

ДОВІДКА ПРО ТВОРЧИЙ ВНЕСОК

кандидата біологічних наук, молодшого наукового співробітника лабораторії молекулярної фармакології та медицини, відділу біомедицини Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України

Валіводзь Ірини Петрівни

на наукову роботу «Нейрохімічні, рецепторні та біотранспортні механізми протиепілептичної дії пропоксазепаму в загальній стратегії розробки новаторського лікарського засобу»

Під час виконання наукової роботи Валіводзь Ірина Петрівна була аспірантом у Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського НАН України, пізніше - молодшим науковим співробітником лабораторії молекулярної фармакології та медицини, відділу біомедицини.

Усі наукові результати, що наведено в описі роботи, одержано претендентом особисто. Кількість публікацій за результатами, що увійшли у дану наукову роботу: 3 колективних монографій (у т.ч. 2 у зарубіжних виданнях) (всього 5 колективних монографій), 1 методичні рекомендації, 25 статей (7 у зарубіжних виданнях), 25 тез доповідей (всього 32). Загальна кількість посилань на публікації авторів/h-індекс за роботою згідно баз даних складає відповідно: Web of Science, Scopus 3/1, Google Scholar 99/4.

У цих роботах претенденту належать доведення усіх результатів та дослідження механічних систем і відповідних математичних моделей. Основний творчий внесок претендента у представлену роботу визначається наступними положеннями:

1. На моделях хімічно індукованих судом визначено величини середніх вагових ефективних доз (ED_{50}) пропоксазепаму: за антагонізмом з пікротоксином $1,67 \pm 0,09$ мг/кг, коразолом $0,9 \pm 0,04$ мг/кг, стрихніном $14,24 \pm 0,47$ мг/кг, бемегридом $0,39 \pm 0,05$ мг/кг та 4-амінопіридином $37,3 \pm 7,9$ мг/кг, що свідчать про високу активність речовини. У тесті максимального електрошоку середня ефективна доза пропоксазепаму складає $0,57 \pm 0,23$ мг/кг ($1,39 \pm 0,56$ мкмоль/кг) із нахилом кривої «доза ефект» 0,51, що вказує на неспецифічність захисного ефекту сполуки у даній фармакологічній моделі.

2. На підставі даних кривих «доза-ефект», використовуючи порівняльний квантильний аналіз для хемоконвульсантів з різним механізмом дії показано різні етапи взаємодії пропоксазепаму з рецепторами ГАМК і гліцину в умовах *in vivo*. Отримані результати свідчать про переважну реалізацію протисудомної дії пропоксазепаму за допомогою ГАМК-ергічного механізму. Гліцин - ергічні компоненти, що беруть участь у гальмуванні стрихнінових судом задіяні при введенні пропоксазепаму в дозах, що перевищують ED_{50} і, мабуть, є додатковим засобом протисудомного захисту. Використання селективних хемоконвульсантів також дозволяє припустити участь змішаних ГАМК/гліцинових синапсів, внесок яких у сумарний ефект не перевищує 70 %.

3. Модель хронічної епілептизації мозку, яка сформована шляхом повторного застосування коразолу в підпороговій дозі, адекватно відтворює ознаки клінічних форм захворювання, дозволяє вивчати особливості різних за патогенезом форм епілептичного синдрому. У результаті експериментального дослідження встановлено, що пропоксазепам демонструють виражену протисудомну активність в умовах моделі хронічного епілептогенезу, спровокованого шляхом повторного застосування кіндлінгових впливів коразолу. Антиконвульсантний ефект тестованих сполуки спостерігався як на етапі відтворення моделі кіндлінгу, так і на тлі розвинених генералізованих кіндлінгових судом. За результатами дисперсійного аналізу внесок фактору дози пропоксазепаму при виявленні його протисудомної дії на моделі кіндлінг-епілепсії складає від 11,8 % до 51,9 % для доз 0,2-2,0 мг/кг). Таким чином, проведена робота дозволила визначити фармакологічний профіль пропоксазепаму, як ефективного протисудомного засобу, що впливає на різні патогенетичні ланки формування всієї різноманітності судомних станів у результаті гальмування парціальних, тоніко-клонічних, міоклонічних, абсансних та атоніко-тонічних пароксизмальних нападів специфічного епілептичного синдрому. Встановлено, що протисудомна дія сполуки безпосередньо пов'язана з активацією ГАМК-ергічних механізмів і рецепторів гліцину, глутаматної передачі та побічно натрієвих, кальцієвих і калієвих каналів, а також попереджує судом, викликані блокуванням синтезу ГАМК – тіосемикарбазидом.

4. На підставі отриманих результатів розраховано основні показники (терапевтичний індекс, терапевтична широта, терапевтичний інтервал та фактор надійної безпеки), що характеризують безпечність застосування пропоксазепаму. Терапевтичний індекс (ТІ) визначає інтервал між дозами сполуки, що викликають еквівалентний за частотою (відсотковий) ефект. Зазвичай він визначається, як співвідношення середніх ефективних доз, що викликають летальний (ЛД₅₀) та терапевтичний (ЕД₅₀) ефекти ($TI = LD_{50}/ED_{50}$), чим більшим він є, тим більша безпечність використання даного препарату.

5. Наведені дані свідчать про найбільшу безпечність використання пропоксазепаму у терапії епілептичного синдрому, що моделюється введенням коразолу (клонічні, тоніко-клонічні та генералізовані судом), оскільки для даної моделі спостерігається найбільш високе значення всіх індексів та низьке значення $TInt$, що підтверджує швидке зростання ефекту від введеної дози. Високі показники ТІ за тестами антагонізму з тіосемикарбазидом та максимальним електрошоком також демонструють високу безпечність використання сполуки при патологіях ГАМК-дефіциту та первинно-генералізованих судамах (епілептичний статус) і парціальних пароксизмах.

5. Для оцінки фармакокінетичних параметрів пропоксазепаму було синтезовано його ¹⁴C-аналог, за допомогою якого було визначено всмоктування (шлунