізуватися в лабіринті середнього вуха, так як його діючою речовиною, як відомо, є не

він сам, а його вторинний метаболіт, що характеризується протисудомною активністю, що діаметрально протилежно відносно стимуляції.

3) Істотним недоліком продукту Карфедон в описі EP 2013166 B1 (пріоритет від 16.03. 2006) і WO 2007/104780 A2 (дата публікації 20.07.2007 - заявник Олайнфарм, Латвія) є те, що склад Карфедону дестабілізований і являє собою рацемічну суміш, а не рацемічні з'єднання. У Карфедону виявлена тільки стимулююча активність (табл. 1 і 2). Яку активність буде проявляти суміш оптично чистих енантіомерів в інших випадках не відомо.

Спосіб отримання суміші ізомерів (Карфедон) не зазначений, стабільність не визначена. Оптично чисті продукти (R)/(+)-Карфедон і (S)/(-)-Карфедон володіють яскраво вираженою одностипною дивергентною активністю (табл. 1, 2 і 3). При збільшенні дози стимулюючий ефект зникає і проявляється пригнічуючий. Аналгезуючий ефект (за методом гарячої пластини) розшаровується з пригнічуючим і проявляється на фоні їх стимулюючих доз, що характерно, наприклад, для інкретостимуляторів і в стані психоемоційного збудження при нанесенні в такому стані болю зовнішнім фізичним впливом.

Під "модуляцією" традиційно розуміється в даному випадку стимуляція (модулюючий вплив) локомоторної активності (табл. 2 і п. 4 формули). Інше не вказане та інше не впливає з представлених прикладів дослідження. Співрозмірного впливу - істинної модуляції не виявлено. Присутні дивергентність та ексфоліативний ефект (по відношенню до пригнічуючої) вказують на відсутність модуляторної активності з співрозмірним впливом.

Спеціально зазначено у висновках джерел, що: "Отримані результати підтверджують високу терапевтичну ефективність R-Карфедону, яка перевищує таку ж ефективність рацемічного Карфедону, оскільки фармацевтичні властивості останнього піддаються негативному впливу в результаті наявності S-Карфедону, який характеризується більш низькою активністю, а в деяких експериментах - значно слабкою активністю".

Спосіб синтезу ізомерів не має по суті відмінностей від раніше відомого для рацемату. Заявленим у формулі винаходу (п.7) способом синтезу неможливо отримати речовину і речовину з вказаними властивостями (пп. 1-6 формули), а спосіб отримання оптично чистих продуктів (колонна хроматографія) промислово не застосовується, що очевидно з опису винаходу.

Температура плавлення вказана для одного ізомеру (107,5-108 °C), не зазначена для іншого і суміші рацематів, що слід розуміти в таких випадках, якщо не вказано іншого, ідентично. Температура плавлення повністю розходиться з раніше відомою для продуктів "N-карбамоїлметіл-4-феніл-2-піролідон (132 °C) з SU №797219, A61 K21/40 і хімічно чистим Карфедоном "Фармакопейним" (139-140 °C) з МУК 4.1.234-96 (Москва, 2000, дію продовжено в 2004), а й неправильна в свою чергу, що буде підтверджено нижче.

4) При тому, що препарат Ентропія-N-карбамоїлметіл-4-феніл-2-піролідон (Олайнфарм, Латвія, N06B), відповідно до його зареєстрованої Інструкції на застосування, копіює всі ефекти і суттєві недоліки фенотропілу [31], він набуває додаткових недоліків. Препарат повністю втрачає вплив на фізичну працездатність, що є вкрай винятковим і негативним явищем для будь-якого лікарського засобу і тим більше для даного рацемату. Його стабільність в 1,7 рази нижче, ніж у фенотропілу і він дуже вимогливий до температури навколишнього середовища при зберіганні (не вище 15-25 °C). Враховуючи, що температурний режим зберігання як максимум не конкретизовано відповідно до вимог Фармакопеї, то це вказує на те, що поліморфізм продукту розвивається і в зазначеному діапазоні.

5) Недоліком продукту з SU №797219, A61 K21/40 - "N-карбамоїлметіл- 4-феніл-2-піролідон, що володіє гіпотензивною активністю" (пріоритет від 08.05.1979, дата публікації 25.07.1995) є те, що саме заявлене в ньому з'єднання не може мати сукупно температуру плавлення 132 °C в поєднанні з ЛД₅₀=831 мг/кг у мишей, так як вони повністю виключають один одного саме для даного з'єднання, що буде показано нижче. Винахід не отримав медичного і промислового застосування до теперішнього часу. Красномовна в описі професійна хімічна характеристика - "Враховуючи, що дане з'єднання є продуктом конденсації пірацетаму та 4-фенілпіролідону-2..." повністю виключає все раніше в ньому вказане [1] з урахуванням визначення і розуміння реакцій конденсації в органічній та фармацевтичній хімії.

6) Істотним недоліком продукції Карфедону "Фармакопейного" ("АСЛГ Дослідницькі лабораторії", гіпотензивний засіб) з МУК 4.1.234-96 (Москва, 2000, дію продовжено в 2004) є те, що заявлений у ній продукт (1-карбамоїлметіл-4-фенілпіролідон-2) не може сам мати жовтий колір і мати температуру плавлення 130-140 °C. Розрахувати весь аналітичний ряд (від - як мінімум і до - як максимум) по кількісному вмісту (1-карбамоїлметіл-4- фенілпіролідон-2) в продукції для фахівця не складає труднощів відповідно до нормативів Фармакопеї, якщо не вказане інше.

7) Істотним недоліком композиції RU 2183117 C1 ("АСЛГ Дослідницькі лабораторії" пріоритет від 03.11.2000), є те, що для досягнення бажаного ефекту у засобу з метою нормалізації артеріального тиску і лікування гіпертонічної хвороби (в 58 % випадках як максимум) потрібне курсове застосування N-карбамоїлметіл-4-феніл-2-піролідон в надмірно високих дозах (750 мг на три добових прийоми, "але краще приймати одноразово"). Рекомендовані ефективні курсові дози складають 1000 мг 1-4 рази на добу, що перевищує відоме ЛД₅₀ в кілька разів у тварин. Індекс безпеки не забезпечений, а інше не вказане. Найближчими аналогами продукції N-карбамоїлметіл-4-феніл-2-піролідон є, судячи з нозологічної приналежності і дослідженнях з участю людини, сполука Карфедону "Фармакопейного" з МУК 4.1.234-96 (Москва, 2000) і сполука з SU № 797219, А61 К21/40, недоліки яких описані вище.

8) Істотним недоліком композиції з Патенту RU №2240783 C1 (пріоритет від 17.07.2003 року), що характеризується ноотропною активністю і способом її отримання, є те, що в складі міститься 0,5 % нехарактерної супровідної індивідуальної домішки, яка в повному сенсі стороння (2-піролідон) і, відповідно, сукупний вміст супровідних домішок як максимум збільшується в рази, які не ідентифіковані.

9) Істотним недоліком композиції Патенту RU №2327458 C1 (пріоритет від 19.02.2007 року), є те, що сполука в заявленій композиції нестабільна при зберіганні (таблиця визначення стабільності), вміст домішок збільшується, що непередбачувано за ефективністю, будь-яких нових властивостей не виявлено. Застосування надзвичайно обмежене за способом введення, неприйнятне для педіатрії внаслідок наявності етилового спирту. Токсичність продукції підвищується.

10) Істотним недоліком фармацевтичної композиції з RU 2414898 C1 (пріоритет від 18.09.2009), яка характеризується ноотропною активністю, є те, що при зниженні кількості діючого рацемату при зберіганні композиції, психостимулююча активність збільшується в порівнянні з розчином субстанції, а, отже, збільшується кількість не ідентифікованих домішок із стимулюючою активністю, які конкурують за місця зв'язування. Вилучити стимулюючий синергізм основного діючого складу і домішок немає підстав.

11) Істотним недоліком фармацевтичного композиції з WO2009/048352A1 (пріоритет від 12.10.2007) при вискодисперсній мікронізації є адгезія молекул H₂O молекулами рацемату, що спотворюють властивості субстанції, утворюючи стійку суспензію. До кожної молекули енантіомеру досить міцно приєднуються молекули води, замикаючи їх по ацетамідній групі в замок, фармакологічна активність різко знижується, промислове застосування не доцільне.

Істотним недоліком фармацевтичної сполуки у вигляді мікроінкапсульованих полікомпонентних частинок з N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-піролідон (Патент RU 2391976 з пріоритетом від 18.10.2007 (Фармацевтична сполука у вигляді мікроінкапсульованих полікомпонентних частинок з N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-піролідон і допоміжного нейтрального органічного низькомолекулярного компоненту і спосіб його мікрокапсульювання) є те, що маса субстанції збільшується за рахунок присутності додаткового компонента. Склад нестабільний, біологічні властивості погіршуються, промислове застосування не доцільне.

12) З рівня техніки найбільш широко відомим, що характеризується промисловим застосуванням, є препарат фенотропіл ®TM [31; 2-7; 9-21; 25; 26; 32-34]. Пряме відношення до нього, промислове та клінічне застосування мають винаходи: за патентом RU № 2050851 C1 - "Речовина, що характеризується ноотропною активністю" з пріоритетом від 28.08.1990 року; за патентом RU № 2232578 C1 з пріоритетом від 10.04.2003 та його зарубіжні аналоги (антидепресивна активність); за патентом RU №2329804C2 ("Речовина, що характеризується нейротропно-нейромодуляторною активністю" з пріоритетом від 28.03.2006 року) та його зарубіжних аналогів (лікування геморагічного та ішемічного інсульту - WO2007/111528). Зазначені винаходи не долають недоліків продукції фенотропілу [31], до яких відносяться:

- обмеження застосування при позитивній і негативній симптоматиці психічних розладів, пов'язаних з психомоторним збудженням, маренням і галюцинаціями не тільки в період маніфестації, а й за наявності таких епізодів в анамнезі у зв'язку з можливістю їх провокації;
- обмеження застосування при важких формах артеріальної гіпертонії;
- імуностимулююча і інкретостимулююча дії апріорно являються протипоказанням при гіперстанах імунної та ендокринної систем;
- анорексигенна активність апріорно являється протипоказанням для застосування у хворих на анорексію;
- дивергентність базової активності;
- ексфоліативні ознаки та інші супутні компоненти дії не в змозі забезпечити модуляторну активність з співрозмірним впливом;

- ноотропна активність носить характер прямої стимуляції, оскільки інше не виявлене;
- істинної модуляторної активності (співрозмірного впливу) не виявлено.

Недоліком продукції фенотропілу є також обмеження застосування максимальної добової дози (750 мг) за терапевтичним індексом (відношення максимальної добової дози до ЛД₅₀=800 мг/кг у тварин) в екстрених клінічних випадках з урахуванням фармакокінетики (В.І.Ахакін, А.С.Берлянд, 2002; В.І.Ахакін, С.Н.Потругалов, 2002). В екстрених випадках найчастіше потрібна постійна підтримка високих доз протягом декількох діб або навіть тижнів. З'єднання виводиться з організму в нормі і при високих фізичних навантаженнях протягом 72 годин. Даний факт обмежує застосування високих доз в клініці, так як відомо, що при зниженні метаболізму фармакокінетика препаратів може істотно змінюватись. З одного боку екстрені випадки вимагають збільшення доз, а з іншого і у зв'язку з уповільненням або зниженням діяльності бар'єрних і видільних функцій цьому перешкоджають, тому терапевтичний індекс повинен забезпечувати безпеку будь-якого лікарського засобу.

За матеріалами роботи Ю.Ю.Фірстової [33], присвяченій фактично геронтології, судячи по масі тіла тварин (миші 30-35 г), можна говорити про відсутність в препараті фенотропіл впливу на тривалість життя у старих тварин і про відсутність у нього мнемотропної активності, а ноотропна активність характеризується стимуляцією. Показано, що фенотропіл не впливає на експресію фактору росту і диференціювання - BDNF в корі головного мозку, а у низько ефективної групи тварин проглядається за цим показником негативний напрямок впливу. Під "модуляцією" (назва роботи) автор розуміє модулюючий вплив (опис роботи та висновки), тобто стимуляція досліджених показників механізмів дії. Фенотропіл у низько і високо ефективних тварин викликає однотипний стимулюючий вплив на NMDA рецептори з різним ступенем виразності. Процеси старіння відносяться до глобальних змін в організмі, які провокують наростання нейрогуморальних розладів в аут напрямку з накопиченням атипових домінуючих форм і вирішити їх за допомогою функціональних засобів неможливо.

Було відкрито (пріоритет - січень 2006, подано для публікації в 2005 році), що рацемічна сполука N-карбамоілметіл-4-феніл-2-піролідон або з будь-якою іншою достовірною хімічною назвою, отримана в продукції описаним способом синтезу, в кристалічному (твердому) стані являє собою рацемічні з'єднання [34]. Поняття рацемічна суміш і рацемічні з'єднання в органічній хімії не еквівалентні. Результати дослідження рентгеноструктурного аналізу сполуки депоновані в Кембриджському банку структурних даних (Cambridge Structural Database System, "QELNEB", 2007) з посиланням на джерело інформації [34]. Недоліком способу отримання є: нестабільний вихід з'єднання в технічній сировині при синтезі, що становить 50-70 %, склад і кількісний вміст домішок не встановлені і не ідентифіковані; будь-яких інших, невідомих властивостей і характеристик не виявлено, препарат характеризується як ноотропний засіб. Отримати хімічно чистий і стабільний склад синтезом і азеотропною відгонкою води неможливо. Зазначені вище недоліки не ідентифіковані і не усунені.

Очевидні недоліки продуктів та їх продукції з рівня техніки, суперечливість їх властивостей і характеристик вказують на складність отримання і відтворення стабільних складів препарату. Цих недоліків позбавлений розроблений продукт і його продукція в рамках даного винаходу. Способи їх промислового отримання прості, істотно знижують витрати на дорогі реагенти.

Розкриття винаходу

Приклади 1. Спосіб отримання з'єднання і його високо хімічно чистих стабільних фармацевтичних сполук, виявлення їх характеристик.

Синтез та отримання цільової технічної сировини проводили розробленим одnoreакторним способом термодинамічного еквімолярного диспропорціювання з рацемічної суміші 4(R, S)-фенілпіролідін-2-он (фепірон, отриманого циклізацією лінійного фенілпохідного попередника) в лужному середовищі з наступним додаванням ацетамід похідного без застосування каталізаторів, ДМСО або металевих натрію. Вихід з'єднання у складі сировини становить не менше 75 %.

Очищення, кристалізацію і стабілізацію проводили наступним способом: після охолодження технічний склад обробляється демінералізованою (дистильованою) водою, відстоюється, відділяється рідка фракція і проводиться ізотермічна кристалізація з пропанолу. Сушать при температурі 40-70 °C до отримання постійної маси з вмістом цільового складу з'єднання не менше 99,0 % в перерахунку на суху речовину і температурою плавлення в діапазоні від 130 до 133 °C (порівняння капілярного і дериватографічного методів визначення) або - як мінімум від 128 °C (зазвичай у такому випадку початок плавлення порошку - від 129 °C) при вмісті діючого з'єднання менше 99,0 % (але не менше 98,0 %), але тоді вміст домішок і втрата в масі при висушуванні в процесі виготовлення препаративних композиційних форм будуть вище, так як супровідні домішки більш гігроскопічні, ніж фенотропіл, а деякі з них досить реакційні.

Температура плавлення від початкової до кінцевої точки, що виходить за певні вище межі безпосередньо вказує на те, що у складі порошку субстанції присутній великий кількісний вміст домішок або склад спотворений і тоді він вже не є даним з'єднанням. Графіки температури плавлення рацемічних з'єднань і рацемічних сумішей також мають характерологічні відмінності.

5 Для порівняльних досліджень одержували з'єднання з вмістом не менше 99,8 % ($100 \pm 0,2$) методом хроматографічного розділення з домішками, подальшою кристалізацією і стабілізацією кристалічного стану.

Отримані сполуки є стабільними. Дослідження проводилися відповідно до нормативних вимог визначення при зберіганні в природних умовах (у сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 30 °C) і стандартним методом прискореного старіння. Фармацевтичні сполуки з вмістом не менше 99,0 % діючого з'єднання в перерахунку на суху речовину стабільні не менше п'яти років (втрата в масі при висушуванні не досягала рівня 0,5 % при тривалому зберіганні в природних умовах), а з вмістом менше 99,0 % - не менше трьох років. Сам стабільний продукт при зберіганні не розкладається і не вступає в реакції.

15 Методи аналітичного аналізу представлені в таблиці 1. Точне кількісне визначення проводили розробленим титриметричним методом (ТМТ): 0,2 г (точна наважка) субстанції 2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід поміщають в колбу К'ельдаля, додають 20мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти. Колбу приєднують до приладу для визначення азоту (ГФ XII, ч. 1, с. 101) і починають відгонку. Після встановлення стаціонарного режиму відгону в колбу повільно додають 40мл 30 % розчину натрію гідроксиду, стежачи за тим, щоб розчин в колбі енергійно перемішувався струмом пару. Збирають 200мл відгону в приймач з 20мл 4 % розчину борної кислоти і 0,1мл розчину змішаного індикатору. Відгін титрують 0,1М розчином хлористоводневої кислоти до червоно-фіолетового забарвлення. Проводять контрольний дослід. Помилка відтворення для результату окремого кількісного визначення ТМТ методом складає ~ 0,2 % відносно до розчину стандартного зразка (PCO). Величина систематичної помилки статистично достовірно не відрізняється від 0 відносно контрольного дослід. Встановлено, що 1мл 0,1М розчину HCl відповідає 0,021826г або 21,826мг (21,83 мг) $C_{12}H_{14}N_2O_2$ (Фенотропілу).

ТМТ метод є найбільш точним (стандартна помилка не більше 5 %) в порівнянні з будь-якими хроматографічними, включаючи тонкошарову хроматографію, ВЕРХ та НВЕРХ (стандартна помилка яких досягає 20 %). Індивідуальні домішки і їх кількісний вміст визначали методом ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) або НВЕРХ (надвисокоєфективна рідинна хроматографія). Зіставлення результатів ТМТ і ВЕРХ забезпечує об'єктивну інформацію щодо кількісного вмісту діючого з'єднання, супровідних індивідуальних домішок і їх співвідношення.

35 За даними ЯМР і маспектрального аналізу встановлено, що сліди індивідуальних домішок присутні в цільовій продукції, але їх кількісний вміст вдалося привести до стану, коли вони вже нездатні вплинути на властивості і характеристики цільового з'єднання. Мас-спектр позитивних іонів представлений (Фіг. 1) на прикладі одного із зразків. Індивідуальні домішки ідентифіковані, їх кількісний вміст в одному із зразків представлено в табл. 1.1. Перелік індивідуальних домішок залежить від способу синтезу. ІЧ-спектри рацемічної суміші і рацемічної сполуки мають характерні відмінності.

Аналітичний аналіз сполук з менше 99,0 % вмістом діючого з'єднання в перерахунку на суху речовину і вмістом супровідних індивідуальних домішок більше 0,2 % вимагає деталізації складу домішок і їх поіменного кількісного визначення в технічній документації засобу. Номенклатура домішок в даному випадку незмінна, але їх кількісний склад може варіювати по кожній позиції в отриманих партіях серій.

При зміні способу синтезу номенклатура індивідуальних супровідних домішок змінюється, але їх кількісний вміст в сукупності повинен відповідати встановленому. Присутність одиначної індивідуальної домішки бути радше винятком, ніж правилом, тому визначення одиначної передбачуваної домішки методом тонкошарової хроматографії здатне вводити в оману.

При використанні в способі синтезу цільової сировини димеру 4-фенілпірролідін-2-он, отриманого із застосуванням нітрометану, необхідним буде проведення досліджень на відсутність ціанідів у хімічному складі вихідної і цільової продукції. Присутність навіть слідів ціанідів у низці неідентифікованих домішок непередбачувано за наслідками на організм при курсовому застосуванні лікарських і парафармацевтичних засобів. Способи очищення, кристалізації і стабілізації сполук в таких випадках можуть виявитися набагато витратнішими, ніж сам синтез. При синтезі субстанції фенотропілу ніколи не використовувався і не використовується на сьогодні вихідний продукт, отриманий із застосуванням нітрометану за винятком зразків для порівняльного вивчення. При досягненні необхідної чистоти субстанції

перелік супровідних домішок у відсутності високотоксичних і отруйних речовин вже не має, як встановлено, ніякого значення для фізико-хімічних, органолептичних властивостей, а також і для біологічних, як буде показано нижче.

- 5 Діапазон температури плавлення кожного окремого висушеного зразка (від і до) завжди складає менше °C (0,2-0,9 °C) при капілярному і дериватографічному методах визначення. Статистична достовірність показників висока (більше 120 вимірювань різних зразків).

Залежно від характеристик сполуки можна розподілити таким чином:

Сполука 1:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід	Не менше 99,0 % і не більше 100,5 % в перерахунку на суху речовину
Індивідуальні домішки одинично або в сумі	Не більше 0,2 %
Залишкові кількості органічних розчинників	Не більше 0,3 % (не більш 3000 ppm)
Важкі метали	Не більше 0,001 %
Сульфатна зола	Не більше 0,1
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,1 %

Сполука 2:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід	Не менш 99,0 % і не більше 100,5 % в перерахунку на суху речовину
Індивідуальні домішки одинично або в сумі	Не більше 0,25 %
Залишкові кількості органічних розчинників	Не більше 0,3 % (не більше 3000 ppm)
Важкі метали	Не більше 0,001 %
Сульфатна зола	Не більше 0,1
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,1 %

Сполука 3:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід	Не менше 99,8 % і не більше 100,2 %
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,02 %

Сполука 4:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід	Не менше 98,0 % і не більше 100,5 % в перерахунку на суху речовину
Індивідуальні домішки одинично або в сумі	Не більше 0,5 %
Залишкові кількості органічних розчинників	Не більше 0,5 % (не більше 5000 ppm)
Важкі метали	Не більше 0,001 %
Сульфатна зола	Не більше 0,1 %
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,5 %

- 10 Мікробіологічна чистота і/або апірогенність відповідали вимогам Фармакопеї. Отримання біологічно чистих субстанцій відповідно вимогам Фармакопеї не вимагає застосування особливих способів. Стабільні сполуки легко витримують більш високі рівні температурної обробки, так як сублімація і розкладання продукту відбуваються при набагато більш високих температурах, ніж необхідні при стерилізації. Поліморфізм при зберіганні не виявлено. Поліморфізм спостерігався в зразках Сполуки 4 з вмістом менше 99,0 % діючого з'єднання на кордоні 3-х років і вище, який легко усувався просівом і сушінням зразків з певною часткою втрати маси.

- 15 Рентгеноструктурний аналіз кристалічного порошку всіх сполук, включаючи дослідження при зберіганні, підтвердив характер діючого з'єднання як рацемічної сполуки, що схематично в розгорнутому стані представлено на малюнку 2. Рацемічні з'єднання кожної пари комплексу хіральних молекул має форму скручених стрічок, орієнтованих уздовж великої діагоналі центральної осі елементарної комірки. Провідні міжмолекулярні зв'язки між атомами Н-О (10) і Н-О (10') характеризуються як середні за силою.

- 20 Таким чином, представлені результати досліджень показують, що отримані інноваційні хімічні Сполуки зі стабільними параметрами температури плавлення і збереженням всіх встановлених фізико-хімічних і структурних показників при тривалому зберіганні, виключаючи негативний і маскуючи вплив супровідних домішок, а також спотворення кристалічної структури сполуки. Хімічні сполуки з'єднання, що містить у співвідношенні 50:50 в рацемічному з'єднанні 2-оксо-4(R)-феніл-1-пірролідинілацетамід та 2-оксо-4(S)-феніл-1-пірролідинілацетамід стабільні, не містять домішок, здатних яким-небудь чином істотно маскувати або чинити негативний вплив на характеристики (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід.

- 30 Кристалічний порошок субстанцій фенотропілу не леткий, має білий, рідше білий зі злегка жовтуватим або злегка кремуватим відтінком колір, гіркуватого смаку (гіркий смак після розсмоктування в роті досить швидко зникає, не залишаючи неприємних відчуттів). У продукції гіркуватий смак зберігається. Сполуки мало розчиняються у воді і фізіологічному розчині,

помірно розчинні у 96,0 % спирті і хлороформі. Добре розчиняються у воді і фізіологічному розчині при нагріванні, але розчини нестабільні при охолодженні і зберіганні в звичайних умовах (не більше 2-х годин, що прийнятно для екстемпоральних препаратів та проведення досліджень), помірно розчиняються в 5,0 % розчині глюкози, добре розчиняються у присутності солюбілізатор і емульгаторів. Твін₈₀ і циклодекстрини збільшують розчинність у воді, особливо Твін₈₀, а циклодекстрини мають обмеження по концентрації. Стерильні 0,001-3 % розчини фенотропілу в присутності циклодекстрину або Твіну (вода для ін'єкцій, Фенотропіл, циклодекстрин (або розчин Твіну) ретельно перемішують протягом 30 хвилин, фільтрують, розливають в ампули з нейтрального скла, запаюють ампули і піддають стерилізації протягом 15 хвилин при температурі 120 °C). Стерильні розчини стабільні при зберіганні не менше 12 місяців. Остаточний термін придатності не визначений, зразки знаходяться на зберіганні.

Ліпофільні властивості з'єднання виражені в набагато більшому ступені, ніж гідрофільні, що необхідно враховувати при розробці регламенту різних сполук препаративних форм. Встановлено, що в присутності допоміжних речовин сполука в терапевтично необхідній концентрації не схильна до кількісної зміни діючого з'єднання при зберіганні, на відміну від використання для цих цілей кислот і спиртів. Стабільність розчинів достатня. Приготування інших лікарських форм технологічно прості і не вимагають застосування складних сполук допоміжних речовин і носіїв.

Отримані результати дослідження переконливо показують, що в даному винаході отримані вперше в чистому вигляді саме стабільне з'єднання (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід, а також його хімічні сполуки фармацевтичних субстанцій, які повністю відповідають за фізико-хімічними та органолептичними характеристиками найчистішій сполуці з'єднання або наближені до неї настільки, що не тільки не перевертають, але й не маскують яким-небудь чином істотно її фізико-хімічні та органолептичні властивості і характеристики. Способи їх отримання, кількісного визначення та визначення автентичності з'єднання і супровідних домішок відносно прості і достовірні.

Спосіб отримання прийнятних фармацевтичних та парафармацевтичних сполук на основі або з включенням (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід різних препаративних форм для внутрішнього і зовнішнього застосування відрізняється тим, що після просіву порошку субстанції через сито його додатково сушать (якщо він характеризується як Сполуки 2 і 4) до отримання постійної маси, що відповідає як мінімум Сполучі 1. Розраховують необхідну кількість маси порошку фармацевтичної субстанції в перерахунку на абсолютно діюче з'єднання, виходячи з фактичного в ній відсоткового вмісту 2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід і приступають до постадійної процедури отримання прийнятних сполук відповідно до промислового регламенту або аптечної технології з використанням відомих і прийнятних допоміжних речовин і носіїв, дозволених до застосування.

Особливістю субстанції є розчинність, переважно ліпофільних властивостей, прагнення до компліментарності, здатність молекул до конформації. Досягнення хорошої розчинності у воді і фізіологічному розчині при нагріванні не вимагає високих температур. Виходячи з нашого досвіду, зазвичай в перерахунку на масу порошку достатньо взяти додатково не більше 1,01 %. Для даного продукту виробничі втрати мінімальні. При виготовленні будь-яких твердих, м'яких форм і пластирів, а так само пластин, вони не перевищують 0,2 % (основні втрати становлять при вивантаженні субстанції з пакувальної тари), а при виготовленні рідких форм і аерозолів - не більше 1,0 %.

На основі або з включенням (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід можна отримати такі композиції:

Фармацевтичні та парафармацевтичні композиції для внутрішнього застосування, характеризуються на 100 % маси, масо- об'єму, об'єму в наступному співвідношенні компонентів:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід	0,01 – 75
Інше одинично або в сумі	99,99-25

Фармацевтичні та парафармацевтичні композиції для зовнішнього застосування, характеризуються на 100 % маси, масо-об'єму, об'єму в наступному співвідношенні компонентів:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід	0,001 – 90
Інше одинично або в сумі	99,999 – 10

До "іншого" можуть входити як допоміжні речовини і носії або цільові добавки, дозвалені до застосування, так і додаткові, дозвалені до застосування біологічно активні компоненти. За своїми стабільними властивостями фармацевтична Сполука 1 придатна для виготовлення композицій не тільки промислово, але і в аптечних умовах.

Проведені вперше рентгеноструктурні, електроноструктурні, електронографічні дослідження (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід в різних середовищах існування показали, що залежно від середовища проживання і зміни стану середовища проживання (температура, pH, щільність, електролітний склад, електропровідність, електромагнітне поле та ін.) енантімерні молекули з'єднання мають здатність до утворення різних конформацій і конформерів, як розділених в конверті (об'ємі) конформаційних молекул (додатково знайдено чотири, шість, і вісім, але не виключено, що може бути і більше), так і різних пакетних (касет) комплексонів в конверті. Комплексони більше двох молекул мають різні форми. Приклад деяких варіантів обертання в газовому середовищі (газова електронографія) за двома варіантами ядра (асиметричний атом вуглецю в положенні 4 ядра структурної формули) енантімерних молекул з'єднання і за двома варіантами шестичленного циклу (Ph) функціональної групи представлений на малюнку 3.

Прогностичну кількість, варіант потенційних функцій обертання і стереоспецифічну поведінку хіральних молекул передбачити з усією очевидністю або визначеністю залежно від зміни стану середовища існування неможливо. Для цього необхідні більш поглиблені дослідження, які по суті вже нічого змінити не можуть, але можуть деталізувати поведінку молекул в різних органах та тканинах залежно від їх стану. Це найважливіше відкриття для даного з'єднання вказує на те, що судити про його властивості та характеристики навіть з позицій вихідної оптичної активності чистих енантімерних речовин неможливо, так як виключати ймовірність їх переходу один в одного немає причин у зв'язку з виявленими обставинами.

Молекули рацемічного з'єднання мають досить високий ступінь компліментарності при переході з газового або рідкого середовища в кристалічний стан. Насиченість складів молекулами інших речовин і диспропорціонування здатні приводити до спотворення комплексонів. Інші речовини, присутні у сполуках здатні конкурувати і спотворювати молекули у сполуках, а також конкурувати за місця зв'язування в організмі. Прагнення молекул до компліментарності є причиною прагнення оптично чистих ізомерних композицій до рацемізації, яка починається досить стрімко. Ці властивості необхідно враховувати при отриманні оптично чистих ізомерів.

Фармакологічні дослідження Сполук та композицій, статистична обробка отриманих результатів дослідження проведені на стандартних, відомих моделях і методах відповідно до лабораторної та клініко-фізіологічної плацебо контрольованої практикою, "Керівництвом з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин" (Москва, "Ремедіум", 2000), облігатними критеріями виявлення та оцінки модуляторної активності як співрозмірного впливу.

У викладених моделях і методах фармакологічних досліджень представлених нижче прикладів, якщо не вказане інше, необхідно розуміти, що вони загальновідомі для фахівців. Відсутність вказівки порядкового номеру Сполуки в прикладах дослідження відповідає Сполуці 1 для препарату Фенотропіл ®™. Кількість біологічних об'єктів в групах, якщо не вказане інше, становило не менше 10, в контрольних групах застосовувалися плацебо, стандартні розчинники (дистильована вода або фізіологічний розчин) і композиції з іншими носіями і допоміжними речовинами. Маса тіла, стать, вік тварин, якщо не вказане інше, відповідає безпородним білим щурам або мишам самцям стандартного статевозрілого віку за масою тіла. Співвідношення при вибірці субпопуляцій (високоєфективних - ВЕФ і низькоєфективних - НЕФ) в популяціях тварин становило 2:1 відповідно при допустимій помилці тестування не більше $\pm 10,0\%$. Приготування дозованих композиційних форм проводилося з урахуванням виявлених фізико-хімічних властивостей досліджуваного з'єднання і його фармацевтичних сполук.

Приклади 2:

У таблицях 2, 2.1 і 2.2 представлені результати дослідження гострої токсичності складу з вмістом діючої сполуки як мінімум в безпородних білих мишей самців (18-24 г) і безпородних білих щурят 30-35 денного віку обох статей при одноразовому введенні. Розрахунок токсичних доз проводився за методом Літчфільда і Уїлкоксона. Спостереження проводилися протягом 24 годин і 14 діб після одноразового введення.

При внутрішньочеревному введенні (табл. 2) дорослим мишам LD_{50} відповідало: у Сполук 2 і 1-1001 (959,1-1042,9) мг/кг і 1042 (982,9-1102,0) відповідно, у Сполуки 3-1050 (984,6-1115,3), у Сполуки 4-904 (857,3-950,4мг/кг). При внутрішньочеревному введенні Сполуки 1 у щурят (табл. 2.1) $LD_{50}=1029,5$ мг/кг (940-1119,0). LD_{50} у щурят при інтрагастральному введенні не виявлено. Введення щурят інтрагастральний доз більше 1000мг/кг технічно неможливо через малий об'єм шлунка (табл. 2.2).

Отримані результати показують, що без негативного і маскуючого впливу супровідних домішок токсичні дози з'єднання істотно вище, ніж це було раніше відомо по всіх позиціях. Самі енантімерні молекули з'єднання без впливу супровідних домішок мають низьку токсичність. Отримані хімічні сполуки дозволяють вирішити питання з терапевтичним індексом, збільшивши безпеку застосування високих добових доз препарату як мінімум на 25 % з урахуванням досліджень у дорослих тварин і у 30-35 денних щурят. Найбільш наближеним до Сполуки 3 і за даним показником є Сполука 1. Встановлювати стандартний показник ЛД₅₀ вище 1000 мг/кг не доцільно, так як він встановлюється для фармацевтичних субстанцій з вмістом діючої речовини (в даному випадку синтетичного комплексу діючих речовин) по категорії як мінімум і при кількісному вмісті супровідних домішок як максимум.

З урахуванням того, що Сполуки 2 і 4 технологічно нескладно (просівши та сушка) доводяться до стану Сполуки 1, вони прийнятні для виробництва дозованих форм з включенням стадії відповідної підготовки та доведення до необхідних характеристик за кількісним вмістом діючого з'єднання і супровідних домішок. Стабільність Сполук 2 і 4 достатня для їх транспортування та зберігання, а також для отримання з них при використанні нескладної підготовки Сполуки 1. Стабільні хімічні сполуки від- як мінімум до- як максимум не схильні до деструктивних змін і диспропорціювання при встановлених термінах і умовах зберігання. Індивідуальні домішки здатні конкурувати за місця зв'язування в організмі. Вони легко проходять через гематоенцефалічний бар'єр. Істотну роль грають пропорційність індивідуальних домішок і залишкових кількостей органічних розчинників, режим кристалізації і стабілізації. Сполука 1 найбільшою мірою наближена за властивостями і характеристиками до Сполуки 3, промислове досягнення отриманого технічного результату не представляє складності, тому подальші біологічні дослідження в основному проведені зі Сполуками 1 і 3.

Приклади 3:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід характеризується психомодуляторною активністю з співрозмірним впливом на рухову активність щурят. Ефект проявляється співрозмірно в залежності від вихідного стану у генетично ВЕФ і НЕФ білих безпородних щурят 30-35 денного віку (90-110г) обох статей за тестом рухової активності (табл. 3). Показано, що в досліджених дозах (5 і 10 мг/кг інтрагастрально) він проявляє діаметрально протилежну спрямованість психотропного ефекту і його різну вираженість при одноразовому введенні. У групі ВЕФ рухова активність на фоні фенотропілу знижувалася за сумарним показником залежно від дози на -12 % та -4,23 % порівняно контролем (дистильована вода), а в групі НЕФ цей показник збільшувався на +72 % та +67 % в дозах 5 і 10 мг/кг відповідно до порівняння з групою контролю.

На моделі хрестоподібного лабіринту (Salimov et al., 1995) у мишей самців лінії 1CR (18-22 г) досліджували орієнтовно дослідницьку поведінку Фенотропілу (100мг/кг) - Сполука 1 в незнайомих обстановочних умовах порівняно зі Сполукою 4 (100 мг/кг), Пірацетамом (200 мг/кг) і групою контролю (дистильована вода) при внутрішньочеревному субхронічному введенні (5 діб) один раз на добу. Тварини тестувалися до введення препаратів і через добу після останнього введення. Додатково розраховували показник Kt (коефіцієнт критичної трансмісії - відношення взаємозалежності чисельника одного показника одинично або в сумі до знаменника іншого одинично або в сумі в порівнянні з контролем в арифметичному або інтегральному вираженні). Kt (табл. 3.1) в групі НЕФ практично в два рази вище, ніж у групі ВЕФ, а також на 50 % вище ніж у нормоконтролі популяції. Норма Kt для різних досліджуваних ефектів має індивідуальні числові висловлювання при арифметичному або інтегральному розрахунку.

Можна зробити висновок, що саме тригерна трансмісія, реверсивність і контраверсивність конформацій самих молекул Фенотропілу не допускає розвитку неврозоподібного ефекту, який проявлявся на фоні психостимулятора Пірацетаму з фермативним типом дії, за співвідношенням кількості обстежень відсіків і кількістю патрулювань в обох групах. Психомодуляторна активність Сполуки 1 співрозмірна і більш виражена, ніж у Сполучі 4. При системному застосуванні ефекти Сполуки 1 практично зрівняли показники тригерної трансмісії груп НЕФ з ВЕФ, перевівши їх на об'єктивно більш пластичний функціональний стан, як у НЕФ, так і у ВЕФ тварин. Ймовірно більш "жорстка" консолідація функціональних і структурних взаємовідносин у ВЕФ не є виключно позитивною властивістю для пластичної організації, як і високолабільна у НЕФ.

Інкретомодуляторна активність з'єднання виявлена при калібруванні біологічно чутливих доз засобу у Сполучі 1 фенотропілу при введенні щурам самцям (масою 210-230 г) ліній Серпень (генетично низько стійкі до негативного стресу - Ns) і Вістар (генетично високо стійкі до Ns) в діапазоні доз 0,5-750,0 мг/кг. Визначали дози, що надають достовірний вплив на рівень кортизолу в плазмі крові щурів і обчислювали середній для них показник. Контрольним

тваринам вводилася дистильована вода. Забір крові після декапітації для біохімічних досліджень кортизолу в плазмі крові виробляли через 60хв (біля кожних 5 щурів в групах) і через 3 години (у кожних 5-ти щурів в групах) після введення препаратів. Дослідження плазми крові проведені хроматографічним методом (Schwarz, A., Roberts, WL, Pasquali, M. Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection // Clinica Chimica Acta.-2004.-V.312.-P.253-262). Усереднені по групах результати дослідження представлені в таблиці 3.2.

Біологічно активна доза сполуки виявлялася достовірно, починаючи з 1,0 мг/кг. Tsf - активність, з урахуванням відомої ролі кортизолу для організму, (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід виявлялася співрозмірно вираженим ефектом по кортизолу і склала в групі лінії Серпень +14,1 %, а у Вістар - +2,0 % через годину після введення препарату. Через три години інкретомодуляторна активність препарату проявилася з діаметрально протилежними знаками впливу. У групі Вістар (-7,6 %), при тому, що в групі Серпень цей показник склав + 6,8 %. При одноразовому введенні коефіцієнт модуляції був більш виражений у Серпень. Якщо в контролі він становив 1,13, то на фоні сполуки - рівно 1,0 (-11,5 % порівняно з контролем), тобто реорганізувався функціональний стан до норми, що перевищує навіть показник Вістар. У Вістар в контролі він становив 0,9 і 0,88 - на фоні сполуки. Коефіцієнт модуляції (km) - чисельник різниці показників у досліджуваній групі після застосування препарату і до застосування поділений на знаменник - корінь квадратний із суми квадратів різниці чисельника і різниці значень в контрольній групі після застосування і до застосування плацебо, з визначенням впливу речовин на балансову вартість взаємовідношень і взаємозалежностей цих показників. Чим вище рівень модуляторної активності, тим більшою мірою km наближається до норми і тим більшою мірою прагне до одиниці або дорівнює одиниці (1,0).

З'єднання характеризується модуляторною активністю з співрозмірним впливом у всіх досліджених дозах на всіх досліджених моделях. Це вказує на те, що специфічна модуляторна активність є провідною у даного з'єднання і залежить не стільки від дози, скільки від вихідного стану. Це відкриває абсолютно нові перспективи для Фенотропілу і показує, що він є істинним модулятором. Психомодуляторна і інкретомодуляторна активність поєднується з тренінг-стрес-факторною, яка також проявляється співрозмірно в залежності від вихідного стану організму. Отже, можна припустити, що адаптогенна активність Фенотропілу має відмінні ознаки і від лише стимулюючих, і від лише пригнічуючих препаратів в стрес-негативних умовах, що відкриває нові можливості і з адаптивної регуляції за допомогою інноваційних фармакологічних засобів.

Приклади 4:

Виявлена унікальна нейролептична (антипсихотична) активність (RS)-2- (2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід, яка у нього не залежить від природи психічного розладу. Дослідження проведені на білих безпородних мишах самцях (18-24 г) в порівнянні з Оланзапіном (зипрексу) при внутрішньочеревному введенні.

На моделі позитивної симптоматики шизофренії, пов'язаної з гіперактивацією дофамінових систем, що дозволяє виявляти здатність речовин блокувати дофамінергічну передачу в мезолімбічній системі мозку, Фенотропіл (100, 200 і 300 мг/кг) зменшував інтенсивність вертикалізації в балах (табл. 4), викликану апоморфіном (2 мг/кг підшкірно) на 45 %, в 2,0 і 2,6 рази відповідно. Оланзапін істотно поступався за активністю Фенотропілу в тесті апоморфінової вертикалізації. На його фоні спостерігалася зменшення інтенсивності вертикалізації тільки на 26 % в дозі 1мг/кг і на 66,5 % в дозі 10 мг/кг.

На моделі негативної симптоматики шизофренії (табл. 4.1), пов'язаної з гіперактивацією серотонінергічної системи (викликаній 5-оксітріптофаном в дозі 300 мг/кг внутрішньочеревно), Оланзапін в дозі 1 мг/кг повністю усував струшування, викликані 5-оксітріптофаном. Фенотропіл у всіх досліджуваних дозах зменшував прояв гіперкінезу (струшування головою): у дозі 100 мг/кг - на 88 %, в дозі 200 мг/кг - на 87 % і в дозі 300 мг/кг - на 89 %. Достовірної різниці в залежності від досліджених доз Фенотропілу не виявлено за цим тестом. Вплив Фенотропілу на серотонінергічну систему вимагає проведення більш детального тестування та дослідження більш низьких доз, так як виключати їх нейролептичну активність з цього тесту немає підстав. Профілактичне або випереджаюче (протекторне) застосування більш низьких доз може виявитися доцільним і при дофамінергічній патології.

За впливом на відновлення М-холінергічної трансмісії (розглядається як ланка патогенезу психозів і дозволяє виявити можливість розвитку побічних реакцій на тлі застосування нейролептиків) при її депресії арекаліном (25 мг/кг підшкірно), Оланзапін в дозі 1 мг/кг достовірно зменшував тривалість тремору на 57 % (табл. 4.2.). Фенотропіл в дозах 200 і 300 мг/кг достовірно зменшував тривалість тремору на 63 і 50 % відповідно.

Антипаркінсонічна активність Фенотропілу на моделі галоперидолової каталепсії у мишей представлена в таблиці 4.3. Тривалість каталепсії визначали в секундах, через 60, 120 і 180 хвилин після введення препаратів. Фенотропіл вводили внутрішньочеревно в дозах 50, 100 та 300 мг/кг через 15 хвилин після галоперидолу 0,5 мг/кг. Введення галоперидолу викликало наростаючу з часом каталепсію. Фенотропіл в дозах 50 і 100 мг/кг повністю запобігав розвитку каталепсії в порівнянні з контролем через 60 хвилин після введення і в дозі 100 мг/кг каталепсія не спостерігалася. При дозі 50 мг/кг термін каталепсії через 180хв складав всього 4,8 сек в порівнянні з контролем (63,4 сек). При дозі 300 мг/кг через 60 хв після введення він підвищував вираженість галоперидолової каталепсії в порівнянні з контрольною групою, але потім вона виражено знижувалася в 2,6 рази, а через 180 хв її вираженість в порівнянні з контролем знизилася втричі. Фенотропіл виражено протидіє галоперидоловій каталепсії, що вказує на його антипаркінсонічну активність.

Приклади 5:

Вивчення впливу Фенотропілу (100, 200, 300 мг/кг) на рухову активність і дослідницька поведінка за методикою "відкрите поле" на мишах (16-24г) у порівнянні з Оланзапіном (1 мг/кг) представлені в таблицях 5-5.4. Оланзапін в більш високих дозах має виражену седативну активність, тому для дослідження препарат використовувався тільки при дозі 1 мг/кг порівняно з Фенотропілом. Препарати та дистильована вода контрольним групам вводилися внутрішньочеревно за 40 хвилин до дослідження. Оланзапін достовірно зменшував горизонтальну рухову активність (табл.5), знижуючи загальну величину пробігу на 36 %. Фенотропіл збільшував горизонтальну рухову активність за досліджений період часу при дозі 100 мг/кг - на 112,2 %, при дозі 200 мг/кг - на 151,8 % і при дозі 300 мг/кг - на 99,5 %. Це вказує на здатність препарату до реверсивності, на відміну від Оланзапіну.

За показником вертикальної рухової активності (таблиця 5.1.) Оланзапін достовірно зменшував число стійок на 47 %. Фенотропіл при дозі 100 мг/кг збільшував сумарну вертикальну рухову активність на 237,5 %. При дозі 200 мг/кг на першій хвилині він кілька пригнічував вертикальну рухову активність, на другій хвилині вона відновлювалася до рівня контрольної групи, а на третій хвилині перевищувала контрольні показники вдвічі. У сумарному вираженні за три хвилини досліджуваній показник був дещо нижчим (-6,3 %) у порівнянні з контролем за рахунок ефекту на першій хвилині. Під впливом Фенотропілу в дозі 300 мг/кг спостерігалася достовірне зниження числа стійок на 1 хвилині (-75 %). Проте потім число стійок збільшувалася і сумарне збільшення кількості стійок за 3 хвилини склало +56 % порівняно з групою контролю, що також наочно демонструє здатність Фенотропілу до реверсивності і в часі.

За показником впливу препаратів на обстеження отворів в порівнянні з контролем (таблиця 5.2.) Фенотропіл збільшував сумарний показник дослідної поведінки на 50 % при дозі 100 мг/кг, при дозі 200 мг/кг цей показник знижувався на 32 %, а при дозі 300 мг/кг сумарний показник обстежених отворів збільшився на 27 %. Оланзапін не впливав на кількість обстежень в порівнянні з контролем. За кількістю умивань (табл.5.3) Оланзапін впливав негативно, збільшуючи їх число на 150 % за 1 і 2 хвилини, і в сумарному показнику на 200 %. Фенотропіл при дозі 100 мг/кг знизив сумарний показник на 25 % порівняно з контрольною групою. При введенні Фенотропілу при дозі 200 мг/кг умовно не спостерігається. При дозі 300мг/кг на фоні Фенотропілу умовно фіксувалися тільки на 1 хвилині.

Оланзапін вже при дозі 1 мг/кг (табл. 5.4) достовірно знижував число виходів тварин у центр відкритого поля на 39 % за сумарним показником. Фенотропіл при дозах 100, 200 та 300 мг/кг достовірно (на 111, 155 і 133 % відповідно) порівняно з контролем збільшував число виходів у центр, що свідчить про наявність у препарату у всіх досліджуваних дозах присутність вираженого ансіолітичного ефекту без седативного компоненту дії.

Виражена нейролептична активність фенотропілу при різній симптоматиці поєднується з компонентами психостимулюючої і ансіолітичної дії з підвищенням орієнтовно дослідної поведінки у всіх досліджуваних дозах за всіма компонентами без седативного ефекту з проявом антипаркінсонічною активністю і це суттєво відрізняє з'єднання як від типових, так і від атипівних нейролептиків, а також від однозначно стимулюючих і пригнічуючих препаратів. Психомодуляторна і нейромодуляторна активність сполуки запобігає розвитку побічних дій і аверсивності.

Приклади 6:

Вивчення впливу Фенотропілу в разових терапевтичних дозах (25-300мг/кг, Сполуки 1, 2, 3 і 4) на компоненти (первинний позитивний - P1, первинний негативні - N1 і вторинний позитивний - P2, і суми P1+N1) викликаного транскалозального потенціалу (ВТКП) у кроликів (n=6) порівняно з Пірацетамом (300-500 мг/кг) і Піритинолом (50-150 мг/кг) за стандартною методикою [22, 28], вперше виявило (табл. 6) суттєві відмінності за формою і вмістом від двох останніх.

Ефекти Фенотропілу в період спостережень (3 години) ритмічні. У перші 30-40 хвилин на фоні використання Фенотропілу (Сполуки 1 і 3) показники компонентів збільшувалися поперемінно в середньому 35-15 % залежно від дози, а потім їх рівень не перевищував 15 % - 10 % в порівнянні з вихідними даними фону. Отримані результати можна охарактеризувати щодо

5 Фенотропілу як біполярно асиметричне, консолідоване сполучення. Вплив Сполуки 2 менш виражений, ніж у Сполук 1 і 3, але характер впливу співрозмірний. Сполуки 1 і 3 відмінностей не мали. Ефекти Сполуки 4 не мали достовірних відмінностей від контролю з фізіологічним розчином, перебуваючи спочатку в межах 15-10 % вище фону і повертаючись до вихідного положення фону.

10 Вплив Фенотропілу в порівнянні з Пірацетамом в досліджених дозах більш обмежений за однозначно психостимулюючим компонентом, але його психомодуляторна активність найбільш перспективна з точки зору протекції, корекції та лікування когнітивних і інших церебральних розладів. ВТКП характеризує не тільки когнітивні процеси, а й будь-які міжпівкульні взаємовідносини. Фенотропіл, на відміну від Пірацетама та інших психостимуляторів не нівелює

15 і не стирає природу асиметрії головного мозку, але підвищує і сполучно консолідує ці взаємовідносини, зумовлені природою, включаючи значення міжпівкульної асиметрії. В результаті досліджень на вище наведених прикладах і на сьогодні одержаних є всі підстави говорити про перевагу модуляторних ефектів Фенотропілу в порівнянні з однозначно спрямованими засобами при лікуванні і профілактиці різних психічних і неврологічних розладах,

20 а не тільки тих, які виявлені. Фенотропіл, на відміну від Пірацетама не є психостимулятором в традиційному розумінні психостимуляції і не може входити в групу N06B, препарати якої надають лише однозначно стимулюючу переважну активність електричного потенціалу дії або нівелюють і тим більше спотворюють його характер.

Впливи Фенотропілу на мозковий кровообіг, системний артеріальний тиск (АТ) і нервову регуляцію кровообігу виконано на 6 наркотизованих кішках під загальною анестезією (уретан + хлоралоза). Фенотропіл вводився внутрішньовенно при дозі 50 мг/кг з дистильованою водою, контролем служило початковий стан кожної тварини до введення препарату. Мозковий кровотік

25 реєстрували в загальній сонній артерії (ОМК) за допомогою електромагнітного вимірювача. Про нервові регуляції мозкового кровообігу судили за вазомоторним пресорним рефлексом (ВПР). Результати експерименту показали (таблиця 6.1), що рацемічна сплука викликає помірне збільшення мозкового кровотоку у наркотизованих тварин. Цереброваскулярний ефект супроводжується судинною гіпотензією з проявом пригнічення вазомоторного рефлексу. Двохфазність САД узгоджується і з картиною впливу на ВТКП в умовах без патології зі стабілізацією нормотонічного стану. При внутрішньочеревному і інтрагастральному введенні

30 Фенотропілу (25-300 мг/кг) безпородним білим статевозрілим щурам обох статей, гіпотензивна активність (крововим методом через канюлю, з'єднану з сонною артерією) виявлялася через годину після введення при дозах 50-100 мг/кг і складала в середньому $13\% \pm 2,85$, а з підвищенням дози цей ефект зникає. Фенотропіл не є в прямому сенсі гіпотензивним або гіпертензивним засобом, але його модуляторна активність проявляється у схильності до

40 нормотонії через регуляторний вплив на вазомоторний рефлекс. Даний ефект вимагає спеціального вивчення в клініці. Результати дослідження дають підставу вважати, що вплив Фенотропілу носить не тільки центральний характер, а й зустрічний від місцевого впливу, тобто від місця його присутності. Подібні ефекти препарату можуть бути особливо корисними при нестабільних станах, а також при вегетосудинній дистонії.

Інсультний стан моделювали у щурів самців (270-320г) при локальному крововиливі в головному мозку - створення геморагічного інсульту (інтрацеребрально посттравматична гематома) за методикою А.Н.Макаренка і співавторів (1990) і при ішемії головного мозку з дистальною оклюзією середньої мозкової артерії (Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricq H., Balentine JD A model of focal ischemic stroke in the rat reproducible extensive cortical

50 infarction//Stroke. - 1989, V.17, № 4, p.738-743) - ішемічний інсульт. Фенотропіл вводився внутрішньочеревно при геморагічному інсульті при дозі 100 мг/кг одразу ж після операції, а при ішемічному інсульті за годину до операції і через дві години після операції (при дозах 100, 200 та 300 мг/кг). Контролем служили тварини, які отримували адекватно дистильовану воду.

Фенотропіл надавав виражені церебропротекторні і лікувальні ефекти при геморагічному та ішемічному інсульті у щурів (таблиці 6.2 та 6.3). Впливаючи на результат інсульту, він попереджав розвиток летального результату (спостерігали 14 діб) в 100 % випадках, надаючи лікувальну, профілактичну дію, прискорюючи процес відновлення неврологічного дефіциту в симптомокомплекс у тварин порівняно з контрольними групами інсультних тварин і помилково оперованих. Інтрацеребрально посттравматична гематома і оклюзія середньої мозкової артерії

60 призводять до осередкового некротичного ураження головного мозку. Виявляючи

нейропротекторну і церебротекторну активність при введенні до ураження головного мозку, нейротрофічну при введенні на фоні ураження і нейрометаболічну активність у всіх випадках він перешкоджає розвитку деградації в осередках ураження головного мозку, а відповідно і цілого, відновлюючи і зберігаючи пластичність і функціональність нервової системи, перешкоджаючи розвитку некрозу і ускладнень в експерименті. Це зайвий раз підкреслює поливалентну вибірковість впливу з'єднання в залежності від вихідного стану. Отже, Фенотропіл може бути корисний не тільки при цереброваскулярних, а й інших церебральних патологіях і розладах з урахуванням його виявленого співрозмірного впливу в інших, вище і нижче представлених Прикладах дослідження.

Приклади 7:

Фенотропіл характеризується вираженою ноотропною і мнемотропною активністю. Результати дослідження антиамнестичної активності (класична методика в установці "Lafayette Instrument Co", США) при ретроградній амнезії умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ), викликаній максимальним електрошоком (ЕСШ) і скополамином у щурів самців (180-250г) продемонстровані в таблиці 7. Ноотропна активність з'єднання виявляється і в низьких, і в більш високих досліджених дозах (25-100 мг/кг), достовірно усуваючи амнезію при одноразовому введенні. З урахуванням досліджень за методиками відкритого поля і хрестоподібного лабіринту, ноотропний компонент дії у модуляторному препараті не тільки може бути більш виражений, але і ширше за проявом в залежності від типу розладу або в незнайомих обстановочних умовах. Виражена ноотропна активність Фенотропілу (100, 200, 300 мг/кг) проявляється і у щурят обох статей 30-35 денного віку (табл.7.1) при амнезії УРПУ скополамином.

При проведенні досліджень у статевонезрілих тварин необхідно враховувати, що для вироблення УРПУ потрібно застосовувати, як встановлено, більш високі навчальні стимули (0,6 мА, 8 ударів проти 5 імпульсів по 0,45 мА у статевозрілих щурів) з повторним навчанням (через 48 годин). Розвиток амнезії вимагає і більш високої дози скополаміну (1,3 мг/кг) у щурят. При відборі щурят "недоучок" для оцінки мнемотропної активності в групі включалися нестатевозрілі тварини, у яких не вдавалося отримати позитивне значення показника дельти латентного періоду ($\Delta\text{ЛП} = \text{ЛП}_2 - \text{ЛП}_1$). Як випливає з таблиці 7.2, на фоні інтрагастрального введення Фенотропілу виявляється його виражена мнемотропна активність у щурят з початково негативною ($\Delta\text{ЛП} = -6,8$) тенденцією навченості. Мнемотропний ефект Фенотропілу за показником $\Delta\text{ЛП}$ підвищується із збільшенням дози і становить +133 % при дозі 50 мг/кг, +504 % - при дозі 100 мг/кг і +696 % - при дозі 300 мг/кг по відношенню до контролю з фізіологічним розчином. Фенотропіл характеризується не лише психомодуляторною (Ψ -модуляторною) активністю, а й Ψ -операндмодуляторною, враховуючи, що мнемотропний ефект пов'язаний з експресією специфічних білків і генів, які відповідають за пам'ять, увагу і навчання.

При одноразовому профілактичному введенні Фенотропілу (100 мг/кг) і одноразовому введенні на фоні депривації здібності до навчання скополамином у статевозрілих щурів самців (табл. 7.3), з'єднання проявляє високу протекторну і терапевтичну ефективність на показники довготривалої пам'яті, уваги та навчання, вказуючи на те, що воно сполучно їх консолідує в якості агента попереджувального розладу і при лікувальному застосуванні на фоні їх розладів. Отримані результати мають важливе значення. У клініці частіше доводиться призначати ліки на фоні розладів.

Вивчення механізмів дії профілактичного та лікувального впливу Фенотропілу (100 мг/кг) при одноразовому та субхронічному введенні (7 діб) за показниками рецепторного зв'язування з дофаміновими рецепторами (D1, D2, D3 в стріатумі), серотоніновими (5-HT2-фронтальна кора), глутаматними (NMDA в гіпокампі), ГАМК_A бензодіазепіновими (БДЗ - кора) і ацетилхоліновими (nACh - кора) проводили на мембранних препаратах, виділених з різних компетентних структур мозку щурів. Методи відомі і описані [20, 26, 33]. Групами порівняння служили фонові дослідження в нормі і на фоні амнезії УРПУ, викликаній холіноблокатором скополамином (таблиця 7.4 та 7.5).

Зміна щільності (Вмах) різних рецепторів на фоні Фенотропілу пов'язано як з іонотропним, так і з метаботропним впливом на клітинні механізми. Фенотропіл включає процеси метаболізму всіх досліджених показників і при цьому з проявом співрозмірності в залежності від стану. В умовах без патології (табл. 7.5) він на 20 % знижував щільність D1 рецепторів і на 18 % - 5-HT2, підвищуючи при цьому на 24, 30, 67, 58 і 29 % щільність D2, D3, NMDA, nACh і ГАМК_A - бензодіазепінових (БДЗ) рецепторів відповідно в порівнянні з групою контролю. Вироблення УРПУ в контрольній групі (табл. 7.4) знижувала в 2,7 рази щільність D1, в 2,6 рази - D2, в 4 рази - 5-HT2 і в 1,4 рази - NMDA типів рецепторів в порівнянні з контролем без навчання (табл. 7.5), підвищуючи в 2,5 рази щільність nACh рецепторів. Введення амнестичного агенту скополамином

після навчання УРПУ в порівнянні з групою контролю з УРПУ достовірно знижувало щільність D1 і BD3 - підтип ГАМК_A відповідно на 20 і 17 %, підвищуючи на 62 % щільність D3, на 18 % - 5-HT₂, на 93 % - NMDA і на 95 % - D3 рецепторів.

Введення Фенотропілу на фоні амнезії УРПУ скополаміном (табл. 7.4) проявлялося за рахунок підвищення щільності рецепторів D1, D2, D3, 5-HT₂ і ГАМК_A бензодіазепінових відповідно на 16, 29, 24, 11 і 25 % зі зниженням щільності NMDA (на 12 %) і nACh (на 46 %).

Отримані результати вказують на співмірність сполученого впливу нейрометаболічної активності рацемічної сполуки Фенотропілу як за метаболічним механізмом (пов'язаний з системами внутрішньоклітинних посередників, що призводять до запуску каскаду біохімічних реакцій і зміни функціонального стану клітини), так і за іонотропним механізмом (відкривати або закривати мембранні канали) з досить вираженою реверсивністю ефектів в залежності від вихідного стану організму. Отже, судити про ефективність модуляторів з співрозмірним впливом неможливо лише при дослідженні їх механізмів дії в умовах одного типу норми, як це зазвичай відбувається відносно препаратів з однозначним за перевагою напрямком впливу (або лише в сторону стимуляції, або лише в сторону пригнічення або репресії). До відкриття в рамках даного винаходу з'єднання з модуляторною активністю вважалось, що механізми дії, виявлені в нормі відповідають таким при патології і це дійсно відповідало препаратам або із стимулюючим, або з пригнічуючим ефектами, але не відповідає для оцінки співрозмірного впливу, так як характер цього впливу може змінюватися і залежно від типу норми, і залежно від типу розладу норми.

З урахуванням досить широкого профілю співрозмірного впливу на досліджені компоненти і механізми дії, склад самого (RS)-2-(2-оксо-4- фенілпірролідін-1-іл)ацетамід, ймовірно, здатний виявляти модуляторну активність і на інші типи і підтипи рецепторів. Його модуляторна активність може виявитися досить корисною для профілактики, корекції та лікування різних патологічних станів, пов'язаних з порушеннями клітинного метаболізму і провідності в мембранних каналах, з утворенням і накопиченням атипових білків.

Вважається, що ноотропний ефект безпосередньо пов'язаний з активацією іонотропних - NMDA рецепторів. Однак, показано що і сама скополамінова амнезія викликає той самий і більш ніж істотно виражений ефект у порівнянні з контролем (табл. 7.4). Отже, продовжувати однозначно стимулювати даний процес може виявитися не тільки не доцільно, а й загрожує посиленням патології за аверсивним механізмом. Застосування Фенотропілу, як показано вперше, достовірно знижує щільність цих рецепторів на фоні скополамінової амнезії і проявляє при цьому антиамнестичну дію. Отже, при порушенні когнітивних функцій питання лежить у більш глибоких клітинних структурах мнестичної метаболічності того чи іншого препарату при лікуванні деменцій різного походження, а не лише в площині стимуляції нейрометаболізму.

Фенотропіл виявляє сполучний вплив на всі досліджені показники. Вираженість його тригерного впливу і напрямок впливу різний в різних експериментальних моделях, що в свою чергу вказує на присутність зміни напрямку і метаболічної активності в залежності від стану, так як деменція в переважній більшості випадків пов'язана з утворенням в клітинах атипових білків або спотворюючих, або вилучаючих і функцію рецепторів. Фенотропіл здатний не тільки запобігати цим процесам, а й надавати лікувальний ефект при різних типах деменцій.

Результати дослідження наочно демонструють і те, що апроксимувати механізми дії модуляторних засобів при одному типі норми, а також лише як попереджувального агента на той чи інший розлад не тільки може бути не виправдано, але й здатне вводити в оману. Необхідно враховувати і те, що різноманіття молекулярних механізмів дії не є запорукою доказів модуляторної активності, якщо це розмаїття не співрозмірно в залежності від типу норми і типу того чи іншого розладу.

Приклади 8:

Фенотропіл при дозах 50 і 100 мг/кг збільшував показники орієнтовно-дослідної поведінки на 89,0 % по вертикальному компоненту і на 240,0 % - по горизонтальному у порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 8) у дослідженнях в тредбане у мишей при автоматичному вимірі вертикальних і горизонтальних компонентів рухової активності за одиницю часу і підсилює в цих дозах психостимулюючу активність Фенаміну (3 мг/кг), а при дозі 300 мг/кг достовірно протидіє при одноразовому введенні ефектам Фенаміну, знижуючи вираженість психостимулюючу дію останньої на 14,8 % по вертикальному компоненту орієнтовно дослідної поведінки та на 42,9 % по горизонтальному, нормалізуючи орієнтовно дослідницьку поведінку мишей. За впливом на ефекти Фенаміну, Фенотропіл виявляє залежно від дози і діаметрально протилежну активність при спільному застосуванні з психостимуляторами. Даний факт необхідно враховувати при комплексному застосуванні різних фармакологічних засобів.

Стимулюючу дію на тривалість плавання у холодній воді (2 °C) і в нормальній - 25 °C (табл. 8.1-8.1.1) у Фенотропілу (25 і 50 мг/кг) в порівнянні з контролем (дистильована вода) і

Фенаміном (2, 5 мг/кг) досліджували на білих безпородних мишах самцях (18-26г) в порівнянні з контролем (дистильована вода) при внутришньочеревному одноразовому введенні через 60 хв після введення і при курсовому введенні протягом 4-тижнів на 28 день введення (таблиця 8.1.2). Фенотропіл виражено підвищує тривалість плавання і адаптивну регуляцію мишей при одноразовому введенні, не втрачає цієї здатності при курсовому введенні. За впливом на фізичну витривалість до низьких температур навколишнього середовища Фенотропіл практично втричі перевищує Фенамін (2,5 мг/кг). При одноразовому застосуванні в умовах низьких температур (таблиця 8.1) Фенотропіл підвищує тривалість плавання мишей на 70,7 % і на 85 % в дозах 25 і 50 мг/кг відповідно в порівнянні з групою контролю, а вираженість ефекту Фенаміну становила лише 30 % в порівнянні з контролем. При нормальній температурі води ефект Фенаміну не змінюється і залишається 34 %. При плаванні в воді з нормальною температурою (таблиця 8.1.1) Фенотропіл при дозі 25 мг/кг фактично не відрізняється від ефекту Фенаміну, а при дозі 50 мг/кг він підвищує тривалість плавання на 75 % і перевершує вдвічі ефект Фенаміну.

При курсовому застосуванні (таблиця 8.1.2) ефект Фенотропілу не лише не втрачається, але і більш виражений, ніж при одноразовому застосуванні, як у холодному, так і в нормальному за температурою середовищі існування, складаючи 109-108 % порівняно з контрольною групою тварин. Дані дослідження показують, що на відміну від психостимуляторів, психомодулятори не тільки не виснажують резервні можливості організму при курсовому застосуванні, але і збільшують їх. Перевага психомодулятора Фенотропілу очевидна і при одноразовому, і при курсовому застосуванні за впливом на фізичну працездатність і стійкість організму, як у звичайних, так і в несприятливих температурних умовах.

Транквілізуючий ефект Фенотропілу (300 мг/кг) вивчали за методом конфліктної ситуації та зіткненню двох рефлексів (Vogel, 1971; Sanger et al., 1991; File, 1995; Молодавін, Вороніна, 1995), пов'язаних в даному випадку з прагненням задовольнити мотивацію (питну) та застосування покарання (удар електричного струму, який отримують кожен раз при спробі задовольнити мотивацію). У створюваній конфліктній ситуації тварина переживає сильний негативний стрес. Транквілізатори знижують рівень тривоги і психоемоційного напруження. Фенотропіл, в досліджуваній дозі по відношенню до контролю, знижує рівень тривоги і психоемоційне напруження в конфліктній ситуації на 291,0 %, збільшуючи час між першим і другим взяттям води і зменшуючи кількість взятих за три хвилини спостережень на 74,4 % (табл.8.2).

Специфічні ефекти протисудомної активності у статевозрілих тварин представлені в таблиці 8.3. Хімічні судомні агенти (бікулін, коразол, тіосемікарбазид, пікротоксин) і максимальний електросудомний шок (МЕШ) моделюють в експерименті різні типи судом з їх різними механізмами реалізації патологічних станів. Протисудомна активність Фенотропілу при одноразовому застосуванні на всіх досліджуваних моделях проявляється вираженням позитивним впливом на попередження летального результату в досліджених дозах 100, 300, 400, 600 мг/кг. При бікуліновому типі судом летальність в контролі становила 70,0 %. Фенотропіл (100, 300, 600 мг/кг) в 100 % випадках ефективний. На фоні коразола летальність в контролі дорівнювала 60,0 %, а позитивний ефект Фенотропілу проти контролю склав за летальністю в залежності від дози 45-35-0 % відповідно. Летальний результат на фоні тіосемікарбазиду склав 90,0 % у контролі, на фоні Фенотропілу (100, 300, 600 мг/кг) відповідно: 60-0-0 %. У контролі з пікротоксином летальність мишей становила 50 %, а застосування Фенотропілу при дозі 300 мг/кг повністю запобігало летальному результату. При МЕШ летальність у контрольній групі була 100,0 %, а в групах з Фенотропілом (100, 300, 400 мг/кг) відповідно: 20-0-0 %. Таким чином, протисудомна активність так само значно підвищилася, в тому числі і при дозі 100,0 мг/кг, що вказує на можливість застосування більш низьких доз з метою профілактики судомних епізодів і корекції судомної готовності до маніфестації епілепсії. Протисудомний ефект Фенотропілу попереджає розвиток судом і впливає на результат судомних станів, попереджаючи смертність на всіх застосованих моделях судом у тварин. Механізми дії протисудомної активності Фенотропілу, ймовірно також співрозмірні, різноманітні і залежать від вихідного стану.

Фенотропіл в досліджуваних дозах (50, 100 і 300 мг/кг) характеризується вираженою антигіпоксичною активністю, істотно збільшуючи тривалість життя мишей в барокамері (таблиця 8.4). Ефект посилювався при збільшенні дози препарату, підвищуючи тривалість життя в порівнянні з контрольною групою на 65,0, 147,8 та 591,0 % відповідно. Фепірон (25-50 мг/кг) - попередник Фенотропілу не впливав на виживаність тварин, а при дозі 100 мг/кг збільшував тривалість життя на 47,8 %. Пірацетам при дозі 600 мг/кг скорочував тривалість життя в порівнянні з контрольною групою тварин на 35,0 % і лише на фоні доз 900-2000 мг/кг

тривалість життя збільшувалася на 78,0 %, що істотно поступається ефектам Фенотропілу і за ефективними дозами, і за терапевтичною вираженістю.

Вплив Фенотропілу на больову чутливість мишей (таблиця 8.5) за методом "гарячої пластини" характеризує анальгезуючий ефект з'єднання і проявляється в досліджуваних дозах (50, 100 і 300 мг/кг) через 30, 60 і 120 хвилин після внутрішньочеревного введення зниженням больової чутливості на: 14,3-8,3-10,8 % при дозі 50 мг/кг; 12,4-12,5-31,5 % - при дозі 100,0 мг/кг і 71,4-61,5-100, 0 % - при дозі 300,0 мг/кг. Анальгезуючий ефект присутній у всіх досліджуваних дозах і наростає зі збільшенням дози.

Приклади 9:

При тому, що гіпоксія є причиною розвитку різних патологічних станів в постнатальному і ранньому дитячому віці, сприяє відставанню у розвитку, в процесі проведення досліджень було встановлено, що пацюки постнатального (7-ми денного) віку обох статей більш стійкі до впливу судомних агентів і гіпоксії, ніж статевозрілі тварини. Результати дослідження представлені в таблицях 9 (гіпобарична гіпоксія) і 9.1 (гіпобарія з гіперкапнією). Препарати вводилися за 30 хв до експозиції.

У щурят постнатального віку на висоті 11 000 м загибелі не спостерігалось протягом 2 годин експозиції. В умовах гіпобаричної гіпоксії у 100 % контрольних тварин на висоті 7000 м спостерігаються посмикування тілом, сильний тремор (таблиця 9). На фоні Фенотропілу (50 і 100 мг/кг) тремор спостерігався тільки на висоті 10 тис.м. Протягом знаходження на висоті 11 тис. м (2 години) у контрольних щурят відзначався періодичний тремор (11 епізодів), тоді як у тварин, які отримували Фенотропіл, тремор спостерігався одноразово (тільки при підйомі). При спостереженні за поведінкою щурят протягом 2-годин, зазначалося, що 50 % тварин контрольної групи "завмирають" (нерухомі в барокамері). Щуренята, які одержували Фенотропіл в дозах 50 і 100 мг/кг, залишаються рухливими протягом всієї експозиції. У щурят, які отримували Фенотропіл в дозі 300 мг/кг (таблиця 9.1) тремор спостерігався тільки на висоті 11 тис.м., а на висоті 12 тис.м. тремор зникав. Протягом усього експерименту у контрольних щурят відзначався періодичний тремор (8-9 епізодів), тоді як у тварин, які отримували Фенотропіл, тремор спостерігався одноразово (тільки при підйомі). Після того, як тварин витягували з барокамери, щурята, що отримали Фенотропіл, були значно активніші, ніж контрольні тварини, у всіх випадках. Проведені дослідження та особливості тварин постнатального віку вказують на те, що у разі слабо вираженого антигіпоксичного ефекту у того чи іншого препарату у дорослих особин, їх ефекти в дитячій практиці можуть взагалі не проявлятися. Фенотропіл характеризується протигіпоксичною активністю і у тварин постнатального віку.

Приклади 10:

Антидепресивний ефект Фенотропілу вивчався у статевозрілих щурів (185-218 г) і у щурят 28-35 денного віку (85-110 г). Препарати вводилися внутрішньочеревно в першому випадку і інтрагастрально в другому за 40 хв до експериментів. Застосовували методики поведінкового відчаю вимушеного плавання (Porsolt et al., 1978) і вимушеного плавання з колесами, що вільно обертаються (Nomura et al., 1982).

Фенотропіл виявляє статистично достовірний і виражений антидепресивний ефект в обох досліджених дозах (100 і 200 мг/кг), на що вказує значне зниження тривалості імібілізації під його впливом на -79,8 % і - 72,2 % порівняно з контролем (таблиці 10 і 10.1). При дослідженні депресії за Porsolt істотних відмінностей між ефективними дозами не виявлено (таблиця 10), а за методикою Nomura ця різниця є статистично значущою. При дозі 100 мг/кг ефективність Фенотропілу становила порівняно з контролем +59,0 %. А при дозі 200 мг/кг - +30,0 % в порівнянні з контрольною групою (таблиця 10.1). Під впливом Фенотропілу тварини не відмовляються від боротьби і продовжують спроби вибратися з аверсивної ситуації. Вони в істотно меншій мірі проявляють поведінковий відчай. За методикою Nomura досліджували вплив Фенотропілу і у статевозрілих безпородних щурів (185-218 г). Фенотропіл в дозах 10, 25, 50 і 100 мг/кг (таблиця 10.2) виявляв антидепресивний ефект, збільшуючи наполегливе прагнення вибратися з води на 15,4 %, 67 %, 104,2 % і 142,4 % відповідно. Антидепресивна активність у дорослих тварин проявляється більш виражено, ніж у статевонезрілих і в дозі 100 мг/кг перевершує вдвічі.

Приклади 11:

Антитоксичну-витверезну і антикревінгову активність, а також вплив Фенотропілу при абстиненції вивчали на безпородних білих щурах самцях (масою 180-220 г) і мишах самцях (масою 18-24г) при хронічній алкоголізації. Встановлено, що на фоні Фенотропілу в дозах 25,0-200 мг/кг токсичний вплив етанолу у мишей знижується в десятки разів за показником "бокового положення" (наркотичний стан) і за летальною дозою, а при введенні Фенотропілу на фоні етанолу, Фенотропіл характеризується протверезною дією. Алкоголізовані щури при чотирьох

місцях алкоголізації та застосування терапії Фенотропілом добровільно відмовляються від вживання алкоголю (антикревінгова активність) при вільному виборі вода і алкоголь (таблиця 11). На фоні абстиненції у щурів алкоголіків (7-ми місячна алкоголізація) добове споживання алкоголю при подальшому вільному виборі не тільки відновлюється, але істотно збільшується в контролі, а застосування Фенотропілу призводить до добровільної відмови від вживання алкоголю (таблиця 11.1) при вільному виборі.

Фенотропіл характеризується не тільки антитоксичним впливом при алкогольному отруєнні або попереджає алкогольне отруєння, але і вираженою терапевтичною - дією лікування алкогольної залежності щурів, проявляючи виражену антикревінгову активність, що характеризується добровільною відмовою тварин при добровільному виборі. Ефекти Фенотропілу і як антитоксичного засобу, і як засобу терапії абстиненції та алкогольної залежності виявляються, починаючи з одноразового застосування і посилюються при курсовому застосуванні. Ймовірно, Фенотропіл за рахунок модуляторних властивостей може бути корисний не тільки при залежності до алкоголю, але і при терапії інших наркогенних патологічних залежностей, а також різних форм токсикоманії з урахуванням модуляторного впливу на нейротрансмітерні системи, описані в прикладах вище.

Приклади 12:

Для виявлення та оцінки протизапальної дії Фенотропілу використовували стандартну методику - каррагеніновий набряк лапи у щурів (Winter C.et.al, 1962). Фенотропілу при дозі 100 мг/кг вводили інтрагастрально за 60 хвилин до каррагеніну. Контрольним тваринам вводили дистильовану воду. Додатково досліджували зовнішнє застосування за методикою формалинового набряку (субплантарне введення 0,1мл 2 % розчину формаліну). Фенотропіл для зовнішнього застосування підготовлювали (1:1) на стандартній мазьовій основі - носії з розрахунку 100 мг/кг маси тіла кожної тварини (150-220 г). Підготований препарат втирали в лапу і накладали пластр з марлею за 2 години і за 1 годину до індукції запалення.

У першому досліді Фенотропіл скорочував запалення на 52,3 % порівняно з контролем, а у другому на 64,5 % (таблиця 12). Достовірної різниці не виявлено в другому випадку між застосуванням препарату за 2 години і за 1 годину до індукції запального агента. Виявлена протизапальна активність Фенотропілу була навіть більш виражена при зовнішньому застосуванні. Встановлено, що Фенотропіл має протизапальну активність як при введенні в організм, так і при зовнішньому застосуванні.

Присутність власне протизапального ефекту у Фенотропілі послужило підставою для дослідження впливу препарату на більш складні патологічні агенти. Вивчали дію різних концентрацій Фенотропілу на ріст культури мікобактерій (МБТ) *in vitro* у відповідності зі стандартом досліджень (тест -культура високовірulentний лабораторний штам H37Rv). Підготовлювали широкий ряд концентрацій препарату: 1ряд - 100; 50; 10 мкг/мл; 2 ряд - від 10 до 0,31 мкг/мл і 3 ряд - від 2 до 0,031 мкг/мл. Для приготування матричного розчину використовували стерильну дистильовану воду, а для отримання зазначених концентрацій - живильне середовище Школьникової. Для оцінки ростових і морфологічних властивостей культури МБТ суспензія мікобактерій у відповідних концентраціях розчину Фенотропілу засівали на середовище Левенштейна-Йенсена і на середовище Школьникової (по 4 пробірки на кожну точку). Черев 2 тижні візуально визначали наявність росту в середовищі Школьникової і готували мазки з осаду. Мазки фіксували і фарбували за Цілем-Нільсеном. У мазках підраховували кількість мікобактерій і на підставі отриманих результатів визначали концентрацію препарату, при якій спостерігалася пригнічення їх росту. Кількість колоній МБТ і їх морфологічні особливості оцінювали на середовищі Левенштейна-Йенсена через чотири тижні від моменту посіву. Облік результатів так само проводився через чотири тижні після засіву.

Результати дослідження представлені в таблиці 12.1. У всіх пробірках з різними концентраціями Фенотропілу в середовищі Школьникової візуально відзначалося зростання культури МБТ, як і в контрольних пробірках, де Фенотропіл був відсутній. При мікроскопії мазків встановлено наявність мікобактерій у вигляді характерних кіс у всіх полях зору в кожному з приготованих препаратів. На середовищі Левенштейна-Йенсена у всіх пробірках визначався ріст характерних колоній МБТ, проте їх кількість було неоднакова. У контролі і в деяких дослідних пробірках ріст колоній був рясним, місцями зливним і погано піддавався рахунку. Такий ріст колоній позначали як "суцільний ріст". Менш 100 колоній спостерігалася в інтервалі концентрацій Фенотропілу від 0,25 до 5,0 мкг/мл. Найменше число колоній МБТ відзначено в діапазоні концентрацій від 0,5 до 1,0 мкг/мл. При більш низьких і більш високих розведеннях відмінностей не виявлено. Таким чином, Фенотропіл в інтервалі концентрацій від 0,5 до 1,0 мкг/мл в дослідженнях *in vitro* виявляв статистично достовірну бактеріостатичну активність на ріст колоній мікобактерій.

Приклади 13:

Вплив внутрішньочеревного введення Фенотропілу при дозі 100 мг/кг на про- і антиоксидантні системи вивчали на щурах самцях ліній Вістар і Серпень, і білих безпородних щурів (масою 180-220 г, по 10 щурів у групі), що володіють різною генетичною стійкістю до негативного стресу (Ns), тобто в ds і Ds станах. Контрольним тваринам вводилася дистильована вода. Гострий і системний Ns-вплив здійснювали за методикою Н.А. Бондаренко (Н.А. Бондаренко та ін., 1999) при одноразовій і триразовій (один раз на добу) і семикратній (сім діб) диспозиції Ns психоемоційного характеру. Визначали спектрофотометричним методом вміст ТВК (тіобарбітурова кислота) - МДА (малоновий диальдегід) у плазмі крові. Зміст HSP32 визначали за допомогою Вестерн-блот-аналізу (нг/мкг загального білка). Оцінювали на безпородних білих мишах самцях (масою 20-26г) вплив Фенотропілу на електролітний баланс плазми крові при хронічному (протягом 4-х місяців внутрішньочеревному) введенні Фенотропілу. Результати дослідження представлені в таблицях 13-13.8.

Фонові дослідження показали (табл. 13), що вміст МДА у генетично високо і генетично низько ds-стійких щурів різний, що узгоджується з відомими даними. Має воно відмінності і з безпородними тваринами (контроль). Стрес-лімітуюча система щурів лінії Серпня практично на 43,0 % нижче ніж у лінії Вістар, на що вказує рівень вмісту ТВК- продуктів по МДА, але як показують дослідження, резерв цих ліній так само різний і з'єднання виявляє виборчу активність в рамках резервних можливостей кожної лінії одного виду. Ns (негативний стрес) так само надає різний вплив на рівень МДА в плазмі крові різних ліній одного виду тварин.

У високо стійких тварин під впливом Ns концентрація МДА в плазмі крові достовірно знижувалася на 12,0 %, в порівнянні з безпородними тваринами, а у низько стійких - підвищується на 186,0 % в порівнянні з їх початковим рівнем в умовах норми (таблиці 13.1-13.2). Вплив гострого Ns-впливу надає різноспрямований вплив у різних ліній тварин одного виду і виражається в позитивних чи негативних значеннях, як за знаком, так і за вираженістю відповіді організму за досліджуваними показниками. Стан співвідношення прооксидантної та антиоксидантної систем у різних ліній тварин не рівнозначно. Отже, низько стійка лінія (Серпень) більш реактивна і більш чутлива до Ns і ціна відповіді у низько стійких тварин набагато вище, має протилежний знак вираженості за показником МДА.

Фенотропіл при одноразовому введенні в організм, без моделювання стрес-негативної реактивності, сам є Ts-фактором, переводячи функціонування організму на більш високий рівень, як у високо, так і у низько стійких ліній тварин і завдає відповідного впливу, що виражається в підвищенні активації стрес-лімітуючих систем у лінії Вістар на 66,0 %, а у лінії Серпень на 190,0 %, що в 2,9 рази вище в порівнянні з лінією Вістар, надаючи прооксидантну дію, що вказує на співмірність впливу Фенотропілу у генетично різних ліній.

На фоні Ns-впливу, Фенотропіл знижує рівень МДА на 6,0 % порівняно з вихідним контролем без стресу у лінії Вістар, а у лінії Серпень навпаки його дія проявляється вираженням підвищенням концентрації МДА в плазмі крові в 2,2 рази в порівнянні з вихідним контролем і навіть на 17,0 % вище, ніж на фоні Фенотропілу без Ns впливу. Модуляторна активність препарату проявляється не тільки за Tsf-впливом, але і пропорційно, з діаметрально протилежним знаком на фоні негативного стрес-впливу (Ns) у різних типів генетичної стійкості. Надмірно низький вихідний рівень МДА вказує ймовірно на недостатність лімітованих систем, тому застосування засобів, які погіршують стан, може мати трохи не позитивний, а негативний ефект.

Особливий інтерес представляють результати дослідження за "внутрішньовидової" активності ПОЛ у безпородних (Б/п) тварин (таблиця 13.3) та інших ліній в умовах 3-х кратної стрес-негативної напруги. Показник ПОЛ, що визначається від вихідного рівня ТВК- МДА становить 1,0 (0,99) у Б/п. По відношенню до Kt безпородних, ds підвищив показник Kt у Вістар на 10,0 %, який склав в числовому вираженні 1,1. У лінії Серпень при Ns-стані, Kt склав 2,1 по відношенню до Б/п. В умовах Ns-стану видовий Kt=1,6. На фоні Фенотропілу Kt у обох ліній тварин по відношенню до Б/п дорівнював 2,1 і отже стільки ж склав внутрішньовидовий Kt, що вказує на досить цікавий факт впливу Фенотропілу в рамках видового резерву стійкості, який в гострому експериментальному Ns-стані на фоні застосування препарату збільшився на 12,5 %, що практично відповідає лінії Вістар на фоні Ns, але з протилежно направленим знаком (-12,0 %). Визнати це випадковістю неможливо в силу статистично вивіреної закономірності. Фенотропіл пропорційно впливає на різні лінії тварин не тільки в рамках генетично зумовленого умовно фенотипічного гомеостазу, а й розширює рамки видового і фенотипічного онтогенезу на специфічному генному рівні.

При цьому дослідження курсового (4 тижні) введення Фенотропілу (оцінку проводили через годину після введення препарату в 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-у та 28-у добу) показали, що засіб

не завдає якого-небудь помітного впливу в звичайних умовах на утримання електролітного балансу плазми крові тварин за показниками Ca, K і Na (табл. 13.5), що є підтвердженням відсутності у Фенотропілі негативного впливу на збалансованість про- і антиоксидантної систем організму тварин, не викликаючи $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-Ca}_2\text{+-ATФази}$ і не приводячи до енергодефіциту, а так само до порушення електролітного балансу за гіпер- або гіпо-типом. Отже, модуляторна консолідуюча дія препарату при наявності вираженого тренінг-стресу факторного впливу поширюється багаторівневим промодуляторним типом дії з прямими, зворотними і перехресними залежностями, включаючи клітинну регуляцію з консолідацією сполучення відповідальних систем і посиленням регуляторного контролю за їх станом.

Вплив фенотропілу у низько і високо стійких тварин за показником білка теплового шоку наочно демонструють (таблиці 13.6-13.8) тренінг-стрес факторний (Tsf) вплив у структурах головного мозку з вираженою операндмодуляторною активністю у різних лініях тварин в порівнянні з безпородними (Б/п). Фенотропіл в досліджуваній дозі знижує експресію генів у щурів лінії Вістар на 17,7 % і підвищує експресію на 16,9 % у лінії Серпень, тобто має діаметрально протилежні ефекти в залежності від вихідного генетичного стану. На фоні Ns-напруги застосування Фенотропілу збільшує експресію генів за показником HSP32 відповідно на 82 % і 99 % при одноразовому введенні, надаючи виражений нейропротекторний вплив. Стрес-напруга, як негативний фактор впливу без Фенотропілу знижує рівень HSP32 у лінії Вістар на 9,1 % та підвищує у щурів лінії Серпень на 95 %. У групі Б/п тренінг-стрес-факторний вплив одноразового введення Фенотропілу було еквівалентно однократному стрес-емоційному впливу методичного впливу і становило +38,5 % порівняно з контролем. Вплив Фенотропілу і стрес-негативного фактора збільшувало на 86,0 % показник Kt по відношенню до контролю без досліджу.

Перехід дистресу в дестрес, а також виражена модуляторна адаптогенна активність Фенотропілу наочно продемонстрована результатами дослідження в таблиці 13.8 порівняно з результатами таблиці 13.4, що говорить про високу біологічну активність сполуки, як тепер можна судити на підставі отриманих результатів. Ds, як і ds, розвивається у різних ліній тварин одного виду за власним сценарієм і не однотипно, тому й концепція про "загальний адаптаційний синдром" не може мати єдиного сценарію залежно від генетичної схильності, вона набагато різноманітніша в її реалізації навіть у різних підтипів одного виду тварин, не кажучи вже про різні підтипи одного і того ж розладу і хвороби. У безпородній групі і групі лінії Вістар рівень ТБК-продуктів у порівнянні з контрольними високий і склав відповідно +270 % та +193,7 %, а коефіцієнт трансмісії більш ніж у три рази перевищує контрольний внутрішньолінійний. Дистрес у цих ліній тварин розвивається за гіперфункціональним напрямком, а у лінії Серпень Ds - стан переходить в гіпофункціональний і становить у порівнянні з групою власного контролю (-30,5 %). На фоні Фенотропілу модуляторний стан організму відновлюється, а модуляторна активність з'єднання проявляється діаметрально протилежним впливом з вираженим адаптивно модуляторним ефектом по діаметрально протилежним сценаріям відповідно (-73,0, -65,6 та +60,0 %) та більш кращим показником Kt ніж у контролі і у Вістар, і у Серпень, відновлюючи Kt до повної норми безпородних щурів.

Отримані результати дозволяють характеризувати вплив Фенотропілу не тільки як тренінг-стрес факторного модулятора, але і як модулятора співрозмірно спонукаючого і співрозмірно консолідуючого стреслімітування системи на рівні клітинного метаболізму про- і антиоксидантних систем, а також як клітинного операндмодулятора на рівні експресії генів за показником білка теплового шоку. Отже, промодуляторний тип активності поширюється у даного з'єднання і на внутрішньоклітинний рівень як операндмодуляторний, а також як мембраностабілізуючий і цитомодуляторний з вираженою трансмісією. Ефекти Фенотропілу на метаболізм носять не стимулюючий або пригнічуючий характер, властивий двом традиційним типам препаратів (стимулятори і пресори або депресори), чиє дія заснована тільки на одному чи лише на іншому провідному ефекті, а модуляторний, що виражається як про-, так і антиоксидантною активністю, а антиоксидантна активність і вплив на білки теплового шоку так само модуляторні залежно від вихідного стану та генетичної схильності. При вираженому впливі залежно від вихідного стану на про- і антиоксидантні системи, а так само на білки теплового шоку HSP32 при збереженні показників електролітного балансу і при хронічному введенні, унікальність пропорційно консолідуючого впливу Фенотропілу очевидна з представлених результатів дослідження.

Приклади 14:

Вивчення фармакокінетичних параметрів розподілу Фенотропілу (100мг/кг - 1 % водний розчин перорально) у білих безпородних щурів обох статей з масою тіла 220-260г (табл. 14) не виявили істотних змін в гомогенату органів (метод визначення - ГЖГХ) з раніше відомим у

Фенотропілі, що вказує на здатність родинних домішок конкурувати за місця зв'язування в органах і тканинах, але не впливає на процеси всмоктування, розподілу і виведення діючого з'єднання. Рівень вмісту з'єднання і розподілу в нирках і печінці в різні інтервали часу близький до рівня вмісту в плазмі крові, в той час, як у серці і особливо в мозку його рівень значно нижчий. Ступінь тропності з'єднання в різних органах за кількісним вмістом неоднакова і розподіляється в порядку спадання послідовності: печінка, нирки, серце, мозок. Швидке проникнення в мозок підтверджує хорошу кінетичну здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Через 0,25 години його присутність виявляється в мозку, серці, печінці та нирках. У мозку, печінці та нирках максимальний вміст досягається через годину і через 6 годин після перорального введення з'єднання не виявляється. У серці максимальний вміст виявляється через 1 годину 50 хв і виводиться повністю через 8 годин. Максимальний вміст Фенотропілу в міокарді виявляється пізніше, ніж у мозку, але і виводиться з міокарда на дві години пізніше. У печінці максимальний вміст виявлено через годину і потім концентрація поступово знижується. Через годину після введення вміст у нирках досягає максимуму з поступовим зниженням надалі.

На щурах-самцях лінії Вістар масою 195-250г виявлена виражена активність Фенотропілу (25, 50, 100, 300 мг/кг) при введенні по експресії HSP70 в міокарді через 60хв після введення в норму і в умовах після стрес- негативного впливу за методикою Н.А. Бондаренко (Н.А. Бондаренко та ін., 1999) у порівнянні з контрольними групами тварин (дистильована вода). Визначення HSP70 (нг/мкг загального білка) вивчали на препаратах міокарда за допомогою Вестерн-блот-аналізу. Результати представлені в таблиці 14.1.

Рівень вмісту HSP70 в міокарді при контрольних дослідженнях без впливу негативного стресу склав $0,11 \pm 0,007$ нг/мкг (таблиця 14.1). Внутрішньочеревне введення фенотропілу в дозах 25, 50, 100 і 300 мг/кг підвищувало вміст HSP70 в серці на 65, 82, 73 і 273 % відповідно. Стрес негативний стан в групі контрольних тварин викликало підвищення HSP70 на 164 % ($0,29 \pm 0,007$ нг/мкг загального білка) порівняно з вихідним контролем. На фоні Фенотропілу в дозах 25, 50, 100 і 300 мг/кг при стрес-негативному стані рівень HSP70 збільшився в міокарді в порівнянні з групою досліджуваного контролю на: 38; 41,4; 62 і 89,7 % відповідно. Патологоанатомічні і мікроструктурні дослідження міокарду не виявили деструктивного впливу Фенотропілу на стан міокарда, що було явно виражено у щурів у контрольній групі на фоні негативного стресу без Фенотропілу.

Фенотропіл в низьких і високих разових дозах в умовах норми володіє вираженою Tsf-активністю, а в ds-умовах забезпечує організму більш високий захист на клітинному і органному рівні. З урахуванням ролі цитопротекторних білків HSP70 і їх поширеністю в тканинах різних органів, можна говорити про роль Фенотропілу в організації антиапоптозних механізмів та експресії мобілізаційних генів не тільки клітин головного мозку, а й міокарду, що вказує на можливість відсутності тканьоспецифічності у з'єднання. Протизапальна активність Фенотропілу при зовнішньому застосуванні і деякий вплив на ріст колоній мікобактерій вказують на надзвичайно широкий спектр його можливих ефектів. Фенотропіл може знайти застосування, з урахуванням отриманих результатів, не тільки в психіатрії та неврології, а й в кардіології, а так само в інших областях, так як він кінетично розподіляється по різним органам і тканинам і здатний завдавати місцевого впливу.

Приклад 15:

Адаптогенну дію Фенотропілу, його енантіомерів і препаратів різних класів і груп вивчали на моделі 14 добової іммобілізації (з 17 годин до 10 годин) в антиортостатичному положенні (АНОГ-45°) щурів самців лінії Вістар (187-260 г) в спеціальних клітках - пеналах для кожної тварини. З 10 до 17 годин тварини знаходилися в звичайних умовах і мали вільний доступ до їжі і води при звичайному вмісті. У попередніх дослідженнях було встановлено, що Ns-очікування не менш агресивний за впливом, ніж монотонний вплив безвиході. Необхідно враховувати і те, що пацюки відносяться до видів з активною поведінкою в нічний час доби. Фенотропіл в дозах 100, 50, 25 мг/кг та його ізомери в дозах 25 мг/кг з препаратами порівняння (Седуксен - 2 мг/кг, Пірацетам-200, 400, 600 мг/кг, Фенибут - 100 і 50 мг/кг, ізомери Фенибуту - 50 мг/кг, Фепірон - 200, 100 і 50 мг/кг, ізомери Фепірону - 200 мг/кг) вводилися один раз на добу внутрішньочеревно з фізіологічним розчином в ранкові години. Групі контрольних тварин вводився фізіологічний розчин. Друга контрольна група весь цей час перебувала в звичайних умовах в окремому приміщенні і не була свідком експерименту. Після закінчення досліду на дослідження забиралися тимус (Т), селезінка (С) і наднирники, зважувалися з визначенням їх маси на 100 грам вихідної маси тіла кожної тварини і обчислювалися масовідношення селезінки до тимусу і наднирників, а також відношення тимусу до надниркових залоз за показником Kt. У першому випадку отримували показник трансмісії взаємовідношень імунної та кровотворної систем, у

другому - імунної та гормональної, а в третьому - імунно-гормональне співвідношення. Результати дослідження представлені в таблиці 15.

З урахуванням того, що у вищеописаних результатах дослідження вперше встановлено здатність енантіомерів до конформації, присутність (+) і (-) у таблиці 15 у назв Фенотропілу характеризує тільки їх початковий стан до введення.

У контрольній групі без досліду співвідношення показників (Kt) за C/T, C/H і T/H, складали відповідно 1,1, 9,9 і 7,7. Дестрес змінив ці співвідношення відповідно: 6,2-7,3-2,5. Ds призводить не тільки до виснаження стрес-лімітуючих систем, а й до неузгодженості, дезорганізації їх взаємовідносин. Всі досліджувані препарати, крім груп тварин з Фенотропілом і його енантіомерами, не здійснювали консолідуючої дії і погіршували в різному ступені нестабільність показників гуморальних систем з виснаженням ендокриних та імунних ланок з нераціональним використанням імунної системи за типом виснаження протизапальної спрямованості при недостатці гормональної ланки на певному етапі за рахунок збільшення навантаження на відділ селезінки, що призводило до значного підвищення балансу C/T, зниження балансу C/H та схильністю до нокаут-функціонування співвідношення T/H. Фенотропіл і обидва його оптично активних ізомери в досліджених дозах не просто перешкоджали схильності до нокаут-виснаження гормональної та імунної ланок, але й не допускали перенавантаження роботи кровотворної, імунної та гормональної систем, зберігаючи їх пластичну консолідованість і спрямовуючи на відновлення тренінг-стрес стану. Ефекти енантіомерів Фенотропілу практично не розрізнялися в досліджуваних дозах, але були нижче за ефективністю дози 50 мг/кг рацемічної сполуки Фенотропілу, а також виражено нижче інших доз рацемічного з'єднання за співвідношенням до імунно-ендокринної систем. Фенотропіл і його енантіомери в даному їх співвідношенні, як в досліджуваному засобі, так і при монотерапії енантіомерами, зберігали і виявляли математичну збалансованість показників кровотворного, імунного та гормонального статусу, наближаючись до показників норми співвідношень. Фенотропіл високо ефективний при хронічній депресії стану стрес-лімітованих систем або зміни їх балансу в силу вікових особливостей при правильному підборі відповідних доз препарату. Енантіомери Фенотропілу характеризуються вираженою біологічною адаптогенною активністю і ймовірно за модуляторним типом, проявляючи тригерну трансмісію з співрозмірним сполученням функціональних систем.

Окремо досліджувалася протиульцерогенна дія Фенотропілу за цією методикою (таблиця 15.1). Препарати застосовувалися в якості терапевтичних засобів після 14-ти добового впливу. Противиразкова активність Фенотропілу в Ds-умовах в досліджуваних дозах становить в порівнянні з контролем (5 % розчин глюкози) і залежно від дози (25, 50 і 100 мг/кг): -45, -63 і -80 % відповідно. Протиульцерогенна активність Фенотропілу проявляється репаративними і регенеративними ефектами при ураженні шлунка в умовах негативного стресу, проявляючи досить високу терапевтичну ефективність.

Результати проведених досліджень так само вперше показують, що при вираженому дестресі (Ds) ні Фенибут і його енантіомери, ні Фепірон і його енантіомери, ні Пірацетам, ні Седуксен не здатні забезпечити консолідовано оптимальну пластичність стрес-лімітованих систем і це не тільки змінює уявлення про адаптогенну дію ноотропів, а й ставить наявність його у цих препаратах під сумнів у Ds умовах. Фактично всі досліджувані засоби, крім Фенотропілу і його енантіомерів, продемонстрували результати виражено гірше ніж на фоні застосування фізіологічного розчину в групі дослідженого контролю, посилюючи ситуацію стрес-дезорганізації в 2-7 разів за різних співвідносних показникам. Раніше вважалося самими же авторами даних досліджень, що Фенибут найбільш активний за показником адаптогенної дії, але ці висновки ґрунтувалися на сукупності показників функціональних систем в умовах дистресу, оскільки, по-перше, не було самого поняття дистрес, а так же препаратів, що забезпечують адаптацію за модуляторним типом дії, тобто характеризуються адаптивно-модуляторною активністю і вираженою тренінг-стрес факторною активністю з пропорційним впливом, що характеризуються до того ж і промодуляторною і юнімодуляторною активністю. Раніше вважали, що дистрес відразу ж переходить в напрямок аут стану (за класичною методикою Г.Сельє), але це далеко не так, що досить яскраво продемонстровано результатами цього дослідження.

Показано, що модулятори істотно відрізняються за адаптогенною активністю як від анксиолітиків, так і від власне ноотропів, а також від анксиолітиків з ноотропним компонентом дії. Отримані результати дослідження вказують на те, що для забезпечення гострої адаптації і протидестресорної (Ds) дії за адаптогенно-модуляторним типом недостатньо присутності раніше відомих ефектів. Пірацетам, Фенибут і його енантіомери, Фепірон і його енантіомери, що характеризуються, як відомо, різними спектрами нейротропної і психотропної активності з присутністю ноотропного ефекту у визначених для них дозах, погіршують загальний

функціональний стан в умовах Ds за співвідношенням кровотворної ланки до імунної та гормональної ланок і за співвідношенням імунної до гормональної, незважаючи на те, що одні з них відносяться до ряду стимуляторів, а інші до ряду транквілізаторів з ноотропним компонентом дії. Седуксен, на відміну від власне ноотропів, виявився навіть більш ефективним, але однонаправлена анксиолітична активність посилює Ds. Співвідношення імунної та гормональної ланок також має позитивний стан тільки на фоні Фенотропілу і його енантіомерів. Ймовірно для забезпечення консолідованого балансу сполучення прямих і зворотних, перехресних взаємозв'язків недостатньо присутності тільки нейротропної активності будь-якої спрямованості, крім модуляторної, включаючи і психомодуляцію. Фенотропіл характеризується і вираженою протиульцерогенною активністю в умовах дистресу.

Отже, психостимулятори і депресори або пресори, що навіть мають ноотропний компонент дії, не здатні забезпечувати довготривалу адаптацію, а також переводити термінову в довготривалу. Їх ефекти можна характеризувати фермативним типом дії. При цьому необхідно досліджувати адаптогенну дію і в період гострої адаптації у різних ліній тварин одного виду. Розбалансування співвідношення всіх функціональних систем на клітинному, тканинному і органному рівнях вимагає присутності не тільки нейромодуляторної, а й психомодуляторної, інкретомодуляторної та імуномодуляторної, а також і ймовірно - операндмодуляторної активності, так як ds і Ds стану не можуть благополучно або негативно вирішуватися без участі експресії генів. Вперше також показано і те, що оптично активні енантіомери Фенотропілу характеризуються вираженою біологічною активністю модуляторного типу дії при стані Ds, а їх сукупна присутність не погіршує, а покращує досліджувані показники. При цьому збалансованість (R:S) енантіомерів Фенотропілу ефективніша за модуляторною активністю, ніж на фоні окремих його енантіомерів. Оптично чисті сполуки схильні до рацемізації, тому для проведення їх досліджень та встановлення їх достовірних властивостей і характеристик необхідне проведення спеціальної процедури стабілізації сполук, яка набагато складніше, ніж для рацемату.

Судячи з показників співвідношення досліджуваних параметрів, Фенотропіл характеризується модуляторною активністю як на нейрогуморальному рівні, так і на рівні вищих психічних функцій, так як дана модель включає елементи не тільки гострого психічного ситуаційного напруження, але і психічного впливу - стреснегативний стан очікування, де ноотропи і транквілізатор виявилися не ефективні. Промоутмодуляторний тип активності Фенотропілу на психічному, нейрональному, імунному, гормональному, кровотворному та, ймовірно, генному рівнях забезпечує позитивний результат при хронічному патологічному стані, не тільки перешкоджаючи розвитку негативного стану, але і запобігаючи виснаженню, консолідуючи нейрогуморальні стрес-лімітовані системи та вищі психічні функції на відміну від власне ноотропів і препаратів, що містять ноотропний компонент дії.

Беручи до уваги, що і власне ноотропи проявляють адаптогенний і ноотропний ефекти лише в більш низьких дозах, ніж притаманна їм ведуча активність, то є підстави говорити про те, що і вони не являються ноотропними препаратами як такими, а їх ноотропний ефект є тільки одним з компонентів. Ефективність промоутмодуляторної активності Фенотропілу залежить від дози.

Відповідно до отриманих результатів, можна зробити висновок, що судити про наявність адаптогенної активності неможливо у відсутності співвідношення компонент стрес-лімітованих систем навіть при наявності сукупності показників, а відсутність у препаратів модуляторної активності промоутмодуляторного типу не здатна повною мірою забезпечувати адаптогенний ефект в Ds умовах. Фенотропіл і його енантіомери характеризуються адаптогенною активністю промоутмодуляторного типу дії, включаючи різні рівні і від різних рівнів співрозмірного впливу з їх консолідованим сполученням. Виявлено, що провідною активністю Фенотропілу і в даному випадку є модуляторна з співрозмірним впливом, що відрізняє його від препаратів лише стимулюючого або лише пригнічуючого типу дії, включаючи і ті, що здатні проявляти стимулюючу дію лише в низьких дозах (фенибут, фепірон, седуксен). Всі препарати, включаючи і дивергенти, крім Фенотропілу і його енантіомерів, характеризуються не формативним, а фермативним характером дії, а відповідно і організації пластичності функціональних систем та їх взаємовідносин, що, в кінцевому рахунку, призводить до дезорганізації і порушення балансових відносин.

Приклад 16:

Беручи до уваги, що Фенотропіл, є хімічно похідним діпіролідину- діпірілідону і родинним з'єднанням фепірону, а також має у своїй структурі формальні елементи схожості з "рацетамом" - ахірального похідного піролідину-піролідону (Пірацетам), були проведені їх порівняльні дослідження на статевозрілих безпородних, білих мишах самцях масою 18-24г (по 20 мишей в кожній групі) за методикою електроболевого подразнення кінцівок у одиночних і попарно

згрупованих тварин на електричному майданчику. У тестових дослідженнях визначали пороги реакцій (у вольтах) кожної тварини, а через добу у попарно згрупованих, поміщених на електричному майданчику. Фіксували поріг чутливості без звукового прояву (завмирання - поріг уваги) - Пу, поріг першого писку (поріг емоційного реагування) - Пп і поріг агресії (бійка), спрямованої по відношенню один до одного - Па.

Препарати (Фенотропіл і Фепірон в дозах 25, 50 і 100 мг/кг; Пірацетам в дозах 100, 200 та 300 мг/кг) вводилися внутрішньочеревно з фізіологічним розчином за годину до дослідження. Контрольним групам вводився фізіологічний розчин. Для чистоти експерименту всі досліджувані препарати застосовувалися хімічно чистими з вмістом діючих речовин не менше 99,8 %.

Результати представлені в таблиці 16.

На фоні Пірацетаму відбувалося виражене зниження порогу больової чутливості на 43,6 % при дозі 100 мг/кг, на 48,1 % - при дозі 200 мг/кг і на 19,9 % - при дозі 300 мг/кг за тестом тривожного стану (Пу) і зростанню емоційного реагування зі зниженням порога емоційної реактивності (Пп) на 23,5 і 47,0 % відповідно дозам 100 і 200 мг/кг, що вказує на пряму психостимулюючу активність, що приводить до нестабільного психоемоційного стану зі зниженням порогів реагування та зниженою чутливістю до больового впливу. Зниження порогу агресії (Па) склало 11,3 % при дозі 100мг/кг, підвищення на 25,7 % - при дозі 200 мг/кг і 7,4 % - при дозі 300 мг/кг. Пірацетам знижує стабільність реакцій тривоги і емоційного реагування, підвищуючи в низьких для нього дозах і поріг агресії, а також викликає нестабільність психоемоційного стану з пониженням їх порогів, що є негативним проявом його психотропної дії.

Рацемічна сполука Фепірону має істотну перевагу за порогом агресії, який підвищується в два рази, в порівнянні з контролем, при дозі 100 мг/кг і на 48-84 % відповідно при дозах 25 і 50 мг/кг. Пороги тривоги і емоційного реагування фактично не зазнають змін в порівнянні з контролем.

Фенотропіл підвищує поріг больової чутливості (Пу) на 74 %, 65 % і 57 % відповідно дозам 25, 50 і 100 мг/кг. Поріг емоційного реагування підвищується на 40 %, 76 % і 82 % відповідно, а поріг агресії підвищується на 8,7 %, 4,0 % і 7,6 % відповідно дозам 25, 50 і 100 мг/кг. У порівнянні з Пірацетамом поріг агресії на фоні Фенотропілу стабільний і Фенотропіл не знижує його, а навіть дещо підвищує зі збереженням об'єктивного реагування в конфліктній ситуації. На відміну від Пірацетаму (психостимулятор), Фенотропіл стабільно у всіх досліджуваних дозах поліпшував психоемоційний стан і спричиняв співрозмірну консолідуючу дію на всі компоненти психоемоційних реакцій, проявляючи і знеболюючий ефект.

Враховуючи високу нейрореплетичну, ноотропну і мнемоторпну, адаптогенну активність, специфічний вплив на ВТКП і результати даного дослідження, можна говорити про те, що ефекти, які виникають з модуляторної активності, більш органічні, ніж ефекти стимуляторів і пригнічуючих засобів. Виражені відмінні ефекти від Фепірону (транквілізатор) і Пірацетаму (психостимулятор) вказують на те, що препарат здатний бути ефективним при біполярних психічних розладах, а також проявляти знеболюючий ефект при болях різної етіології та генезу, а також проявляти справжні адаптогенні властивості.

Приклад 17:

Результати досліджень на середню тривалість життя (СТЖ) безпородних білих мишей обох статей при роздільному режимі утримання (самок і самців) представлені в таблиці 17. У групи (по 30 мишей, по 15 самок і 15 самців) були включені миші віком 610 днів без зовнішніх ознак гострих і хронічних захворювань. Відповідно до багаторічних статистичним спостереженням середня тривалість життя мишей становить 1,5-2,0 року, що відповідає 547-730 календарним дням. Фенотропіл в дозах 50, 100, 200 і 300 мг/кг з дистильованою водою вводили перорально один раз на добу в ранкові години протягом усього періоду життя мишей. Контрольна група одержувала дистильовану воду і друга контрольна група не піддавалася експериментальному впливу, щоб виключити або оцінити вплив експериментального стресу при впливі процедури введення в організм речовин.

Перша серія досліджень не мала успіху у зв'язку з ураженням мишей в контрольних групах респіраторною вірусною інфекцією (грип, джерело було встановлене) через десять днів після початку експерименту, але виявила противірусну та протизапальну активність Фенотропілу. У контрольних групах загинули всі тварини. У групах на фоні Фенотропілу сукупно загинуло 15 % мишей. З тих, що вижили мишей, 46 % не захворіли, а 54 % перехворіли, але вижили. Відмінностей впливу за статевою ознакою не виявлено.

За результатами досліджень впливу Фенотропілу на середню тривалість життя мишей (таблиця 17) в контрольних групах без змін і отримували щодня перорально дистильовану воду достовірних відмінностей за СТЖ не виявлено (різниця склала в межах 3,0 %), що вказує на відсутність експериментально стресуючих факторів при проведенні досліджень. Введення

Фенотропілу в дозах нижче 50,0 мг/кг сприяло підвищенню СТЖ в межах 8,0-10,0 % і ці дані не були включені в таблицю у зв'язку незначності результату для поставлених цілей. Відомо, що в межах 10,0 % впливають на СТЖ тварин адаптогени рослинного походження (В.С.Чернілевський, В.Н.Крутько. Історія вивчення засобів продовження життя. Ж. Профілактика старіння, вип.3, 2000р.), які фактично є психостимуляторами з накопичувальним ефектом (ефект проявляється при тривалих курсах застосування).

Фенотропіл характеризувався достовірним впливом на тривалість життя мишей обох статей при введенні в дозах 50, 100, 200 і 300 мг/кг. СТЖ була достовірно вище, ніж у групі дослідного контролю та контролю без досліду. По відношенню до дослідного контролю СТЖ мишей збільшилася на 15,3 %, 29,3 %, 12,5 % і 19,6 % відповідно, що відповідало 12, 20,6, 9,3 і 6,24 % у порівнянні з контролем без досліду. Найбільший ефект за показником СТЖ був отриманий в даній серії досліджень на фоні застосування Фенотропілу при дозі 100 мг/кг. Необхідно відзначити, що на фоні тривалого курсового застосування Фенотропілу при дозі 300 мг/кг, візуально миші виглядали дещо "неохайними" і дещо менш активними. Статистично достовірної різниці між СТЖ самок і самців не виявлено, що вказує на відсутність вибіркості реювенационної активності з'єднання і у відношенні статі тварин за показниками СТЖ.

Приклади 18:

Максимальна тривалість життя (МТЖ) мишей відповідно до наших багаторічних статистичних спостережень складає 2,7-3,2 роки, тобто в середньому 2,95 року або 1077 календарних днів. Для даного дослідження в групі (по 10 особин) відбиралися миші-самці домінантної поведінки в змішаних групах, які благополучно дожили до 985 днів без ознак вираженого старіння і з задовільним орієнтовно-дослідною поведінкою, що визначається за методикою "відкрите поле". Фенотропіл в дозах 25, 50 і 100 мг/кг вводили перорально з 5,0 % розчином глюкози. Розчин глюкози використовували виключно в цілях підвищення розчинності препарату. Одна контрольна група отримувала розчин глюкози і друга - дистильовану воду. Третя контрольна група не піддавалася впливу.

Результати дослідження представлені в таблиці 18. Контрольні тварини всіх трьох груп, незважаючи на збалансований корм і хороші умови утримання і догляду, не пережили виявлену раніше межу МТЖ. Макроскопічне дослідження при розтині виявило у 95,0 % самців контрольних груп спонтанні пухлини різних органів, тобто навіть спеціально відібрані "довгожителі" фактично були приречені померати не без участі шкідливої дії канцерогенезу (таблиця 18.1). На фоні застосування Фенотропілу значимо збільшилася тривалість життя у всіх експериментальних групах, яка в середньому склала 22,0 %. Найбільший ефект (таблиця 18) виявлено на фоні застосування Фенотропілу в дозах 25 мг/кг (на 23,3 %) і 100 мг/кг (на 24,0 %). Поширеність і вираженість спонтанних пухлин у мишей з Фенотропілом була значно нижче (у 2,37 рази) при дозі 100 мг/кг (таблиця 18.1). При вибірці в 30 особин в сукупності по трьом групам, можна говорити про високу вірогідність результатів.

Фенотропіл впливає на максимальну тривалість і якість життя тварин з включенням не тільки функціональних ланок різного рівня, але і генетичної ланки, перешкоджає розвитку онкогенезу. Попередження розвитку феноптозу вказує на те, що він попереджає розвиток апоптозу та органоптозу, так як без сукупності всіх трьох компонентів неможливо отримати позитивний результат за МТЖ.

Дослідження впливу Фенотропілу на масу тіла при курсовому інтрагастральному введенні протягом місяця проводили при дозах 25, 50, 100, 200 і 300 мг/кг/добу у білих безпородних щурів обох статей з вираженими ознаками ожиріння (380-430 г) без зміни режиму харчування і поведінки. Кожна тварина розміщувалась в звичайну окрему клітку. Реєстрували масу тіла, об'єм споживаної води та корму за добу.

На фоні Фенотропілу об'єм споживаного корму та води не змінився, але маса тіла тварин (таблиця 18.2) залежно від дози препарату достовірно змінювалася. Поведінка тварин також ставала активнішою. Фенотропіл не проявляє анорексигенної дії, як вважали раніше. Його вплив при ожирінні проявляється слендерною, а не анорексигенною активністю. Слендерний ефект по зниженню маси тіла склав відповідно 14, 25, 33,3, 35 і 32 % по відношенню до контрольної групи тварин, які отримували дистильовану воду.

Приклад 19:

Вивчення впливу Фенотропілу на фертильність мишей проведено у весняний період на самках віком 510 днів (по 30 особин в групі). Закінчення репродуктивного віку яких встановлювалося шляхом підсадки кожних трьох самок до фертильного самця. Покриття встановлювали за наявністю вагінальних пробок. Не покритих протягом місяця самок включали в дослідження. Протягом усього періоду дослідження (32 дні) один раз на добу дослідній групі інтрагастрально вводився Фенотропіл при дозі 100 мг/кг з дистильованою водою, контрольний -

дистильована вода. На восьмий день експерименту самок підсаджували до самців в поєднанні: дві дослідних і одна контрольна, або дві контрольних і одна дослідна. Процедура повторювалася для непокритих на кожному етапі самок. Одних і тих же фертильних самців для покриття не використовували. Результати дослідження представлені в таблиці 19.

У контрольній групі після закінчення першого етапу не було покрито ні однієї самки, до кінця другого етапу досліджень картина повторилася і загинули 2 самки, третього - 5 самок загинули і три були покриті (10,0 % від початкової кількості). Після закінчення 32 діб будь-яких змін у контрольній групі не спостерігалось. Зважаючи на те, що 10,0 % самок контрольної групи були покриті, то можна припускати або помилковість у вибірці в межах десяти відсотків, або умови експерименту спровокували результат. З 30 самок дослідної групи, 9 самок були покриті на ранок дев'ятої доби експерименту, що складає 30,0 % від загального числа в групі, 11 самок - на ранок 17 доби і 4 самки - на ранок 25 доби. Решта самок дослідної групи (6 особин) залишилися непокритими і після закінчення 32 діб, але дві самки і з цієї групи загинули до ранку 33 доби.

Патологоанатомічний розтин загиблих самок встановив причину смерті як природну в силу вікових непереборних змін. Введення Фенотропілу не лише відновило фертильну привабливість самок для самців, але й репродуктивні функції самок. Фенотропіл виявляє інкретомодуляторний вплив на репродукцію біологічних речовин, що є привабливими для самців в фертильному періоді самок, пов'язаних з гормональним репродуктивним статусом, проявляючи виражений реювенационний ефект при введенні в організм тварин.

Приклади 20:

Вивчення впливу Фенотропілу при аменореї та функціональної дисменореї проведено на групах пацієнок у віці 14-27 років. Перша група (20-27 років) з діагнозом шизофренія, перебувала на підтримуючій нейрорепродуктивній терапії і мала порушення менструального циклу у вигляді аменореї (більше 6-ти місяців). З яких - у 4-х була присутня аменорея не встановленого характеру, що спостерігалася і до початку вираженої первинної маніфестації психічного розладу, 6 пацієнок - з аменореєю, що розвинулася на фоні застосування нейрорепродуктивних. Фенотропіл в таблетках призначався при дозі 100 і 200 мг на добу у складі комплексної антипсихотичної терапії в якості коректора побічних дій психогенного характеру нейрорепродуктивних. Доза препарату підбиралася виходячи з індивідуальних і клінічних особливостей пацієнок. Тривалість терапії Фенотропілом становила 3 місяці. Дві групи (14-18 років) з функціональною дисменореєю та проявами яскраво вираженої спастичної симптоматики. Тривалість монотерапії Фенотропілом (50 і 100 мг на добу) один місяць з подальшим призначенням препарату тижневими курсами в якості попереджувального впливу. У пацієнтів з функціональною дисменореєю досліджували рівень цАМФ в порівнянні з групою нормоконтролю. Вміст цАМФ визначали за допомогою стандартних наборів, методом заснованим на конкуренції з міченим циклічним 3', 5'-аденозинмонофосфатом за рівнем зв'язування з тіобарбітуровою кислотою.

У першій групі після закінчення дослідження у всіх пацієнтів було відзначено поліпшення стану: підвищення мотивації, розширення кола інтересів, збільшення числа повсякденних дій, збільшення вираженості і спектра емоційних реакцій. У семи пацієнок з десяти (70 %, з яких 40,0 % - з аменореєю на фоні антипсихотичної терапії і 30,0 % - не встановленого характеру) в результаті терапії фенотропілом відбулося відновлення менструації і менструального циклу. Відзначена відстрочена і вельми своєрідна дивергентна активність препарату. Він скорочує нічний сон і одночасно його поглиблює.

Фенотропіл впливає на репродуктивні функції людини і здатний відновлювати їх циклічність при порушеннях, проявляючи модуляторну активність як при аменореї, пов'язаної з власне функціональними порушеннями репродуктивних функцій, так і викликаних нейрорепродуктивними. Отримані результати вказують, що Фенотропіл характеризується не лише нейромодуляторною і психомодуляторною, а й інкретомодуляторною активністю, забезпечуючи циклічність статевих гормонів при порушеннях різної етіології. Є підстава припускати, що Фенотропіл може бути так само ефективний в умовах важких форм токсичної фази і як нейрорепродуктивний, і як коректор гуморального статусу у психічнохворих.

Вміст цАМФ в сироватці крові двох других груп на піку клінічного прояву первинної функціональної дисменореї на 50-70 % вище в порівнянні з їх однолітками без функціональних розладів (група контролю, табл. 20.). Застосування Фенотропілу у вигляді монотерапії (30 днів) усувало психоемоційну нестабільність. Поліпшувався настрій, підвищувалася працездатність, знижувалися або повністю усувалися больові відчуття і спастичність. Курсове застосування відновлювало функціональну норму показників цАМФ (Самро) порівняно з фоновими дослідженнями, регулюючи гормональний, неврологічний і психічний статус, здійснюючи позитивний вплив на процеси внутрішньоклітинного метаболізму за участю ендокринної системи.

Паралельно проводився дослід на безпородних білих мишах обох статей (20-24г), який показав, що Фенотропіл при дозах 10, 50 і 100 мг/кг без моделювання негативного стресу або патології істотно стимулює внутрішньоклітинний метаболізм (таблиця 20.1), збільшуючи рівень цАМФ при одноразовому внутрішньочеревному введенні за 60 хв до дослідження, на 21, 65,5 і 96,3 % відповідно.

Приклади 21:

Відомо, що такі медіатори, як інтерлейкін 1 (IL-1), інтерлейкін 2 (IL-2), інтерферон (ІФ), тимозин, фактор некрозу пухлини (ФНП) мають здатність регулювати функції центральної нервової системи (ЦНС). Пептидні ліганди, що здійснюють нейроімунну взаємодію, мають спільні для обох систем рецептори. Імунокомпетентні клітини можуть синтезувати нейропептиди і відповідати на більшість, якщо не на всі, сполуки цієї групи. Клітини нейроендокринної системи продукують деякі лімфокіни і монокіни і відповідають на них при введенні. Структурна спорідненість рецепторів показана, наприклад, для АКТГ, ендорфінів, IL-1 і IL-2.

У дослідження імунокомпетентної активності Фенотропілу були включені пацієнти з неврастенією і органічним астенічним розладом (20-47 років) обох статей (чоловіки 37 %, жінки 63 %). Контрольною групою служили практично здорові особи (20 чоловік). Досліджувані групи були ідентичні за співвідношенням віку і статі. Фенотропіл призначався в дозі 100 мг/добу одноразово в ранкові години протягом 30 днів. Дослідження психічного і імунного статусу (рівень IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , α -INF в супернатантах культур периферичних мононуклеарів з цільної крові) проводилось до лікування та на 7, 14, 21 добу, після курсової терапії (30 днів), і через 3 місяці після терапії. Забір крові на дослідження проводився в один і той же час доби в групі контролю і в групі хворих. З цільної крові виділяли периферичні мононуклеари, вміст інтелейкінів визначали за допомогою імунотестів ELISA ("Immunotech", Франція).

Аналіз результатів кількісного імуноферментного дослідження спектра цитокінів в препаратах супернатантів культур периферичних мононуклеарів при астеноневротичних розладах (неврастенія, органічний астенічний розлад) показує стійку зміну цитокінового профілю зі зниженням від контрольних значень у популяції здорових осіб показників IL-2, IL-3 і IL-6, і підвищенням α -TNF і α -INF, що вказує на однотипність уразливості імунних реакцій при порушеннях психічного стану астенічного характеру різної етіології. Це послужило підставою об'єднання в єдину групу пацієнтів з різною першопричиною невротичних станів, що відносяться до категорії приграничних психічних розладів. Показник IL-1 має тенденцію підвищення в межах 4,0 % (таблиця 21).

Курсове застосування Фенотропілу відновлювало психічний статус пацієнтів і характер цитокінового профілю до норми, проявляючи імуномодуляторну активність, що виражається в корекції всіх досліджуваних показників. Вираженість імуномодуляторного ефекту засобу відповідала вираженості зміни показників, але з протилежним знаком, приводячи у відповідність активність інтерлейкінів і відновлюючи баланс їх співвідношення. Якщо показник IL-1 мав тільки тенденцію до підвищення (+4,3 % по відношенню до контрольних значень), то на фоні застосування Фенотропілу повністю відновлювався характер показника по відношенню до контролю, знижуючись по відношенню до фонових значень (-3,5 %). Зміни IL-2, IL-3, IL-6, α -TNF і α -INF в групі пацієнтів по відношенню до контролю відповідно становили: -12,7 %, -14,9, -15,8 %, +22, 0 %, +16,5 %, а на фоні курсового застосування Фенотропілу (таблиця 27) по відношенню до фонових відповідно: +8,9 %, +12,7 %, +11,3 %, -11,6 %, -10,3 %. Через три місяці після терапії інтерлейкіновий профіль зберігався на рівні норми і склав по відношенню до фонових досліджень: +15,1 %; +18,0 %; + 19,0 %; -18,2 %; 11,8 % зі стабільним показником IL-1 (-4,6 % порівняно з фоном) і психостатусу. Після 3-х місячної перерви була призначена закріплююча терапія Фенотропілом при тому ж дозуванні.

Фенотропіл виявляє виражену модуляторну активність специфічного, комплексного і універсального типів дії, включаючи психомодуляторну, нейромодуляторну та імуномодуляторну активність, відновлюючи психічний та імунний статус при розладах різної етіології, проявляючи протизапальну і протинекротизуючу дію, позитивно впливає на компетентно відповідальні системи за ріст і диференціювання активованих лімфоцитів. Він відновлює, сполучно консолідує і стабілізує баланс нейрогуморальних функціональних систем.

Приклад 22:

Дослідження протизахитувальної (антикінетозної) активності засобів, які дозволяють створювати зорово-вестибулярний вплив, які моделюють хворобу руху проведені на чоловіках (23-35 років). Проба з безперервним впливом прискорення Коріолісу здійснювалася при обертанні вестибулометричного крісла з кутовою швидкістю 180°/с. При цьому очі обстежуваного були відкриті, а оптокінетичний барабан стенду обертася в одному напрямку з кріслом зі швидкістю 90°/с. Визначали час переносимості зорово-вестибулярного впливу,

вестибуловегетативних реакцій, оптокінетичний ністагм до і після захитування при обертанні барабана по черзі протягом двох хвилин в R і S напрямках зі швидкістю 90°/с при інтервалі між обертаннями 1хв, а також вираженість вестибулярних наслідків і розраховували km. Дослідження проводилися через 60 хв після прийому Фенотропілу при дозах 25, 50, 100 і 300 мг.

5 Контролем служили фонові дослідження вихідного стану і прийом плацебо. Черговість підходів для кожного учасника проводилася через тиждень після кожного випробування. Коефіцієнт модуляції в нормі без впливу становив 0,97.

Встановлено (табл. 22), що на фоні плацебо переносимість зорово-вестибулярного впливу (ЗВВ) склала $4,27 \pm 0,7$ хв, а вираженість вестибуловегетативних реакцій (ВВР) $7,2 \pm 1,1$ бала, стан негативних наслідків впливу (ННВ) тривав 4-6 годин. Фенотропіл характеризується вираженою протизахитувальною (антикінетозною) активністю відповідно ефективності доз від вищого до нижчого результату $300 > 100 > 25 > 50$. Усереднені показники в порівнянні з плацебо склали: підвищення рівня переносимості зорово-вестибулярного впливу - +80 %; зниження вираженості вестибуловегетативних реакцій склала 68 %; тривалість стану негативних наслідків знизилася до 15-30 хвилин. Прийом Фенотропілу у всіх дозах підвищував швидкість повільної фази оптокінетичного ністагму, що можна розцінювати як поліпшення зорових функцій по відношенню до відстеження рухомих стимулів.

Приклади 23:

У дослідженнях впливу Фенотропілу на стан пародонту, емалі та дентину при зовнішньому застосуванні взяли участь чоловіки і жінки (45-54 років) з діагнозом пародонтит, пародонтоз і карієс. Набрати в даному віці групи з роздільним показником не вдалося. У переважній більшості захворювання були поєднаними. Співвідношення в групах чоловіків і жінок становило: 30,0 % чоловіків і 70,0 % жінок, процентне співвідношення курящих до некурящих - 60:40, кількість жінок, що палять була вище ніж чоловіків, які палять на 35,0 %. Всі пацієнти кожні три дні отримували необхідну кількість 0,1 %, 0,2 % або 0,3 % розчину Фенотропілу, або плацебо. Розчини застосовувалися щодня в якості стоматологічної ванночки (30 сек.) вранці і ввечері по 30 мл на прийом протягом 30 днів. Не рекомендувалося протягом 2-х годин після процедури приймати їжу і напої, включаючи воду. Всі пацієнти пройшли контрольне обстеження стоматолога і стандартну гігієнічну обробку з видаленням нальоту і зубного каменю з промиванням ясенних кишень 1 % розчином Фенотропілу. Для кожного учасника досліджень фіксувалися досліджувані показники, розраховувався сукупний інтегральний показник загального стану пародонту, емалі та дентину в мінус балах. Обстеження проводилися раз на тиждень протягом усього періоду монотерапії. Паралельно проводилися дослідження стану перекисного окислення ліпідів у пробах слини при первинному обстеженні і після закінчення курсової терапії. Результати представлені в таблиці 23.

У порівнянні з контрольною групою, яка приймала плацебо, у всіх дослідних групах спостерігався виражений позитивний ефект при зовнішньому застосуванні розчинів Фенотропілу. Істотно знижувалася рухливість зубів, зникали рихлість, набряклість, прояви деградації і запалення пародонту, зменшувалися ураження карієсом емалі та дентину. Було відсутнє в період терапії Фенотропілом утворення м'якого нальоту і твердих утворень на зубах. Відновлення клітинного і тканинного гомеостазу проявлялося так само в зникненні прищіїчних ясневих кишень і у відновленні цілісності ясневої прищіїчної борозни і що найдивніше - спостерігалось відновлення дентину, при візуальному огляді.

Позитивний ефект на фоні застосування Фенотропілу спостерігався приблизно через 14 днів і посилювався в процесі курсової терапії. Ефективність через місяць застосування препарату була найбільш високою і наочною при початкових стадіях захворювань та середнього ступеня тяжкості пародонтиту і карієсу. Вплив на пародонтоз був явним, але менш вираженим. Лікування пародонтозу, ймовірно, вимагає більш тривалого курсу та застосування таблеток Фенотропілу за звичайною схемою для модуляції загального функціонального стану організму.

50 Рангова оцінка ефективності (0 - немає ефекту, 1 - мало виражений ефект до 30,0 відсотків у групі, 2 - середній ступінь вираженості ефективності від 30,0 до 50,0 відсотків, 3 - високий рівень ефективності - більш 50,0 відсотків) встановлювалася за інтегральним показником сукупності всіх досліджуваних ознак. Результати представлені в таблиці 23.

Найбільший комплексний ефект був відзначений у результаті інструментального та візуального обстеження при застосуванні 0,2 % і 0,3 % розчину препарату. Суб'єктивні оцінки пацієнтів всіх груп з Фенотропілом практично не розрізнялися і всі пацієнти відзначали хороший ефект, а вираженість ефекту створювала позитивний психологічний фон у відносинах лікар - пацієнт. Відсутність ефекту на фоні застосування Фенотропілу не спостерігалось. Алергічних реакцій не спостерігалось і ймовірно застосування різних доз препарату доцільне в залежності від тяжкості захворювань, що вимагає спеціальних клінічних досліджень.

У порівнянні з контрольною групою, яка приймала плацебо, можна говорити про високий ступінь терапевтичної модуляторної дії Фенотропілу при різних стоматологічних захворюваннях і про його модуляторну і реовенаційну активності відносно пародонту та дентину, а також про протизапальну і протимікробну активності. Необхідно відзначити, що 25,0 % пацієнтів із загального числа курящих на третьому тижні терапії кидали палити, так як Фенотропіл викликав у одних за їх словами "відразу до запаху сигарет і сигаретному диму", а у інших "просто зникла потреба у звичці палити", тобто препарат подолав тягу і залежність, проявляючи антикревінгову активність. Співвідношення всередині цієї спонтанної групи розподілилося практично порівну і склало 43:47. З яких у 43 % - з'явилася відраза до куріння, тобто антикревінговий ефект супроводжувався негативним ставленням до залежності, а у 47 % антикревінгова активність Фенотропілу не супроводжувалася додатковим подразливим впливом. Відчуття відрази до сигарет було найбільш характерне для жінок і вони за цим показником становили переважну більшість у своїй підгрупі, більш 80,0 %. Всі пацієнти так само відзначали суб'єктивний факт "очищалися легені, відкашлювалась мокрота приблизно перші два тижні через 30-60 хвилин після полоскання ротової порожнини розчином фенотропілу". Дане спостереження присутнє як у курящих, так і в тих, хто не палить. Це вказує на те, що препарат впливає на динамічний і функціональний стан легенів.

Стан показника перекисного окислення відображений у таблиці 23.1. На фоні застосування Фенотропілу у всіх випадках нормалізувався стан ПОЛ за показником МДА.

Приклади 24:

У прикладах 24 представлені результати дослідження Фенотропілу в якості парафармацевтичних-космецевтичних засобів у жінок (вік 53-60 років) і стандартного розчину. Підготовлювали 0,1 % водний (дистильована вода) розчин Фенотропілу і плацебо, а також для зручності приготування лікувального складу кремів використовували стандартну композиційну основу застосовуваних кремів або в якості основи використовували самі креми "Вечір", "Люкс" і "Геронтол" фабрики "Свобода" (Росія) з розрахунку 100, 200, 300мг Фенотропілу на 100г готових композицій, отримуючи космецевтичні засоби. Космецевтичні препарати готувались з просіяним і добре розтертим в ступці порошком Сполуки 1.

При первинному обстеженні враховувалися основні показники стану шкіри рук і обличчя в групах, вираховувався інтегральний показник за сукупними ознаками (сухість, зморшкуватість, судинні поверхневі пучки, вираженість підшкірного судинного малюнку, пігментація - вираженість кольору, кількість пігментних плям і їх загальна площа). Попередньо у кожного обстежуваного проводили тестуючі проби на алергічну шкірну реакцію найбільш концентрованого складу. Алергічних реакцій виявлено не було. Застосовували в одній групі тільки розчин Фенотропілу вранці і ввечері, наносячи невелику кількість (як звичайний лосьйон) розчину на косметичні ватяні диски і протирали обличчя і руки. В інших групах ця процедура проводилася перед нанесенням крему з Фенотропілом. Результати первинного обстеження в кожній групі приймалися за 100,0 %. Результати дослідження представлені в таблицях 24-24.5.

Аналіз проведених досліджень показав, що Фенотропіл характеризується вираженою реовенаційною і протизапальною активністю при зовнішньому застосуванні як в якості монопрепарату, так і в комбінації з біологічно активними речовинами композицій органічного та неорганічного походження. Його ефективність у всіх випадках була істотно вище в порівнянні і зі стандартною композицією кремів "Люкс", "Геронтол", "Вечір", які самі якого-небудь значимого ефекту в дослідженнях не проявили, хоча і містять біологічно активні речовини. Позитивна вираженість дії Фенотропілу становила від 140 до 280 % залежно від концентрації і сукупності і композиційного складу.

Ефекти Фенотропілу проявлялися, починаючи з першого тижня застосування та посилювалися до кінця дослідження. Шкіра ставала м'якою і еластичною, згладжувались зморшки і вираженість клітинного малюнку, пігментні плями блідли і в більшості випадків зникали, нормалізувався прояв судинного поверхневого і підшкірного малюнку, зникали з поверхні шкіри судинні пучки, значно поліпшувалася рухливість суглобів пальців, зникали прояви скутості, набрякlostі і хворобливості суглобів в тих випадках, де вони були присутні, руки і обличчя худнули, шкіра підтягувалася. Відзначено, що незважаючи на більш виражений реовенаційний ефект при дозі 300мг на 100г кремової основи або композиції, більш м'який ефект властивий розведенню Фенотропілу в дозах 100 і 200мг. Алергічних реакцій і будь-яких побічних дій при проведеному курсі не виявлено.

У даній серії досліджень було також зазначено, що швидкість настання лікувальних ефектів більш виражена при дослідженому курсі застосування у більш молодого за віком складу пацієнтів. Відзначено також, що застосування космецевтичних сполук з Фенотропілом для обличчя у вечірній час доцільніше за 2-4 години до сну, так як застосування безпосередньо

перед сном, незважаючи на рекомендації, у деяких (18,0 % від загального числа) обстежуваних проявлялося в ранкові години присутністю незначної (за відчуттям самих обстежуваних) набрякості шкіри обличчя у зв'язку із застосуванням ними кремів безпосередньо перед сном або менш ніж за дві години, яка проходила самостійно в середньому через 2-3 години після сну.

5 Для шкіри рук ця особливість вечірнього застосування не мала якого-небудь істотного значення, а у разі використання Фенотропілу для шкіри обличчя цю особливість необхідно враховувати, при тому, що не встановлено - чи сам Фенотропіл, чи використані для його приготування кремової основи сполуки викликали даний ефект. Деякі обстежувані самостійно з їх слів використовували розчини та космецевтичні креми Фенотропілу для ніг і відзначали

10 венотонізуючу і протизапальну дію на суглоби, яка була характерна для кремів для рук.

Результати досліджень показують, що застосування Фенотропілу з лікувальними протизапальними, реювенаційними, слендерними, профілактичними або захисними цілями в медицині і космецевтиці може виявитися корисним. Беручи до уваги, що Фенотропіл не здійснював подразливої дії на шкіру рук та обличчя, то його зовнішнє застосування і для інших

15 ділянок тіла також не матиме протипоказань крім індивідуальної непереносимості. Протизапальний ефект Фенотропілу при зовнішньому застосуванні не менш значущий, ніж його реювенаційна і слендерна активність космецевтичної спрямованості. Виявлений протизапальний і реювенаційний ефекти при зовнішньому застосуванні можуть виявитися перспективними при лікуванні очних та ЛОР захворювань різної етіології.

20 Приклади 25:

Вивчення впливу Фенотропілу на шкіру голови і обличчя при жирній себореї і на шкіру голови при сухій себореї, а також у змішаній формі проводили на змішаних групах обох статей (15-37 років). Застосовувався 0,1 % розчин Фенотропілу. У групі зі змішаною формою призначали додатково таблетки Фенотропілу при дозі 100 мг на добу (прийом в ранкові години).

25 Контролем служили фонові дослідження. Приготовлені зразки втирали в шкіру голови один раз на день за годину-дві перед сном. При вугровій висипці протирали шкіру обличчя вранці і ввечері змоченими ватяними дисками (як звичайним лосьйоном) 0,1 % водним розчином Фенотропілу. Не рекомендувалося мити голову із застосуванням шампунів. Використовували нейтральне мило дитяче "Аліса" ВАР "Свобода" і ополіскувач, приготований в розведенні на

30 1000,0 мл води з вмістом 25 мл лимонного соку і 100 мг порошку Фенотропілу. Дослідження проводилися протягом 28 календарних днів з контрольним обстеженням кожні 14 днів. У групі з сухою формою себореї троє пацієнтів вибули з дослідження через два тижні у зв'язку з небажанням проходити подальше обстеження, для них виявилось сутужним виконання режиму використання миючих засобів. Стан оцінювали за 4-х бальною системою, де 0 - відсутність ефекту, 1 - вираженість ефекту менш 50,0 %, 2 - вираженість ефекту більш 50,0 %, 3 - вираженість ефекту більше 80 %, але менше 100,0 % випадках.

Фенотропіл (таблиці 25 і 25.1) ефективний при сухій (СФС), жирній (ЖФС) і змішаній (ЗмФС) формах себореї шкіри голови, при вугровій висипці жирної і змішаної типах шкіри обличчя. Ефекти засобу проявлялися нормалізацією стану жирної і сухої шкіри, вираженим зниженням вугрової висипки у підлітків, відносно швидким очищенням сальних каналів і їх регенерацією без утворення рубців, усуненням пігментації, почервоніння, зниженням утворення ороговілих лусочок (лупи) шкіри голови. У порівнянні з контрольною групою лікувальний ефект при себореї становив 200,0 %. Виражена дія препарату спостерігалася через два тижні і його ефективність не знижувалася до кінця дослідження. Найбільша вираженість ефекту (300,0 %) у порівнянні з

45 контрольною групою була визначена із застосуванням таблеток Фенотропілу. Вплив на вугровий висип склав 79-84 % через місяць застосування розчину Фенотропілу.

Відповідно до отриманих результатів можна говорити про ефективність Фенотропілу, яка проявляється комплексною модуляторною активністю при різних формах та етіології негативного стану шкіри, включаючи гормональну вікову перебудову, пов'язану з переходом в

50 фертильний період, а також при вторинній формі себореї. Комбінований спосіб застосування засобу найбільш ефективний. Спостереження також показали, що тривалість лікування необхідно встановлювати в кожному випадку індивідуально, так як у обстежуваних вираженість ефекту не була рівномірно ідентичною. Фенотропіл володіє також протимікробною активністю, його застосування виражено знижує мікробну активність на поверхні шкіри, сприяє підвищенню

55 захисних властивостей шкіри від зовнішніх впливів.

Приклади 26:

Дослідження слендерного ефекту Фенотропілу (100, 200 і 300 мг один раз на добу протягом 30 днів) у жінок (37-65 років) з аліментарно конституційним ожирінням і в групах без ожиріння (чоловіки і жінки 23-47 років) представлені в таблиці 26. Контрольні групи отримували таблетки

60 плацебо. Режим харчування і дієта не регулювалися, рекомендації по режиму і калорійності не

видавались. Сенс дослідження полягав в тому, щоб виявити дію препарату без впливу дієти. Для оцінки стану до і після лікування, крім вимірювання маси тіла, проводилося дослідження динаміки загального клінічного стану: шкала астєнії MFI-20, госпітальна шкала тривоги і депресії, шкала якості життя SF-36. Опитування проводилося двічі: за день до початку терапії і на наступний день після закінчення прийому препаратів.

Маса тіла обстежуваних при фонових дослідженнях перевищувала конституційну норму в середньому на 35 % \pm 15. При курсовому застосуванні плацебо маса тіла збільшилася в середньому на 8 % до вихідного. На фоні Фенотропілу залежно від дози (таблиця 26) маса тіла знизилася на 12, 15 і 18 % відповідно 100, 200 і 300 мг. При відсутності регульованої дієти і режиму харчування було відзначено: підвищення чутливості смакових і нюхових рецепторів, що послужило добровільній відмові від раніше привабливих продуктів харчування з ароматизаторами, відбувалася добровільна заміна жирного м'яса на пісне і свіжу рибу. Пацієнти відзначали зниження потреби в цукрі і солі, відразу до продуктів не першої свіжості, зміну переваг в парфумерії ("від різких запахів до більш тонких"), збільшувалася потреба в активній діяльності, підвищувалася сексуальна потенція (відмічено як чоловіками, так і жінками). При обробці оціночних шкал за всіма показниками мала місце позитивна динаміка. Показники астєнії знизилися на 92 %, тривоги і депресії знизилися в середньому більше 60 %. Дослідження якості життя до і після прийому Фенотропілу виявило поліпшення показників по всіх підшкалах, включаючи соціальне, рольове і фізичне функціонування, а також обумовлене психо-емоційним станом і психічне здоров'я. При цьому зазначено усунення супутніх захворювань: у 3-х пацієнтів простатит (3 з 3 позитивний ефект), у 5 – гострий біль при сечовипусканні (5 з 5 позитивний ефект), у 8 - хронічний гайморит (8 з 8 позитивна динаміка), у 18 - до терапії препаратом була втрачена здатність відчувати і розрізняти запахи (11 з 18 позитивний ефект і у 7 - позитивна динаміка відновлення нюху).

Досліджували вплив Фенотропілу (25, 50 і 100 мг в ранкові години) на діурез в групах без ожиріння (чоловіки і жінки 23-47 років) протягом 10-ти діб. Фіксувався добовий об'єм урини на фоні застосування плацебо і Фенотропілу.

У групах дослідження діурезу (таблиця 26.1) протягом трьох діб на фоні плацебо добовий об'єм урини в середньому за троє і десять діб достовірно не змінився. Фенотропіл збільшував добовий діурез на 30-37 % за усередненим показником в перші три доби. Стабілізувавшись, коливання діурезу в наступні 7 діб складали 5-10 %, що відповідає коливанням норми.

Фенотропіл володіє не анорексигенною, як це вважалося раніше, а слендерною активністю. Регулюючи метаболізм, він знижує масу тіла, якісно підвищує продуктивний контроль, спонукаючи при цьому і до більш активної діяльності. Фенотропіл нормалізує психо-емоційний статус і самооцінку, відновлює активність смакових і нюхових рецепторів, проявляє протизапальну активність відносно хронічних супутніх захворювань, нормалізує сексуальну потенцію. Він характеризується вираженням діуретичним ефектом. Нормалізує об'єм рідини в організмі, підтримує її рівень в стані функціональної норми. Фенотропіл не володіє обезводжуючим ефектом і, таким чином, запобігає вимиванню електролітів та інших корисних речовин, синтезованих в організмі, підтримуючи їх балансові відношення, що вигідно відрізняє продукт від відомих діуретиків.

Приклад 27:

У таблиці 27 представлені результати дослідження у жінок (22-35 років) з діагнозом мігрень без аури (проста мігрень) - 5 чоловік і мігрень з аурою (класична мігрень) - 5 чоловік. Фенотропіл застосовували в краплях інтраназально (0,1 % стерильний розчин) по 10 крапель тричі на день протягом 7-ми днів з метою купірування і попередження нападів мігрєні при виникненні епізодів продромальних явищ і аури. У кожен ніздрю вводилося по 5 крапель розчину. В одній краплі стандартного 0,1 % розчину міститься 0,05мг Фенотропілу.

На фоні застосування Фенотропілу на стадії маніфестації епізоду хронічного захворювання повністю купірувалися продромальні явища і аура, не реалізуючись у приступи головного болю у 5 пацієнтів з 10 в групі, у 3 - болі і їх тривалість істотно знижувалися і у 2 - ефекту не виявлено. Відсутність ефекту не залежала від типу мігрєні. Фенотропіл ефективний для профілактики і купірування мігрєнозного хронічного статусу, а його застосування може бути доцільно у таких випадках як при введенні в організм, так і при інтраназальному введенні. Знеболювальну та спазмолітичну дію Фенотропілу в сукупності з психомодуляторною і нейромодуляторною може виявитися корисним не тільки при мігрєні.

Таким чином, в рамках даного винаходу вперше показано, що всі відомі раніше

Джерела інформації: стосуються не самого продукту (з'єднання, сполуки), а якоїсь його продукції, обтяженої різними недоліками. Досягнутий технічний результат, спосіб його

одержання і представлені приклади досліджень винаходу вперше виявили властивості і характеристики самого продукту. Встановлено, що (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід енантіомери, які входять до складу рацемічної сполуки, характеризуються вираженою біологічною активністю, здатністю енантіомерних молекул до різних конформацій в різних середовищах існування і залежно від стану середовища проживання, що не виключає їх здатність переходити один в одного і реверсируватись.

Встановлено, що якщо сполука не обтяжена вмістом супровідних домішок і тим більше не спотворена з якихось причин, то енантіомери не погіршують, а покращують властивості і характеристики з'єднання. Вперше отриманий бездоганий продукт, забезпечені його властивості і характеристики в його продукції, що істотно відрізняється від усього раніше відомого, включаючи і його характер впливу ноотропної активності, що характеризується не просто стимулюючим ефектом, а біполярно сполученою асиметричністю.

Відкрито унікальні і важливі нові види біологічної активності (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід, більш виражена ефективність відомих, усунені істотні недоліки. Істотно підвищено безпеку та ефективність застосування, збільшена терапевтична широта, забезпечена можливість значимо розширити області застосування сполуки при введенні в організм і зовнішньому застосуванні. Здатність енантіомерних молекул до конформації, до подолання спеціалізації клітин і тканин перешкоджають утворенню атипових домінуючих форм, забезпечують надзвичайно широкий спектр біологічної активності з'єднання. Досягнення стабільного технічного результату не вимагає застосування складних способів отримання.

Виявлені модуляторні види активності відповідають всім облігатним критеріям пропорційного впливу і супроводжуються різними додатковими компонентами дії. (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід характеризується модуляторною активністю з співрозмірним впливом на різних рівнях і від різних рівнів. Співрозмірний вплив стереоспецифічних ефектів 2-[(4RS)-2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл]ацетамід практично нічим не обмежений, що показано на прикладах досліджень. Його можна охарактеризувати і стимуляцією, і супресією (від лат. Suppression - тиск), і їх супортівністю (від пізньолат. Supporto - підтримую) з одночасною релевантністю (від лат. Relevo, relevans - доречний, як співвідношення між запитом і отриманим повідомленням), рестриктазами (від лат. restrictio - обмеження) і реверсивністю (від лат. reversus - зворотний). Релятивність сполучення 3S \leftrightarrow 3R процесів та їх балансове співвідношення на фоні з'єднання не супроводжуються вираженими побічними реакціями та аверсивністю як при одноразовому, так і при курсовому застосуванні з'єднання при різних типах норми і різних типах розладів і патологічних станів, і це також є суттєвою перевагою. Модуляторні ефекти з'єднання проявляються пропорційно при різних типах норми і різних розладах і патологічних станах на функціональних і патогенетичних системоутворюючих і структурних рівнях.

На прикладі хімічно чистої стабільної сполуки (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід і наближеної до неї настільки, що вони не має за властивостями і характеристиками яких-небудь значимих відмінних ознак, показано, що модулятори з співрозмірним впливом мають принципові відмінності від стимулюючих і пригнічуючих засобів, від дивергентів. (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпірролідін-1-іл)ацетамід характеризується суттєвими перед ними перевагами. Застосування діючої сполуки не обмежене за віком і статтю, сполука високо ефективна при введенні в організм і зовнішньому застосуванні.

Таблиця 1

Показники норми якості фармацевтичних субстанцій Фенотропілу
і методи дослідження, відповідності показані на одному із зразків*

Показники	Методи	Встановлені норми і відповідність
Опис	Органолептичний	Білий, гіркуватий смак, без запаху при нормі - білий або білий зі злегка жовтуватим або кремуватим відтінком кристалічний порошок без запаху, гіркуватий смак.
Розчинність	ГФ XII	Відповідає. Мало розчинно у воді, помірно розчинно у спирті 96 % і хлороформі.

Показники норми якості фармацевтичних субстанцій Фенотропілу
і методи дослідження, відповідності показані на одному із зразків*

Показники	Методи	Встановлені норми і відповідність
Автентичність	ІЧ-спектроскопія УФ-спектрофотометрія Якісна реакція з розчином натрію гідроксиду	Відповідає. Інфрачервоний спектр, попередньо висушеного засобу при температурі від 100 до 105 °С протягом 30хв, знятий в вазеліновій олії в області від 4000 до 400см ⁻¹ , має повний збіг смуг поглинання, яке відповідне характерному малюнку спектра стандартного хімічно чистого (C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂). Відповідає. Ультрафіолетовий спектр 0,05 % розчину засобу в суміші спирту 96 % і 1М розчину хлористоводневої кислоти (9:1) в області від 200 до 380нм має максимум поглинання при 258нм ± 2нм; мінімум при 240нм ± 2нм і плече в інтервалі від 251 до 257нм. Як розчин порівняння використовується суміш спирту 96 % і 1М розчину хлористоводневої кислоти (9:1). Підтверджена. 0,1г засобу нагрівають на водяній бані з 5мл води і 5мл 1М розчину натрію гідроксиду. Утворюється аміак, що визначається за запахом і зміною забарвлення вологого червоного лакмусового паперу в синій колір.
Температура плавлення	ГФ XII ч.1., Стор. 29.	131,0-131,5 °С при встановленій нормі від 130 °С до 133 °С
Прозорість	ГФ XII	Відповідає. Розчин 0,05г засобу в 10мл води за ступенем каламутності витримує порівняння з еталоном І.
Кольоровість	ГФ XII	Розчин 0,05г засобу в 10мл витримує порівняння з еталоном У7.
Індивідуальні домішки	ВЕРХ, будь-яка одинична індивідуальна домішка або їх сума не більше 0,2 %	Знайдено в сумі 0,1 % і порівняно з розчинами стандартних зразків (РСЗ).
Сульфатна зола	ГФ XII. Не більше 0,1 %	Менше 0,1 %
Важкі метали	ГФ XII. Не більше 0,001 %	Менше 0,001 %
Втрата в масі при висушуванні	ГФ XI, не більше 0,1 % або не більше 0,5 %	0,02 %
Кількісне визначення в перерахунку на суху речовину	Титриметрично ВЕРХ	99,43 % C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ при нормі не менше 99,0 % і не більше 100,5 % у перерахунку на суху речовину. 99,87 %
Залишкові кількості органічних розчинників	ГЖХ - Не більше 3000ppm (не більше 0,3 %) одинично або в сумі.	Знайдено 750ppm (0,075 %) ізопропілового спирту.

*-мікробіологічна чистота або апірогенність відповідають стандартним вимогам Фармакопеї для нестерильних і стерильних видів фармацевтичних субстанцій лікарських засобів

Таблиця 1.1

Аналіз ВЕРХ одного із зразків субстанції Фенотропілу за основними параметрами

Речовина	Розчин субстанції в ПФ 1,36 мг/мл, об'єм 10 мкл			
	час (хв)	площа (%)	ТТ	Асим
1	4.106	0.00	6075	2.81
2	4.512	0.03	6664	1.32
3	5.586	0.01	3650	0.39
Фенотропіл	6.271	99.87	13795	1.17
4	10.38	0.01	15043	2.65
5	11.92	0.04	17516	1.32
6	12.75	0.05	16904	1.46

Таблиця 2

Дослідження гострої токсичності сполук субстанції Фенотропілу у мишей самців (18-24г) при одноразовому внутрішньочеревному введенні

Групи (n в групі = 30)	ЛД ₅₀ , мг/кг
Контроль (дистильована вода)	-
Сполука 1	1042 (982,9 – 1102,0)
Сполука 2	1001 (959,1 – 1042,9)
Сполука 3	1050 (984,6 – 1115,3)
Сполука 4	904 (857,3 – 950,4)

Таблиця 2.1

Оцінка гострої токсичності Сполуки 1 Фенотропілу при одноразовому внутрішньочеревному введенні у щурів обох статей у віці 30-35 діб (90-110г)

Доза (мг/кг)	Загиблі/загальна кількість	% заглиблих щурят	ЛД ₁₆ ЛД ₅₀ ЛД ₈₄
800	0/10	0	ЛД ₁₆ =906,7 (902,4 – 911,0) ЛД ₅₀ =1029,5 (940,0 – 1119,0) ЛД ₈₄ =1159,0 (1154,0 – 1164,0)
1000	4/10	40	
1100	9/10	90	
1200	9/10	90	
1500	10/10	100	

Таблиця 2.2

Оцінка гострої токсичності Сполуки 1 і Сполуки 3 Фенотропілу при одноразовому інтрагастральному введенні у статевонезрілих безпородних білих щурів обох статей у віці 30-35 діб (90-110г)

Доза (мг/кг)	Загиблі/загальна кількість	% заглиблих щурят	ЛД ₁₆ ЛД ₅₀ ЛД ₈₄
Сполука 1-800	0/10	0	Не визначено у зв'язку з неможливістю введення більш високих доз
Сполука 3-800	0/10	0	
Сполука 1-1000	0/10	0	
Сполука 3-1000	0/10	0	

Таблиця 3

Вивчення впливу Фенотропілу в дозах 5 і 10 мг/кг (інтрагастрально) на рухову активність в установці "Opto-varimex" в популяції, у генетично високо і низько активних щурів (n в групі = 10, у віці 30-35 днів, маса тіла 90-110г)

Групи щурів/Інтервали реєстрації	0-5 хв	5-10 хв	10-15 хв	15-20 хв	20-25 хв	25-30 хв	Сумарні показники
Контроль (норма)	1447,6±39	1216,2±342	785,6±262	465,6±213	92,2±48	92,6±37	4099,8±519
Фенотропіл 5 мг/кг	+18,06 % *	-5,95 %	-13,03 %*	-22,55 %*	+50,76 %*	+50,97 %*	+ 4,28 %*
Фенотропіл 10 мг/кг	+ 38,8 %*	-5,78 %	+ 5,56 %	+ 42,91*	+ 95,6 %*	-91,47 %*	+18,0 %*
Контроль (ВЕФ)	1743,5±52	1332,0±423	1001,8±275	72,0±23	57,3±37	42,4±45	4763,9±643
Фенотропіл 5 мг/кг	- 0,06 %	+7,36 %*	- 7,36 %	-96,53 %*	-103,15 %*	+207,1 %*	-12,0 %*
Фенотропіл 10 мг/кг	- 4,2 %	- 8,4 %	- 3,73 %	+ 7,44 %	- 4,72 %	0	- 4,23 %
Контроль (НЕФ)	1201,6±34	1094,6±332	709,4±211	323,9±135	20,0±18	1,01±0,3	3349,5±409
Фенотропіл 5 мг/кг	+ 15,0 %*	+ 6,18 %	+ 9,74 %	+ 29,1 %*	+ 2,1 %	+10,0 %*	+72,12 %*
Фенотропіл 10 мг/кг	+ 4,31 %	+11,31 %*	+ 27,85 %	+ 7,23*	+ 14,39 %*	+ 3,75 %	+68,82 %*

* - достовірні відмінності відносно контрольних груп (p < 0.05)

Таблиця 3.1

Вплив субстанцій Фенотропілу (100 мг/кг) при субхронічному застосуванні (раз на добу протягом 5 діб) на дослідницьку поведінку мишей з високою (ВЕФ) і низькою ефективністю (НЕФ) в хрестоподібному лабіринті в порівнянні з хімічно чистою субстанцією Пірацетаму (200 мг/кг)

Препарат/ мг/кг (n в гр. = 10)	Число заходів у відсіки // кількість патрулювань, Kt			
	ВЕФ (кількість заходів у відсіки// кількість патрулювань)	Kt	НЕФ	Kt
Дист. вода	6,0±0,5 // 1,8±0,1	3,3±0,3	8,7±0,4//1,4±0,2	6,2±0,3
Сполука 1-100	4,3±0,4 // 1,3±0,2	3,3±0,3	5,0±0,5//1,6±0,2*	3,1±0,35*
Сполука 4-100	6,5±0,7 // 1,6±0,2	3,9±0,45*	7,0±0,6//1,8±0,2	3,9±0,4*
Пірацетам - 200	4,2±0,7 // 1,9±0,2	3,1±0,45	5,3±,8//2,2±0,2*	2,4±0,5*
	Популяція загалом	Kt		
Дист. вода	6,9±0,42 //1,66±0,1	4,3±0,26		
Сполука 1-100	4,5±0,7 // 1,4±0,2	3,2±0,45*		
Сполука 4-100	6,7±0,7 // 1,7±0,2	3,9±0,45*		
Пірацетам - 200	4,6±0,7 // 2,0±0,2	1,3±0,45*		

* - достовірність відмінностей з групою фізіологічного розчину при p ≤ 0,05

Таблиця 3.2

Біологічно активні дози Фенотропілу за впливом на рівень кортизолу в плазмі крові щурів і оцінка тренінг-стрес факторної (Tsf) активності в залежності від вихідного стану у різних ліній щурів

Речовина (мг/кг) (n в гр. = 10)	Tsf – активність за кортизолом			
	через 60 хв, nmol / l	через 60 хв, %	через 3 години, %	km
Контроль (дист. вода) - Серпень	39,6±1,7	100	100	1,13
Фенотропіл 1,0-750	45,6±4,1	+14,1*	+ 6,8	1,0 *
Контроль (дист. вода) - Вістар	49,6±3,4	100	100	0,9
Фенотропіл 1,0-750	50,9±4,4	+ 2,0	- 7,6	0,88

* - достовірно по відношенню до вихідного контролю в групах лінії при $p \leq 0,05$

Таблиця 4

Вплив Фенотропілу і Оланзапіну на апоморфінову вертикалізацію (методика моделювання позитивної симптоматики шизофренії, пов'язаної з гіперактивацією дофамінової системи)

Речовина (мг/кг)	Інтенсивність вертикалізації в балах
Апоморфін 2	49±6.4
Фенотропіл 100	27±8.7*
Фенотропіл 200	25±5.1*
Фенотропіл 300	19±5.1*
Оланзапін 1,0	36±8.7
Оланзапін 10	16,4±8,4*

* - достовірність відмінностей з контролем (Апоморфін) при $p \leq 0,05$

Таблиця 4.1

Вплив Фенотропілу і Оланзапіну на гіперкінез, викликаний 5-окситриптофаном у мишей (методика моделювання негативної симптоматики шизофренії, пов'язаної з гіперактивацією серотонічної системи)

Речовина (мг/кг)	Число струшувань
5-окситриптофан 300	11,3±2,6
Фенотропіл 100	1,4±0,5*
Фенотропіл 200	1,5±0,8*
Фенотропіл 300	1,2±0,5*
Оланзапін 1,0	0*

* - достовірність відмінностей з контролем (5-окситриптофан) при $P \leq 0,05$

Таблиця 4.2

Вплив Фенотропілу і Оланзапіну на тремор, викликаний ареколіном у мишей (методика моделювання гіперактивації центральної М-холінергічної системи як ланки патогенезу психозів і виявлення побічних реакцій на фоні застосування нейролептиків)

Речовина (мг/кг)	Тривалість тремору (сек)
Ареколін 25	418±89
Фенотропіл 200	153±27*
Фенотропіл 300	208±36*
Оланзапін 1,0	178±28*

* - достовірність відмінностей з контролем (Ареколін) при $p \leq 0,05$

Таблиця 4.3

Вплив Фенотропілу на галоперидолову каталепсію (моделювання симптоматики хвороби Паркінсона) у мишей

Речовини (мг/кг)	Каталепсія (сек)		
	60 хв	120 хв	180 хв
Галоперидол 0,5	1,3±0,8	27,5±8,5	63,4±12,8
Галоперидол 0,5 + Фенотропіл 50	0,0±0,0 *	8,5±3,5 *	4,8±2,1 *
Галоперидол 0,5 + Фенотропіл 100	0,0±0,0 *	2,0±1,0 *	0,0±0,0 *
Галоперидол 0,5 + Фенотропіл 300	6,6±1,9 *	10,6±4,5 *	21,4±8,4*

* - достовірно при $p \leq 0,05$ порівняно з групою галоперидолу.

Таблиця 5

Вплив Фенотропілу на горизонтальну рухову активність мишей під час тесту відкрите поле

Речовина	Переміщення за 1 хв	Переміщення за 2 хв	Переміщення за 3 хв	Сумарний показник за 3 хв
Контроль	9±2,1	16,2±2,3	17,3±2,8	42,5±6,1
Фенотропіл 100 мг/кг	23,7±5*	22,5±3,1	44±10,7*	90,2±8,7*
Фенотропіл 200 мг/кг	31,7±2,8*	41,8±7,0*	33,5±4,7*	107±11,5*
Фенотропіл 300 мг/кг	29,7±12,3*	27,2±10,2*	28±6,4	84,8±28,0*
Оланзапін 1 мг/кг	8,3±1,6	8,8±0,8*	10,2±0,9*	27,3±2,6*

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 5.1

Вплив Фенотропілу на вертикальну рухову активність мишей під час тесту відкрите поле

Речовина	Переміщення за 1 хв	Переміщення за 2 хв	Переміщення за 3 хв	Сумарний показник за 3 хв
Контроль	1,2±0,6	1,2±0,6	0,8±0,6	3,2±1,7
Фенотропіл 100 мг/кг	2,3±1,1	3,8±1,7*	4,7±1,6*	10,8±4,2*
Фенотропіл 200 мг/кг	0±0	1,3±0,7	1,7±0,7	3,0±1,3

Продовження таблиці 5.1

Вплив Фенотропілу на вертикальну рухову активність мишей під час тесту відкрите поле

Речовина	Переміщення за 1 хв	Переміщення за 2 хв	Переміщення за 3 хв	Сумарний показник за 3 хв
Фенотропіл 300 мг/кг	0,3±0,2*	2±1,2	2,7±1,1	5,0±1,8
Оланзапін 1 мг/кг	0,8±0,3	0,3±0,2*	0,5±0,2*	1,7±0,4*

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 5.2

Вплив Фенотропілу на число обстежених отворів під час тесту відкрите поле

Речовина	Обстеження за 1 хв	Обстеження за 2 хв	Обстеження за 3хв	Сумарний показник за 3 хв
Контроль	0,8±0,3	0,3±0,2	1,0±0,6	2,2±0,7
Фенотропіл 100 мг/кг	0,5±0,3 *	1,5±0,4*	1,3±0,7	3,3±0,9 *
Фенотропіл 200 мг/кг	0,2±0,2 *	0,8±0,5 *	0,5±0,5*	1,5±0,9 *
Фенотропіл 300 мг/кг	0,3±0,2 *	1,5±0,8*	1,0±0,8	2,8±1,4 *
Оланзапін 1 мг/кг	0,7±0,2	0,5±0,2	1,0±0,3	2,2±0,4

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 5.3

Вплив Фенотропілу на число умивань під час тесту відкрите поле у мишей

Речовина	Обстеження за 1 хв	Обстеження за 2 хв	Обстеження за 3хв	Сумарний показник за 3 хв
Контроль	0,2±0,2	0,2±0,2	0±0	0,4±0,2
Фенотропіл 100 мг/кг	0,2±0,2	0,1±0,2	0±0	0,3±0,2
Фенотропіл 200 мг/кг	0±0 *	0±0 *	0±0	0±0 *
Фенотропіл 300 мг/кг	0,2±0,2	0±0 *	0±0	0,2±0,2 *
Оланзапін 1 мг/кг	0,5±0,2 *	0,5±0,2 *	0,2±0,2 *	1,2±0,4 *

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 5.4

Вплив Фенотропілу на число виходів в центр під час тесту відкрите поле у мишей

Речовина	Вихід за 1 хв	Вихід за 2 хв	Вихід за 3 хв	Сумарний показник за 3 хв
Контроль	0,3±0,3	0,5±0,3	1±0,6	1,8±0,4
Фенотропіл 100 мг/кг	0,7±0,5	2,2±0,8	1±0,5	3,9±0,6*
Фенотропіл 200 мг/кг	0,3±0,2	2,7±0,4*	1,7±0,4	4,7±0,7*
Фенотропіл 300 мг/кг	1,2±0,4	1,3±0,5	1,7±0,5	4,2±0,8*
Оланзапін 1 мг/кг	0±0	0,5±0,2	0,2±0,2	0,7±0,3*

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 6

Вплив психотропних засобів на компоненти викликаного транскалозального потенціалу

Препарат	Доза, мг/кг	P ₁	N ₁	P ₁ +N ₁	P ₂
Фізіологічний розчин	-	0	0	0	0
Пірацетам	300-500	+++	++	++	+
Піритинол	50-150	+	+	+	+
*Фенотропіл - Сполука 1 і Сполука 3	25-300	±	±	±	±
Фенотропіл - Сполука 2	25-300	±	±	±	±

+ + + - збільшення амплітуди більш 50 %; + + - збільшення амплітуди від 30 до 50 %; + - збільшення амплітуди менше 50 %; □ - зменшення амплітуди більш 10 %; ± - двохфазність ефекту, менше 50 %, але не нижче 20 %; ± - двохфазність ефекту, нижче 20 %, але не нижче 10 %; 0 - відсутність ефекту.

* - відмінностей в Сполуках 1 і 3 не виявлено

Таблиця 6.1

Цереброваскулярний вплив Фенотропілу (100 мг/кг) при одноразовому внутрішньовенному введенні наркотизованим кішкам в % порівняно з фоном (n=6)

Препарат	САД (1-2 хв)	ОМК (1-2 хв)	ВГР (1-4 хв)	САД (на 4 хв)	ОМК (на 4 хв)	ВГР (на 5 хв)
Фенотропіл	- 24,0±6,4	+26,0±6,0	-	+14±4,0	-	- 46,0±6,4

Таблиця 6.2

Вплив Фенотропілу (100 мг/кг) на неврологічний дефіцит у щурів при геморагічному інсульті (за шкалою McGrow)

Неврологічні симптоми	Кількість тварин з різною неврологічною симптоматикою у%		
	Через 1 добу після операції		
	Групи тварин		
	Помилково оперовані	Інсультні	Фенотропіл
Млявість, сповільненість рухів	40	100	30
Слабкість кінцівок	30	90	30*
Манежні рухи	0	40	0*
Парез 1-4 кінцівок	0	30	20*
Параліч 1-4 кінцівок	0	30	0*
Летальність	20	30	0*

* - достовірність відмінностей від інсультних щурів при $p \leq 0,05$ (χ^2)

Таблиця 6.3

Вплив Фенотропілу на неврологічний дефіцит у щурів при ішемічному інсульті (за шкалою McGrow)

Групи	Перша доба				Друга доба				Третя доба			
	Млявість, сповільненість функцій	Тре-мор	Односторонній полуптоз	Манежні рухи	Млявість, сповільненість функцій	Тре-мор	Односторонній полуптоз	Манежні рухи	Млявість, сповільненість функцій	Тре-мор	Односторонній полуптоз	Манежні рухи
Помилково оперовані	6	4	3	0	2	2	4	0	0	0	0	0
Плацебо + ОСМА	10	6	8	5	7	3	5	3	5	0	3	1

Продовження таблиці 6.3

Вплив Фенотропілу на неврологічний дефіцит у щурів при ішемічному інсульті
(за шкалою McGrow)

	Перша доба				Друга доба				Третя доба			
Фенотропіл 100 + ОСМА	2*	2*	4	0*	1 *	0*	5	0*	1 *	0	3	0
Фенотропіл 200 + ОСМА	3*	3*	4	0*	2 *	0*	4	0*	0 *	0	3	0
Фенотропіл 300 + ОСМА	2*	2*	4	0*	1 *	0*	5	0*	0 *	0	3	0
ОСМА + Фенотропіл 100	4*	2*	4	0*	3 *	0*	5	0*	2 *	0	3	0
ОСМА + Фенотропіл 200	4*	2*	3	0*	3 *	0*	4	0*	1 *	0	3	0
ОСМА + Фенотропіл 300	4*	3*	3	0*	2 *	0*	5	0*	1 *	0	3	0

* - достовірність відмінностей від інсультних щурів з плацебо, # - цифри відображають кількість тварин (з 10) по кожній групі, у яких спостерігалися перераховані ознаки

Таблиця 7

Вплив Фенотропілу на ретроградну амнезію
у щурів, викликану електрошоком і скополаміном

Група	Латентний час першого заходу в камеру при тестуванні цілостності УРПУ в сек. через 24 години
натрія хлорид	93,8
натрія хлорид + ЕСШ	7,4
Фенотропіл 25 мг/кг + ЕСШ	65,6*
натрія хлорид	110,2
натрія хлорид + ЕСШ	5,9
Фенотропіл 50 мг/кг + ЕСШ	74,4*
натрія хлорид	110,2
натрія хлорид + ЕСШ	9,6
Фенотропіл 100 мг/кг + ЕСШ	112,5*
Натрія хлорид	121,9
скополамін 1 мг/кг	49,9
Фенотропіл 25 мг/кг + скополамін	78,8*
Фенотропіл 50 мг/кг + скополамін	96,0*
Фенотропіл 100 мг/кг + скополамін	125,3*

- $p \leq 0,05$ порівняно з групами досвідченого контролю.

Таблиця 7.1

Антиамнестичний ефект Фенотропілу в тесті скополамінової амнезії УРПУ
у щурів 30-35 денного віку

Групи	Навчання	Через 24 г.	
	ЛП ₁	ЛП ₂	ΔЛП
Дистильована вода	8,3±2,1	105,1±25,1	96,8±18,2
Скополамін 1,35 мг/кг	8,4±1,9	14,4±2,7*	6,0±0,9*
Фенотропіл 100 мг/кг + скополамін	7,2±2,8	25,2±3,8**	18,0±2,9 **

Продовження таблиці 7.1

Антиамнестичний ефект Фенотропілу в тесті скополамінової амнезії УРПУ
у щурів 30-35 денного віку

Групи	Навчання	Через 24 г.	
	ЛП ₁	ЛП ₂	ΔЛП
Фенотропіл 200 мг/кг + скополамін	11,0±3,0	45,2±7,3**	34,2±9,0**
Фенотропіл 300 мг/кг + скополамін	8,0±3,0	82,4±4,3 **	74,4±3,7 **

* - $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю.

** - $p < 0,05$ у порівнянні з групою скополамін

Таблиця 7.2

Вплив Фенотропілу на здатність до навчання статевонезрілих щурів-недоучок
(30-35 денного віку) під час тесту УРПУ

Групи / мг/кг	Навчання	Через 24 г	
	ЛП ₁	ЛП ₂	ΔЛП
Контроль – дист. вода	10,3±1,1	15,1±2,3	4,8±1,7
Фенотропіл 50 мг/кг	7,2±2,1 *	18,4±4,6 *	11,2±3,4 *
Фенотропіл 100 мг/кг	7,2±2,1 *	36, 2±4,6*	29,0±3,4*
Фенотропіл 300 мг/кг	6,8±1,2	45,0±7,5 *	38,2±4,4 *

* - достовірно в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$

Таблиця 7.3

Вплив Фенотропілу на скополамінову амнезію УРПУ у статевозрілих щурів самців як
профілактичний і лікувальний засіб при депривації навчання скополаміном

Препарат	Доза (мг/кг)	Кількість тварин	Лп до навчання	Лп відтворення навчання	Час, прове- дений в темній камері	Кількість тварин, які не зайшли в темну камеру
Контроль інтактний	Дист. вода	20	15,9±2,5	-	-	-
Контроль навчання без амнезії	Дист. вода	20	15,6±2,1	127,3±16,9	11,8±4,2	18/20 90 %
Контроль амнезією Скополамін	1,0	20	17,2±2,7	48,2±6,2 #	118,5±11,6	6/20 30 % #
Фенотропіл до навчання + Скополамін	100,0	20	17,0±2,9	94,1±8,7 *	49,9±6,9	16/20 80 % *
Фенотропіл на фоні навчання і Скополаміну	100,0	20	18,4±3,3	91,1±10,1 *	63,4±12,5	14/20 70 % *

- достовірно по відношенню до контролю без амнезії, $p < 0,05$.

* - достовірно по відношенню до контролю з амнезією, $p < 0,05$

Таблиця 7.4

Вплив Фенотропілу (100 мг/кг) на рецепторне зв'язування у статевозрілих щурів при одноразовому введенні

Рецептор	Контроль УРПУ (фіз. розчин)		Скополамінова амнезія		Фенотропіл, 100 мг/кг на фоні скополамінової амнезії	
	Kd, нМ	Bmax, фмоль/мг	Kd, нМ	Bmax, фмоль/мг	Kd, нМ (%)	Bmax, фмоль/мг (%)
D1 стріатум	2,8±0,3	285,5±10,2	3,1±0,4	228,7±9,7 [#]	+ 21 [#] // + 9,7 [*]	- 7,3 [#] // + 16 [*]
D2 стріатум	9,6±2,9	287,8±34,8	9,1±2,2	284,9±27,6	+3,1 [#] // + 8,8 [*]	+ 28 [#] // + 29 [*]
D3 стріатум	21,7±6,2	34,9±4,9	39,1±6,5	56,5±6,6 [#]	+129,5 [#] // + 27,4 [*]	+ 101 [#] // + 24 [*]
5-HT2 фронтальна кора	3,1±0,8	44,0±3,6	3,6±0,7	52,0±3,1 [#]	+19,4 [#] // +3,0 [*]	+31 [#] // + 11 [*]
NMDA гіпокамп	15,2±3,1	2362±271	16,5±3,9	4565±617 [#]	+18,4 [#] // +9,0 [*]	+ 69 [#] // - 12 [*]
nACh кора	43±14	262±68	52±19	512±134 [#]	+39,5 [#] // +14,4 [*]	+ 6 [#] // - 46 [*]
БДЗ кора	5,86±0,6	2,52±0,09	5,16±0,67	2,09±0,09 [#]	-3,8 [#] // + 9,3 [*]	+ 4 [#] // + 25 [*]

- достовірно по відношенню до контролю з фізіологічним розчином, p < 0.01

* - достовірно по відношенню до групи Скополаміну при амнезії УРПУ (p < 0.05, F-критерій Фішера)

Таблиця 7.5

Вплив Фенотропілу (100 мг/кг) на характеристики рецепторного зв'язування ex vivo при субхронічному введенні статевозрілим щурам, (m±SE)

Рецептор	Контроль (фіз. розчин)		Фенотропіл, 100 мг/кг/день	
	Kd, нМ	Bmax, фмоль/мг	Kd, нМ	Bmax, фмоль/мг (відсоток по відношенню до контролю)
D1	1,14±0,26	778,8±45,3	1,42±0,28	- 20 % [*]
D2	6,87±1,00	761,5±44,0	10,82±2,73	+ 24 % [*]
D3	14,70±3,44	32,1±4,2	17,84±2,71	+ 30 % [*]
5-HT2	5,65±0,94	176,6±11,0	5,55±0,75	- 18 % [*]
NMDA	82,7±15,0	3350±300	112,0±18,4	+ 67 % [*]
nACh	131,4±31,8	103,3±14,5	138,3±47,9	+ 58 % [*]
БДЗ	5,86±0,58	2,52±0,09	6,74±0,0	+ 29 %

- статистично значущі відмінності від контролю, p < 0.01

* - статистично значимий антагоністичний ефект Фенотропілу проти скополаміну (p < 0.05, F-критерій Фішера)

Таблиця 8

Вплив Фенотропілу на стимуляцію орієнтовно-рухової активності мишей,
викликаній Фенаміном

Речовина	Доза (мг/кг)	Число вставань за 3 хв.	Число імпульсів за 3 хв.
Контроль		7,5±1,4	24,8±4,3
Фенамін	3,0	14,2±1,8*	84,3±7,9*
Фенамін + Фенотропіл	50,0	15,9±2,0*	126,0±12,4**
Фенамін + Фенотропіл	100,0	24,2±4,8**	129,2±14,2**
Фенамін + Фенотропіл	300,0	12,1±4,6**	48,1±9,4 **

* - достовірність відмінностей по відношенню до групи контролю, $p < 0,05$.

** - достовірність відмінностей по відношенню до групи Фенаміну, $p < 0,05$

Таблиця 8.1

Оцінка впливу Фенотропілу на тривалість плавання мишей у воді 2 °С
при одноразовому введенні

Групи	Препарат (мг/кг)	Тривалість плавання (хв)
Контроль	Дистил. вода	1,23±0,1
Фенотропіл	25	2,10±0,17* (+70,7 %)
Фенотропіл	50	2,30±0,22 * (+85 %)
Фенамін	2,5	1,60±0,2 * (+30 %)

* - достовірність відмінностей з досліджуваним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 8.1.1

Оцінка впливу Фенотропілу на тривалість плавання мишей у воді 25 °С
при одноразовому введенні

Групи	Препарат (мг/кг)	Тривалість плавання (хв)
Контроль	дистил. вода	119,90±10,90
Фенотропіл	25	161,90±15,00* (+35 %)
Фенотропіл	50	209,83±14,85* (+75 %)
Фенамін	2,5	160,70±11,75* (+34 %)

* - достовірність відмінностей з досліджуваним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 8.1.2

Оцінка впливу Фенотропілу на тривалість плавання мишей у воді при 4-х тижневому введенні

Групи і температура води	Препарат (мг/кг)	Тривалість плавання (хв) на 28 день
Контроль – 2 °С	дист. вода	1,12±0,07
Фенотропіл – 2 °С	50	2,34±0,15* (+109 %)
Контроль – 25 °С	дист. вода	106,70±7,13
Фенотропіл – 25 °С	50	222,03±10,95* (+108 %)

* - достовірність відмінностей з досліджуваним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 8.2

Вплив Фенотропілу на поведінку мишей в умовах конфліктної ситуації (транквілізуючий ефект)

Речовина (n=10)	Доза (мг/кг)	Час між першим і другим взяттям води (сек)	Кількість взятих води за 3 хв
Фіз.р-н (контроль)	-	12,4±4,4	28,5±9,3
Фенотропіл	300	31,1±3,4 *	7,3±3,9 *

* - достовірність відмінностей по відношенню до групи контролю р <0,05

Таблиця 8.3

Вираженість протисудомного ефекту Фенотропілу при судомах, викликаних максимальним електрошоком і фармакологічними судорожними агентами у мишей

Судомний агент (n=10)	Доза, мг/кг	Летальність, %
Бікукулін	3,0	70
Бікукулін + Фенотропіл	3,0	0*
	100,0	
	300,0	
Коразол	110,0	60
Коразол + Фенотропіл	110,0	45*
	100,0	
	300,0	
	600,0	
Тіосемікарбазид	18,0	90
Тіосемікарбазид + Фенотропіл	18,0	60*
	100,0	
	300,0	
	600,0	
МЕШ	-	100
МЕШ + Фенотропіл	100,0	20*
	300,0	
	400,0	
Пікротоксін	3,0	50
Пікротоксін + Фенотропіл	300,0	0*

* - достовірність до досліджуваного контролю в групах, р <0,05

Таблиця 8.4

Антигіпоксична дія Фенотропілу на гіпоксичну гіпоксію, викликану зниженням атмосферного тиску в порівнянні з Фепіроном і Пірацетамом у статевозрілих мишей

Препарат (n=10)	Доза (мг/кг)	Тривалість життя (хв)
Контроль (дист. вода)	-	2,3±0,2
Фепірон	25	2,3±0,2
	50	2,7±0,2
	100	3,4±0,2 *
Пірацетам	600	1,5±0,6 #
	900	4,0±0,6 *
	2000	4,2±0,4 *

Продовження таблиці 8.4

Антигіпоксична дія Фенотропілу на гіпоксичну гіпоксію, викликану зниженням атмосферного тиску в порівнянні з Фепіроном і Пірацетамом у статевозрілих мишей

Препарат (n=10)	Доза (мг/кг)	Тривалість життя (хв)
Фенотропіл	50	3,8±0,5 *
	100	5,7±1,2 *
	300	15,9±0,4 *

* - достовірність відмінностей по відношенню до групи контролю, $p < 0,05$.

- негативний вплив, достовірність відмінностей до групи контролю, $p < 0,05$

Таблиця 8.5

Вплив Фенотропілу на больову чутливість мишей за методом "гарячої пластини"

Речовина (n=10)	Доза (мг/кг)	Латентний період в хв.		
		30 хв	60 хв	120 хв
Фіз. р-н (контроль)		10,5±0,9	10,8±0,6	11,1±0,8
Фенотропіл	50,0	12,0±1,1*	11,7±0,7 *	12,3±0,8 *
	100,0	11,8±0,7	13,5±1,4 *	14,6±1,4 *
	300,0	18,0±1,0*	18,2±0,8*	22,2±1,0*

* - достовірність по відношенню до контрольної групи, $p < 0,05$

Таблиця 9

Вплив Фенотропілу на тривалість життя 7-ми денних щурят на моделі гіпобаричної гіпоксії при "підйомі" на 11 000 м (доза 50 і 100 мг/кг) і на 12 000 м (доза 300 мг/кг)

Речовина	Доза, мг/кг	Тривалість життя тварин в хв
Контроль	дист. вода	6,0±0,7
Фенотропіл	50	6,9±0,7*
Контроль	дист. вода	4,9±0,4
Фенотропіл	100	6,9±0,7*
Контроль	дист. вода	5,9±0,7
Фенотропіл	300	7,3±0,7*

* - достовірність відмінностей між контролем та досвідом при $p < 0,05$ (t-test)

Таблиця 9.1

Вплив Фенотропілу на тривалість життя 7-ми денних щурят на моделі гіпоксії з гіперкапнією в гермооб'ємі

Речовина	Доза, мг/кг	Тривалість життя тварин в хв
Контроль	фіз. р-н	75,6±11,9
Фенотропіл	50	83,3±7,9
Контроль	фіз. р-н	110,2±5,3
Фенотропіл	100	tt 123,2±2,9*

* - достовірність відмінностей між контролем та досвідом при $p \leq 0,05$ (t-test)

Таблиця 10

Вивчення антидепресивної дії Фенотропілу на тривалість іммобілізації щурят в умовах вимушеного плавання за Porsolt

Група (мг/кг)	Тривалість іммобілізації (сек)	%
Контроль	426,85±32,13	100,0
Фенотропіл 100	86,35±51,97 *	- 79,77 *
Фенотропіл 200	118,72±80,04 *	- 72,19 *

* - розходження з контрольними групами, достовірно при $P < 0,05$

Таблиця 10.1

Антидепресивна активність Фенотропілу за методикою вимушеного плавання щурят з вільно обертаючими колесами за Nomura

Група (мг/кг)	Число обертів	%
Контроль	110,3±22,67	100,0
Фенотропіл 100	175,4±22,98 *	+ 59,0 *
Фенотропіл 200	143,4±33,14 *	+ 30,0 *

* - розходження з контролем, достовірно при $p < 0,05$

Таблиця 10.2

Оцінка антидепресивної активності Фенотропілу в тесті вимушеного плавання статевозрілих щурів в посудині з колесами по Nomura

Групи	Препарат (мг/кг)	Число обертів коліс за 10 хв
Контроль	Дистил. вода	100
Фенотропіл	10	+ 15,4 *
Фенотропіл	25	+ 67 *
Фенотропіл	50	+ 104,2 *
Фенотропіл	100	+ 142,4 *

* - достовірність відмінностей з дослідним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 11

Вплив 45 денного курсу Фенотропілу (100 мг/кг) на алкогольну залежність щурів (А), викликану 4-х місячною алкоголізацією, в дні вільного вибору алкоголю і води

Групи	Алкоголь (мл/доба)	Вода (мл/доба)
А - контроль на 45-ту добу	26,6±7,6	19,6±3,6
Фенотропіл на 45 день введення	10,5±4,2 *	24,0±5,9 *
Контроль післядії Фенотропілу		
1-й день	3,3±1,1	26,7±3,9
2-й день	0,0 **	20,2±3,3
3-й день	0,0 **	21,2±3,5

* - достовірно по відношенню до третьої доби контролю, $p < 0,05$.

** - достовірно по відношенню до контролю відповідної доби, $p < 0,05$

Таблиця 11.1

Вплив Фенотропілу на споживання алкоголю у абстинентів щурів алкоголіків (А),
7-ми місячна алкоголізація і дві доби абстиненції при вільному виборі алкоголю і води,
починаючи з третьої доби

Групи	Алкоголь (мл/доба)
А – контроль абстиненція 3 доба	11,6±2,1
4 доба	*9,2±2,1 (-20,4 %) *
14 доба	32,8±5,3 (+ 183,0 %)
А - Фенотропілу 200 мг/кг 3 доба	4,8±0,8 (-58,6 %) *
4 доба	2,4±0,7 (-74,0 %) **
14 доба	0,0 **

* - достовірно по відношенню до третьої доби контролю, $p < 0,05$.

** - достовірно по відношенню до контролю відповідної доби, $p < 0,05$

Таблиця 12

Протизапальна активність Фенотропілу (100 мг/кг) при інтрагастральному
введенні та зовнішньому застосуванні

Групи тварин	Ефект (%)
Вода + карагенін	100
Фенотропіл + карагенін	-
Вазелін + формалін	100
Фенотропіл (за 2 години) + формалін	-79,9 %
Фенотропіл (за 1 годину) + формалін	-

* - достовірність відмінностей між контролем та дослідом при $p \leq 0,05$ (t-test)

Таблиця 12.1

Вплив Фенотропілу на ріст колоній мікобактерій (МБТ)

Концентрація Фенотропілу (мкг/мл)	Середня кількість колоній МБТ	Концентрація Фенотропілу (мкг/мл)	Середня кількість колоній МБТ
0,031	суцільний ріст	1,0	67
0,063	суцільний ріст	1,25	74
0,125	107	2,0	79
0,250	97	5,0	90
0,310	83	10,0	123
0,500	70	50,0	суцільний ріст
0,630	65	100	суцільний ріст

Контроль без препарату - суцільний ріст колоній МБТ

Таблиця 13

Оптична щільність плазми крові та вміст МДА у щурів ліній Вістар, Серпень і безпородних

Групи тварин	Оптична щільність зразків (нм/хв)	Вміст МДА (мкмоль/л)
Контроль - Вістар	0,0066074±0,0004045 *	0,68±0,0410 *
Контроль - Серпень	0,0038220±0,0005050 *	0,39±0,0516 *
Контроль - беспородні	0,0052150±0,00045475	0,54±0,0467

* - достовірно по відношенню до контролю, $p < 0,01$

Таблиця 13.1

Вплив одноразового введення Фенотропілу на вміст МДА у щурів лінії Вістар при одноразовому Ns-впливі.

Групи щурів Вістар	Оптична щільність зразків (%)	Вміст МДА (%)
Контроль - фіз. розчин	100,0	100,0
Ns + фіз. розчин	- 12,2 *	- 11,8 *
Фенотропіл 200 мг/кг	+ 66,5 *	+ 66,2 *
Ns + Фенотропіл 200 мг/кг	- 6,0 *	- 6,0 *

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,01$

Таблиця 13.2

Вплив одноразового введення Фенотропілу на вміст МДА у щурів лінії Серпень при одноразовому Ns-впливі

Групи щурів Серпень	Оптична щільність зразків (%)	Вміст МДА (%)
Контроль - фіз. розчин	100,0	100,0
Ns + фіз. розчин	+ 186,2 *	+ 187,0 *
Фенотропіл 200 мг/кг	+ 188,4 *	+ 190,0 *
Ns + Фенотропіл 200 мг/кг	+ 220,3 *	+ 223,0 *

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,01$.

Таблиця 13.3

Вплив Фенотропілу (200 мг/кг) за показником МДА в плазмі крові щурів в умовах норми і дистресу (3-й кратний вплив)

Групи	МДА (km)	(km %)
Безпородні - контроль	1,0	100
Вістар - контроль	1,26 *	+ 26 % *
Серпень - контроль	0,72 *	- 28 % *
Безпородні - Ns	1,6	100
Вістар - Ns	1,1*	- 31,3 % *
Серпень - Ns	2,1 *	+31,3 % *
Безпородні – Фенотропіл	2,1	100
Вістар – Фенотропіл	2,1	0
Серпень – Фенотропіл	2,1	0
Безпородні – Ns + Фенотропіл	1,8	100
Вістар – Ns + Фенотропіл	1,2 *	- 33,3 % *
Серпень – Ns + Фенотропіл	2,3 *	+ 27,8 % *

* - достовірність відмінностей з групами безпородних щурів при $p \leq 0,01$

Таблиця 13.4

Вплив Фенотропілу (200 мг/кг) за показником МДА в плазмі крові щурів в умовах дистресу (сім діб)

Групи	МДА (km)	(km %)
Безпородні - контроль	1,0	100
Вістар - контроль	1,26 *	+ 26 *
Серпень - контроль	0,72 *	- 28 *

Продовження таблиці 13.4

Вплив Фенотропілу (200 мг/кг) за показником МДА в плазмі крові щурів
в умовах дестресу (сім діб)

Групи	МДА (km)	(km %)
Безпородні – Ds – фіз.розчин	3,7	+ 270 **
Вістар – Ds – фіз.розчин	3,2	+ 193,7 **
Серпень – Ds – фіз.розчин	0,5	- 30,5 **
Безпородні – Ds + Фенотропіл	1,0	- 73,0 ***
Вістар – Ds + Фенотропіл	1,1 *	- 65,6 ***
Серпень – Ds + Фенотропіл	0,8 *	+ 60,0 ***

* - достовірність відмінностей з групою безпородних щурів при $p \leq 0,01$.

** - достовірність відмінностей з лінійним контролем при $p \leq 0,01$.

*** - достовірність відмінностей по відношенню лінійної групи до дослідженого контролю (фізіологічний розчин) при $P \leq 0,05$.

Таблиця 13.5

Вплив Фенотропілу на електроліти сироватки крові щурів
при 4-х тижневому введенні (мекв/л)

Група	K	Ca	Na
Контроль - дист. вода	3,41±0,17	4,28±0,07	123,4±2,67
Фенотропіл 50 мг/кг	3,15±0,15	4,21±0,23	127,3±2,71
Фенотропіл 300 мг/кг	3,44±0,20	4,69±0,24	125,7±3,43

* - достовірність відмінностей з групою безпородних щурів при $p \leq 0,05$

Таблиця 13.6

Вплив Фенотропілу (200 мг/кг) на експресію HSP32 по km в безпородних щурів
при одноразовому впливі.

Групи	Кора HSP32 (km)	Гіпокамп HSP32 (km)	Гіпоталамус HSP32 (km)	Сумарний показник (%)
Контроль - фіз.розчин	1,0	0,7	0,6	100
Контроль - Фенотропіл	1,5 *	0,5 *	1,2 *	+ 38,5 *
Ns – фіз.розчин	1,7 *	0,6	0,9 *	+ 38,5 *
Ns – Фенотропіл	1,9 *	1,0 *	1,4 *	+ 86,1 *

* - достовірність відмінностей з групою фізіологічного розчину при $p \leq 0,05$

Таблиця 13.7

Вплив Фенотропілу (200 мг/кг) на експресію HSP32 по km у щурів
лінії Вістар при одноразовому впливі

Групи	Кора HSP32 (km)	Гіпокамп HSP32 (km)	Гіпоталамус HSP32 (km)	Сумарний показник (%)
Контроль – безпородні	1,0	0,7	0,6	100
Контроль - Вістар	0,9	0,3 *	0,7 *	- 17,7 *
Контроль - Фенотропіл	1,7 *	0,4 *	1,8 *	+ 68,8 *
Ns – фіз. розчин	1,1	0,2 *	0,8 *	- 9,1
Ns - Фенотропіл	1,9 *	0,6	1,7 *	+81,8 *

* - достовірність відмінностей з групою фізіологічного розчину при $p \leq 0,05$

Таблиця 13.8

Вплив Фенотропілу (200 мг/кг) на експресію HSP32 по km в групах щурів лінії Серпень при одноразовому впливі

Групи	Кора HSP32 (km)	Гіпокамп HSP32 (km)	Гіпоталамус HSP32 (km)	Сумарний показник (%)
Контроль – безпородні	1,0	0,7	0,6	100
Контроль - Вістар	1,1	1,1 *	0,5	+ 16,9 *
Контроль - Фенотропіл	1,4 *	0,7	0,6 *	+ 16,9 *
Ns – фіз. розчин	2,4 *	1,1 *	1,0 *	+ 94,8 *
Ns - Фенотропіл	2,0 *	1,5 *	1,1 *	+ 98,7 *

* - достовірність відмінностей з групою фізіологічного розчину при $p \leq 0,05$

Таблиця 14

Розподіл Фенотропілу по внутрішнім органам щурів

Час після введення, г	Вміст Фенотропілу в мкг/г органу			
	мозок	серце	печінка	нирки
0,25	1,6±0,2	3,7±0,6	25,6±2,4	33,2±3,4
0,50	2,0±0,3	7,9±0,9	30,1±4,3	37,5±4,0
1,00	6,4±0,8	10,1±1,0	75,8±8,2	55,7±5,8
1,50	4,0±0,6	14,3±1,3	67,7±7,1	50,4±6,0
2,00	1,2±0,3	12,6±1,2	59,6±5,4	37,2±4,1
4,00	0,4±0,2	8,4±1,0	30,2±3,4	28,0±3,2
6,00	-	4,4±0,8	17,7±2,1	16,0±2,1
8,00	-	-	11,4±1,6	10,1±1,3

* - достовірність відмінностей з групою фізіологічного розчину при $p \leq 0,05$

Таблиця 14.1

Вплив Фенотропілу на HSP70 в міокарді щурів лінії Вістар в умовах Ns-стану при одноразовому впливі

Групи (мг/кг)	HSP 70 нг/мкг загального білка
Контроль без дослідів	0,11±0,007
Ns – контроль (дист. вода)	0,29 ±,018 *
Фенотропіл 25	0,18±0,011 *
50	0,20±0,014 *
100	0,19±0,008 *
300	0,41±0,016 *
Ns + Фенотропіл 25	0,40±0,02 **
50	0,41±0,03 **
100	0,47±0,02 **
300	0,55±0,03 **

* - достовірно при $p \leq 0,001$ по відношенню до групи контроль без дослідів,

** - достовірно при $p \leq 0,001$ по відношенню до групи контролю Sn-стану

Таблиця 15

Оцінка модуляторно - адаптогенного ефекту Фенотропілу і його енантіомерів в Ds-умовах

Групи	С/Т	С/Н	Т/Н
Контроль без досліду	1,1±0,1	9,9±1,6	7,7±1,1
Ds - фіз. розчин	6,2±0,3	7,3±0,1	2,5±1,3
Ds - Седуксен 2 мг/кг	3,6±0,1*	7,6±0,2	2,2±1,4
Ds - Пірацетам 200 мг/кг	7,4±0,7*	12,1±1,5*	1,6±0,2*
Ds - Пірацетам 400 мг/кг	7,2±0,4*	10,8±1,3*	1,5±0,1*
Ds - Пірацетам 600 мг/кг	4,0±0,1*	10,2±0,1*	2,6±0,1
Ds - Фенібут 100 мг/кг	4,7±0,1*	8,0±0,1	1,7±0,1*
Ds - Фенібут 50 мг/кг	7,6±0,2*	10,2±0,3*	1,3±0,6*
Ds - Фенібут (-) 50 мг/кг	4,8±0,3*	12,0±0,3*	2,5±0,3
Ds - Фенібут (+) 50 мг/кг	4,8±0,1*	13,0±0,1*	2,7±0,1
Ds - Фепірон 200 мг/кг	9,5±0,9*	9,4±0,4*	1,0±0,1*
Ds - Фепірон 100 мг/кг	5,4±0,3*	9,0±0,3*	1,6±0,3*
Ds - Фепірон 50 мг/кг	5,4±0,3*	11,3±0,3*	2,1±0,2
Ds - Фепірон (-) 200 мг/кг	4,9±0,7*	9,0±0,5*	1,9±0,3
Ds - Фепірон (+) 200 мг/кг	5,4±0,1*	11,3±0,4*	2,1±0,6
Ds - Фенотропіл 100 мг/кг	1,2±0,2*	8,8±1,2*	5,5±1,1*
Ds - Фенотропіл 50 мг/кг	1,6±0,1*	8,2±1,2*	6,6±1,1*
Ds - Фенотропіл 25 мг/кг	2,2±0,1*	7,6±1,2	5,5±1,1*
Ds – Фенотропіл (-) 25г/кг	2,7±0,1*	8,1±1,5*	4,3±0,3*
Ds-Фенотропіл (+)25мг/кг	3,2±0,3 *	7,3±0,4	4,4±0,4*

* - достовірність відмінностей по відношенню до досліджуваного контролю при $p < 0,05$ (С - селезінка, Т - тимус, Н - наднирники мг/100 гр початкової маси тіла в міжсистемних співвідношенні)

Таблиця 15.1

Оцінка протиульцерогенної активності
Фенотропілу

Групи тварин	Кількісний показник в %
Контроль - 5,0 % розчин глюкози	100
Фенотропіл 25 мг/кг + 5,0 % розчин глюкози	- 42 *
Фенотропіл 50 мг/кг + 5,0 % розчин глюкози	- 63 *
Фенотропіл 100 мг + 5,0 % розчин глюкози	- 80 *

* - достовірність відмінностей з контролем без досліду при $p \leq 0,05$

Таблиця 16

Вплив ахіральних і рацемічних піролідонів на рецепторні та психоемоційні реакції мишей, викликані електроболевим роздратуванням на електричному майданчику

Групи	Пв (%)	Пп (%)	Па (%)
Контроль - фіз.розчин	100,0	100,0	100,0
Фенотропіл: 25	+ 73,6 *	+ 40,0 *	+ 8,7
50	+ 65,3 *	+ 76,0 *	+ 4,0
100	+ 57,0 *	+ 82,0 *	+ 7,6
Контроль - фіз.розчин	100,0	100,0	100,0
Фепірон: 25	0,0	- 5,7	+ 48,0 *
50	+ 5,0	+ 11,4 *	+ 84,0 *
100	+12,5 *	+ 2,8	+ 100,0 *
Контроль - фіз.розчин	100,0	100,0	100,0
Пірацетам: 100	- 43,6 *	- 23,5 *	- 11,3 *
200	- 48,1 *	- 47,0 *	- 15,7 *
400	- 20,0 *	+ 5,0	- 7,4

* - достовірність відмінностей по відношенню до контролю при $p \leq 0,05$

Таблиця 17

Вплив Фенотропілу на середню тривалість життя мишей

Групи тварин	Середня тривалість життя (кількість днів в %)
Контроль без досліджу	100
Контроль досліджений	- 2,84
Фенотропіл 50 мг/кг	+ 12 *
Фенотропіл 100мг/кг	+ 20,6 *
Фенотропіл 200 мг/кг	+ 9,3
Фенотропіл 300 мг/кг	+ 16,24 *

* - достовірність відмінностей з дослідним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 18

Вплив Фенотропілу на максимальну тривалість життя мишей

Групи тварин	Максимальна тривалість життя (кількість днів в %)
Контроль без досліджу	100
Контроль – дист. вода	- 3,57
Контроль 5,0 % розчин глюкози	- 2,59
Фенотропіл 25 мг/кг + 5,0 % розчин глюкози	+ 20,1 *
Фенотропіл 50 мг/кг + 5,0 % розчин глюкози	+ 15,0 *
Фенотропіл 100 мг + 5,0 % розчин глюкози	+ 20,8 *

* - достовірність відмінностей з контролем без досліджу, $p \leq 0,05$

Таблиця 18.1

Вплив Фенотропілу на спонтанні
пухлини у мишей

Групи тварин	Кількісний показник в %
Контроль без дослідів	100
Контроль (дист. вода)	101
Контроль (5,0 % розчин глюкози)	98,3
Фенотропіл 25 мг/кг + 5,0 % розчин глюкози	57,0*
Фенотропіл 50 мг/кг + 5,0 % розчин глюкози	74,5*
Фенотропіл 100 мг + 5,0 % розчин глюкози	42,2*

* - достовірність відмінностей з контролем без дослідів при $p \leq 0,05$

Таблиця 18.2

Вплив Фенотропілу на масу тіла щурів при
ожирінні

Групи тварин	Маса тіла (%)
Контроль - дист. вода	100
Фенотропіл 25 мг/кг	- 14,0
Фенотропіл 50 мг/кг	- 25,0 *
Фенотропіл 100 мг/кг	- 33,3 *
Фенотропіл 200 мг/кг	- 35,0 *
Фенотропіл 300 мг/кг	- 32,0 *

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 19

Вплив Фенотропілу на фертильність мишей

Групи тварин	Фертильність (% тварин в групі)
Контроль без дослідів	0
Дослідний контроль	10,0
Фенотропіл 100 мг/кг	80,0 *

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 20

Вплив терапії Фенотропілу на рівень цАМФ в плазмі крові людини при
первинній дисменореї в першу фазу циклу

Групи	Доза (мг)	Рівень цАМФ (нмоль/л)
Контроль	-	12,54±0,72
Фон - дисменорея	-	20, 97±0,93 *

Продовження таблиці 20

Вплив терапії Фенотропілу на рівень цАМФ в плазмі крові людини при первинній дисменореї в першу фазу циклу

Групи	Доза (мг)	Рівень цАМФ (нмоль/л)
Фенотропіл-дисменорея	50	14,35±0,87** (-32 %)
	100	12,77±1,24** (-39 %)

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$.

** - достовірність відмінностей з фоном при $p \leq 0,05$.

Таблиця 20.1

Вплив Фенотропілу на утримання цАМФ в плазмі крові мишей через одну годину після одноразового введення

Речовина (мг/кг)	Вміст цАМФ (пікомоль/50 мкл плазми)
Контроль - фіз. розчин	3,77±0,40
Фенотропіл 10	4,56±0,67* (+ 21 %) *
Фенотропіл 50	6,24±0,81* (+ 65,5 %) *
Фенотропіл 100	7,40±0,62* (+ 96,3 %) *

* - достовірність відмінностей з контролем при $p < 0,05$.

Таблиця 21

Вплив Фенотропілу на цитокіновий профіль через місяць курсового застосування при астеноневротичних розладах у людини через три місяці після лікування

	До лікування	Після лікування	Група нормоконтроля	Через 3 місяці після лікування
IL-1	1,71±0,04	1,65±0,03	1,64±0,04	1,63±0,04
IL-2 (Ч10)	1,92±0,06*	2,09±0,04**	2,20±0,03	2,21±0,04**
IL-3 (Ч10)	1,89±0,07*	2,13±0,05**	2,22±0,03	2,23±0,06**
IL-6	3,19±0,07*	3,55±0,15**	3,79±0,04	3,80±0,03**
α -TNF(Ч100)	9,68±0,52*	8,56±0,60**	7,94±0,43	7,92±0,54**
α -INF	4,66±0,23*	4,18±0,06**	4,00±0,02	4,11±0,05**

* - достовірність відмінностей з групою нормоконтролю, $p < 0,05$.

** - достовірність з фоновими дослідженнями до лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 22

Оцінка протикінетозних властивостей Фенотропілу

Групи	ЗВВ (хв)	ВВР (бали)	НП (хв)	km
Плацебо	4,27±0,7	7,2±1,1	300±60	0,44
Фенотропіл 25–300мг	7,70±0,6*	2,3±0,9 *	22,5±7,5	0,87 *

* - достовірність відмінностей з групою нормоконтролю, $p < 0,01$

Таблиця 23

Вплив Фенотропілу при зовнішньому застосуванні на стан пародонту, емалі та дентину зубів людини

Групи пацієнтів	Ефективність, виражена в балах за 4-х бальною шкалою
Контроль – дис. вода	0
Фенотропіл 1 %	2*
Фенотропіл 2 %	3*
Фенотропіл 3 %	3*

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 23.1

Вплив Фенотропілу при зовнішньому курсовому застосуванні на вміст МДА в слині людини

Групи пацієнтів	Вміст МДА (нмоль/л)
Контроль – дис. вода	0,043±0,0261
Фенотропіл 100 мг на 100 мл води	0,026±0,0415 *

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 24

Вплив водного розчину Фенотропілу при зовнішньому курсовому застосуванні на вікові зміни шкіри людини

Групи	Ефективність в %
Вихідний контроль	100,0
Фенотропіл 0,1 %	212,0*

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 24.1

Вплив Фенотропілу (крем) при зовнішньому курсовому застосуванні на вікові зміни шкіри людини

Групи	Ефективність в %
Вихідний контроль	100,0
Дослідний контроль – плацебо	80,0 *
Фенотропіл 50 мг на 100 г основи	140,0 *
Фенотропіл 100 мг на 100 г основи	180,0 *
Фенотропіл 200 мг на 100 г основи	187,0 *
Фенотропіл 300 мг на 100 г основи	200,0 *

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 24.2

Вплив Фенотропілу при зовнішньому курсовому застосуванні, приготованого на основі крему "Люкс", на вікові зміни шкіри людини

Групи	Ефективність в %
Вихідний контроль	100,0
Контроль "Люкс"	110,0
Фенотропіл 50 мг + "Люкс" 100 г	167,0 *
Фенотропіл 100 мг + "Люкс" 100 г	210,0 *
Фенотропіл 200 мг + "Люкс" 100 г	240,0 *
Фенотропіл 300 мг + "Люкс" 100 г	280,0 *

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 24.3

Вплив Фенотропілу при зовнішньому курсовому застосуванні, приготованого на основі крему "Геронтол", на вікові зміни шкіри людини

Групи	Ефективність в % по відношенню до вихідного контролю
Вихідний контроль	100,0
Контроль "Геронтол"	118,0 *
Фенотропіл 50 мг + "Геронтол" 100 г	132,0 *
Фенотропіл 100 мг + "Геронтол" 100 г	205,0 *
Фенотропіл 200 мг + "Геронтол" 100 г	251,0 *
Фенотропіл 300 мг + "Геронтол" 100 г	277,0 *

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 24.4

Вплив Фенотропілу в розведенні на 100 г основи при зовнішньому курсовому застосуванні на вікові зміни шкіри в порівнянні з кремом "Вечір"

Групи пацієнтів	Ефективність, виражена в %
Вихідний контроль	100
Контроль - "Вечір"	110
Фенотропіл 100 мг + "Вечір" 100 г	317*
Фенотропіл 200 мг + "Вечір" 100 г	280*
Фенотропіл 300 мг + "Вечір" 100 г	249*

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 24.5

Вплив Фенотропілу в розведенні ефективної дози на 100г основи при зовнішньому курсовому застосуванні на вікові зміни судин і суглобів

Групи пацієнтів	Ефективність, виражена в %
Вихідний контроль	100
Кремове основа	108
Фенотропіл 100 мг + кремове основа 100 г	211*
Фенотропіл 200 мг + кремове основа 100 г	219*
Фенотропіл 300 мг + кремове основа 100 г	174*

* - достовірність відмінностей з вихідним контролем при $p \leq 0,05$.

Таблиця 25

Вплив Фенотропілу на шкіру людини при різних типах себореї

Групи пацієнтів	Ефективність, виражена в балах за 4-х бальною шкалою
Вихідний контроль	0
ЖФС - зовнішньо Фенотропіл 0,1 % водний розчин	2*
СФС - зовнішньо Фенотропіл 0,1 % водний розчин	2*
СмФС - зовнішньо Фенотропіл 0,1 % водний розчин + Фенотропіл 100 мг внутрішньо	3*
СмФС - внутрішньо Фенотропіл 100 мг	1*

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$.

Таблиця 25.1

Вплив Фенотропілу на вугровий висип при гормональній перебудові

Групи пацієнтів	Ефективність, виражена в %
Вихідний контроль	100
ЖК - зовнішньо Фенотропіл 0,1 % водний розчин	- 79 *
СК - зовнішньо Фенотропіл 0,1 % водний розчин	- 84 *

* - достовірність відмінностей з контролем при $p \leq 0,05$

Таблиця 26

Вплив Фенотропілу на масу тіла дорослої людини

Групи випробуваних	Маса тіла (%)
Фон без препарату	100
Контроль - плацебо	+ 8,0
Фенотропіл 100 мг/доба	-12,0 *
Фенотропіл 200 мг/доба	-15,0 *
Фенотропіл 300 мг/доба	- 17,8 *

* - достовірність відмінностей з фоном при $p < 0,05$

Таблиця 26.1

Вплив Фенотропілу на добовий діурез дорослої людини

Групи випробуваних	Добовий об'єм сечі (мл/доба, %)
Фон без препарату	100
Контроль - плацебо	98
Фенотропіл 25 мг/сутк	130 *
Фенотропіл 50 мг/сутки	137 *
Фенотропіл 100 мг/сутки	137 *

* - достовірність відмінностей з плацебо контролем при $p < 0,05$.

Вплив Фенотропілу при нападах мігрені у людини при інтраназальному введенні

Групи випробуваних	Ефективність
Фенотропіл 0,5мг х 3 рази на добу	5/10 – 100 % ефективність
Фенотропіл 0,5мг х 3 рази на добу	3/10-30 % частковий ефект
Фенотропіл 0,5мг х 3 рази на добу	2/10 – 20 % відсутність ефекту

Джерела інформації:

1. Авторське свідоцтво SU № 797219, А61 К21/40 "N-карбамоілметил- 4-феніл-2-піролідон, що характеризується гіпотензивною активністю" з пріоритетом від 08.05.1979 (дата публікації 25.07.1995).
2. Патент RU № 2050851 С1 з пріоритетом від 28.08.1990.
3. Патент RU № 2232578 С1 з пріоритетом від 10.04.2003.
4. Патент RU № 2240783 С1С пріоритетом від 17.07.2003.
5. Патент RU № 2329804 С2 з пріоритетом від 28.03.2006.
6. Патент RU № 2391976 С2 з пріоритетом від 18.10.2007.
7. Патент RU № 2327458 С1 з пріоритетом від 19.02.2007.
8. Керівництво з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин під редакцією Хабриєва Р.У., Москва, Медицина, 2005.
9. Ахапкін В.І. Клінічне та експериментальне обґрунтування застосування нового ноотропного лікарського засобу фенотропіл в екстремальній медицині // 3б. Х Конференції з космічної біології та авіакосмічної медицини. Москва, 1994, с.362-363.
10. Ахапкін В.І. Фармакологічна корекція функціонального стану в екстремальних умовах діяльності людини // Тези доповідей XI Конференції з космічної біології та авіакосмічної медицини, том I. Москва, Росія, 1998, с.63-64.
11. Ахапкін В.І., Гончаров І.Б. Деякі підсумки та перспективи фармакологічного забезпечення пілотованих космічних польотів // Тези доповідей XI Конференції з космічної біології та авіакосмічної медицини, том I, Москва, Росія, 1998, с.64-66.
12. Ахапкін В.І., Португалов С.Н. Результати клінічних досліджень впливу нового ноотропного препарату Фенотропіл на фізичну працездатність // 3б. матеріалів XII конференції з космічної біології та авіакосмічної медицини. Москва, Росія, 2002, с. 35.
13. Ахапкін В.І., Берлянд А.С. Фармакокінетичні дослідження фенотропілу // Матеріали XII конференції з космічної біології та авіакосмічної медицини. Москва, Росія, 2002, с. 34.
14. Ахапкін В.І. Експериментальна та клінічна фармакологія препарату фенотропіл // Тези доповідей XI російського національного конгресу "Людина і ліки". Москва, Росія, 2004, с.70.
15. Ахапкін В.І., Федін А.І., Аведисова А.С., Ахапкін Р.В. Ефективність фенотропілу при лікуванні астеничного синдрому та синдрому хронічної втоми // Атмосфера. Нервові хвороби, № 3, Москва, Росія, 2004 р., стор. 28-31.
16. Ахапкін В.І., Вороніна Т.А. Спектр фармакологічних ефектів фенотропілу // Фарматека, Москва, Росія, № 13, 2005, с. 19-25.
17. Ахапкін В.І. Адаптогенну дію ноотропних препаратів // Російський медичний журнал, № 3, 2005, с. 40-43.
18. Ахапкін В.І. Виявлення та оцінка нейромодуляторної активності фенотропілу // Матеріали IX всеросійського з'їзду неврологів, Ярославль, Росія, 2006, с.551.
19. Ахапкін В.І. Механізми реалізації нейромодуляторної активності фенотропілу // 3б. матеріалів XIV Російського національного конгресу "Людина і ліки", Москва, Росія, 2007, с. 795.
20. Ахапкін В.І. До питання про нейромодуляторні активності фенотропілу // 3б. матеріалів XV Російського національного конгресу "Людина і ліки", Москва, Росія, 2008, с.31-32.
21. Ахапкін В.І., Ахапкін Р.В. Виявлення та оцінка нейромодуляторної активності. 3б. матеріалів XVII Російського національного конгресу "Людина і ліки". Москва, Росія, 2010, с.572-573.
22. Вороніна Т.А. та ін. Специфічність дії пірацетаму, енцефаболу і клеорегілу на транскалозальний викликаний потенціал // Бюл.експериментальної біології і медицини. Москва, Росія, 1986, Т 1011, № 3, с.320-322.
23. Вороніна Т.А. Експериментальна психофармакологія ноотропів // В зб. праць Фармакологія ноотропів (експериментальне та клінічне вивчення), Москва, 1989, с. 8-19.

24. Вороніна Т. А, Середенін С. Б. Ноотропні препарати, досягнення і нові проблеми // Експериментальна та клінічна фармакологія, 1998, т. 61, № 4, с.3-9.

25. Іванець М.М., Віннікова М.А., Мохначов С.О. та ін... Терапевтична ефективність і безпека використання фенотропілу у хворих із залежністю від алкоголю // Питання наркології. Москва, Росія, 2008, № 4, с. 16-32.

26. Ковальов Г.І., Ахапкін В.І., Абаймов Д.А., Фірстова Ю.Ю. Фенотропіл як рецепторний модулятор синаптичної нейропередачі // Атмосфера, Нервові хвороби, № 4. Москва, Росія, 2007, с. 22-26.

27. Машковський М.Д. Лікарські засоби, Частина 2, 1988, с. 168-177.

28. Мелетова О.К. Вивчення нейротропної активності похідних піразоло [С] піридину і споріднених сполук. Санкт-Петербург, 2007, 144 с.

29. Оксфордський тлумачний словник з психології під ред. А. Ребера, 2002 // Нейромодулятори.

30. Перекалін В.В., Новіков Б.М., Зобачева М.М. та ін. Опис винаходу до авторського свідченням SU № 797219, A61 K21/40 "N-карбамоілметил-4-феніл-2-піролідон, що володіє гіпотензивною активністю" з пріоритетом від 08.05.1979, дата публікації 25.07.1995.

31. Регістр лікарських засобів Росії (РЛЗ), Енциклопедія ліків, 1993-2010, включаючи Анатомо-терапевтично-хімічну класифікацію (англ. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System).

32. Фірстова Ю.Ю., Салимов Р.М., Ковальов Г.І. Вплив фенотропілу на нейрохімічні особливості і поведінка у мишей з високою і низькою ефективністю дослідної поведінки в лабіринті // Психофармакол., Біол., наркол, Москва, Росія, 2007, Т.7, с.2-1982.

33. Фірстова Ю.Ю. Вивчення шляхів модуляції синаптичної пластичності в нейрохімічному механізмі дії ноотропних препаратів // Автореферат і Дисертація, Москва, Росія, 2008.

34. Шипов А.Г., Крамарова Є.П., Негребецький В.В., Ахапкін В.І., Погожих С.А., Бауков Ю.А. // Методи синтезу, молекулярна і кристалічна структура фенотропілу // Вісник Російського Державного медичного університету, № 1 (48). Москва, 2006, стор. 58-61, підписано до друку 15.01.2006.

35. Штульман Д.Р., Левін О.С. Неврологія, Довідник практичного лікаря // Москва, Вища школа, 2005, 943, с. 419-423.

36. Eccles J.C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. // J Physiol (Lond), 1954, Vol. 126, p. 524-562.

37. Schwartz J.H, Kandel E.R: Modulation of synaptic transmission: second-messenger systems // Essentials of Neural Science and Behavior. Edited by Kandel E.R, Schwartz J.H, Jessell T.M. East Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1995, p. 243-267.

38. Florey E. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. // Federation. Proc., 1967, Vol. 26, p. 1164-1178.

39. Neurology 43, 301, 1993; Arch Gerontol Geriatr 16, 149, 1993; Stroke 1997; 28: 2347-52; CNS Drugs 1998; 9 Suppl 1: 41-9.

40. WHO Drug Information, Vol. 23, No. 2, 2009 // rac-2-[(4R)-2-oxo-4-phenylpirolidin-1-yl]acetamid-fonturacetamum, fonturacetam, fonturacetam.

41. WHO Drug Information Vol. 24, No. 1, 2010 // rac-2-[(4R)-2-oxo-4-phenylpirolidin-1-yl]acetamid-fonturacetamum, fonturacetam, fonturacetam.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід, яка має модуляторну активність з пропорційним впливом.

2. Сполука за п. 1, що має психомодуляторну активність.

3. Сполука за п. 1, що має псіоперандмодуляторну активність.

4. Сполука за п. 1, що має нейромодуляторну активність.

5. Сполука за п. 1, що має операндмодуляторну активність.

6. Сполука за п. 1, що має інкретомодуляторну активність.

7. Сполука за п. 1, що має імуномодуляторну активність.

8. Сполука за п. 1, що має цитомодуляторну активність.

9. Сполука за п. 1, що має промоутмодуляторну активність.

10. Сполука за п. 1, що має юніомодуляторну активність.

11. Сполука за п. 1, що має тренінг-стрес-факторну активність.

12. Сполука за п. 1, що має адаптогенну активність.

13. Сполука за п. 1, що має нейролептичну активність.

14. Сполука за п. 1, що має протисудомну активність.
15. Сполука за п. 1, що має антипаркінсонічну активність.
16. Сполука за п. 1, що має психостимулюючу активність.
17. Сполука за п. 1, що має анксиолітичну активність.
- 5 18. Сполука за п. 1, що має антидепресивну активність.
19. Сполука за п. 1, що має ноотропну активність.
20. Сполука за п. 1, що має мнемотропну активність.
21. Сполука за п. 1, що має антикревінгову активність.
22. Сполука за п. 1, що має нейропротекторну, нейротрофічну і нейрометаболічну активність.
- 10 23. Сполука за п. 1, що має метаботропну і антиапоптозну активність.
24. Сполука за п. 1, що має аналгетичну активність.
25. Сполука за п. 1, що має протиішемичну і протиінфарктну активність.
26. Сполука за п. 1, що має цереброваскулярну і церебропротекторну активність.
27. Сполука за п. 1, що має антиоксидантну і прооксидантну активність.
- 15 28. Сполука за п. 1, що має антигіпоксичну активність.
29. Сполука за п. 1, що має нормотонічну активність.
30. Сполука за п. 1, що має протизахитувальну активність.
31. Сполука за п. 1, що має протизапальну активність.
32. Сполука за п. 1, що має антитоксичну активність.
- 20 33. Сполука за п. 1, що має протиульцерогенну активність.
34. Сполука за п. 1, що має протиканцерогенну активність.
35. Сполука за п. 1, що має противірусну активність.
36. Сполука за п. 1, що має протинабрякову активність.
37. Сполука за п. 1, що має діуретичну активність.
- 25 38. Сполука за п. 1, що має регенеративну і репаративну активність.
39. Сполука за п. 1, що має реювенаційну активність.
40. Сполука за п. 1, що має слендерну активність.
41. Фармацевтична субстанція рацемічної сполуки (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід, що включає:
- 30 2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід - не менше 99,0 % і не більше 100,5 % у перерахунку на суху речовину; індивідуальні супровідні домішки одинично або в сумі - не більше 0,2 %; залишкові кількості органічних розчинників одинично або в сумі - не більше 3000 ppm.
42. Фармацевтична субстанція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що втрата в масі при висушуванні становить не більше 0,1 %.
- 35 43. Фармацевтична субстанція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що втрата в масі при висушуванні може становити не більше 0,5 %.
44. Фармацевтична субстанція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що температура плавлення при капілярному методі визначення знаходиться в діапазоні від 130 до 133 °C.
45. Фармацевтична субстанція рацемічної сполуки (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід, яка **відрізняється** тим, що вміст індивідуальних супровідних домішок одинично або в сумі може становити не більше 0,25 %.
- 40 46. Фармацевтична субстанція за п. 45, яка **відрізняється** тим, що вміст залишкових кількостей органічних розчинників одинично або в сумі може становити не більше 5000 ppm.
47. Фармацевтична субстанція (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід, яка **відрізняється** тим, що кількісний вміст компонентів, які входять до неї, може становити:
- 45 2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід - не менше 98,0 % і не більше 100,5 % у перерахунку на суху речовину; індивідуальні супровідні домішки в сумі - не більше 0,5 %; залишкові кількості органічних розчинників одинично або в сумі - не більше 5000 ppm.
48. Фармацевтична субстанція за п. 47, яка **відрізняється** тим, що температура плавлення при капілярному методі визначення знаходиться в діапазоні від 128 до 133 °C.
- 50 49. Спосіб отримання фармацевтичної субстанції (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід, що включає синтез технічної цільової сировини з рацемічної суміші 4(RS)-фенілпіролідін-2-он, який **відрізняється** тим, що отриману в результаті синтезу технічну цільову сировину піддають очищенню, кристалізації і стабілізації складу шляхом його обробки демінералізованою (дистильованою) водою і ізотермічної кристалізації з пропанолу з подальшим сушінням до отримання постійної маси.
- 55 50. Застосування фармацевтичної субстанції (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід при виготовленні будь-якої доцільної фармацевтичної або парафармацевтичної композиції, що характеризується прийнятною за призначенням активністю за пп. 1-40, яке **відрізняється** тим, що перш ніж приступити до промислового регламенту виробництва композиції, порошок
- 60

субстанції просівають через сито і сушать до отримання постійної маси, яка характеризується показниками: 2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід - не менше 99,0 % і не більше 100,5 % у перерахунку на суху речовину; індивідуальні супровідні домішки (попередники і продукти синтезу) одинично або в сумі - не більше 0,2 %; залишкові кількості органічних розчинників

5 одинично або в сумі - не більше 0,3 % (не більше 3000 ppm); сульфатна зола - не більше 0,1 %; важкі метали - не більше 0,001 %; втрата в масі при висушуванні - не більше 0,1 %, температура плавлення від 130 до 133 °С.

51. Титриметричний метод кількісного визначення 2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід, що полягає в наступному:

10 0,2 г (точна наважка) порошку субстанції (RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід поміщають в колбу Кельдаля, додають 20 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, колбу Кельдаля приєднують до приладу для визначення азоту і починають відгонку; встановивши стаціонарний режим відгонки, в колбу повільно додають 40 мл 30 % розчину натрію гідроксиду (стежачи за тим, щоб розчин в колбі енергійно перемішувався струмом пари), збирають 200 мл

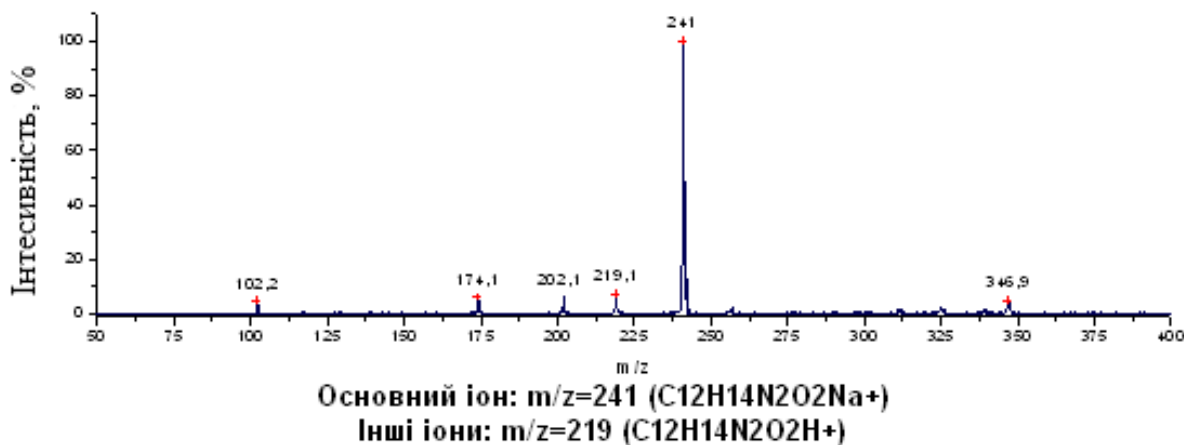
15 відгону в приймач з 20 мл 4 % розчину борної кислоти і 0,1 мл розчину змішаного індикатора, відгін титрують 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до червоно-фіолетового забарвлення і проводять контрольний дослід (1 мл 0,1 М розчину HCl відповідає 0,021826 г або 21,826/21,83 мг $C_{12}H_{14}N_2O_2$).

20 52. Фармацевтична композиція для внутрішнього застосування, що має прийнятну за призначенням активність за пп. 1-40, що містить на 100 % маси, масооб'єму, об'єму:
(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід 0,01-75,
цільові добавки, включаючи допоміжні речовини і носії 99,99-25.

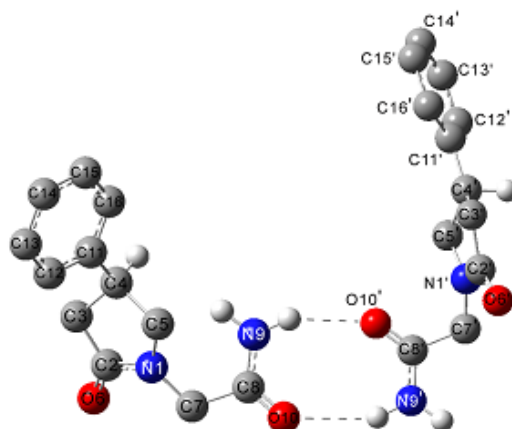
53. Фармацевтична композиція для зовнішнього застосування, що має прийнятну за призначенням активність за пп. 1-40, що містить на 100 % маси, масооб'єму, об'єму:
(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід 0,001-90,
цільові добавки, включаючи допоміжні речовини і носії 99,999-10.

54. Парафармацевтична композиція для внутрішнього застосування, що має прийнятну за призначенням активність за пп. 1-40, що містить на 100 % маси, масооб'єму, об'єму:
(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід 0,01-75,
цільові добавки, включаючи допоміжні речовини і носії 99,99-25.

25 55. Парафармацевтична композиція для зовнішнього застосування, що має прийнятну за призначенням активність за пп. 1-40, що містить на 100 % маси, масооб'єму, об'єму:
(RS)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід 0,001-90,
цільові добавки, включаючи допоміжні речовини і носії 99,999-10.

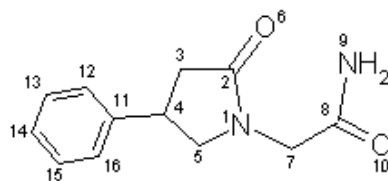


Фіг. 1

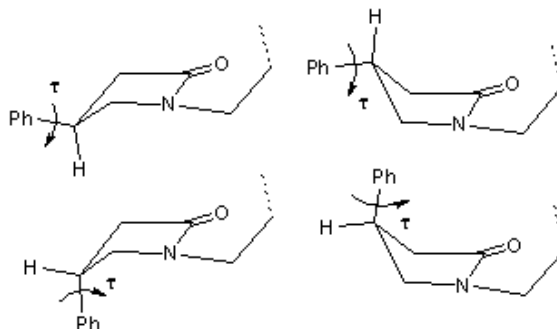


Схематичне зображення рацемічного з'єднання Фенотропіл в кристалічному стані за результатами рентгеноструктурного аналізу. Показані тільки зв'язки по Н-О (10) і Н-О (10'). У натуральному стані в елементарній комірці молекули мають форму скручених стрічок.

Фіг. 2



і енантіомер



Загальна структурна формула з наскрізною нумерацією атомів і приклад електроноструктурного аналізу Фенотропілу. Показані два варіанти для ядра енантіомерних молекул (п'ятичленний цикл) і два - для шестичленного циклу (Ph).

Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601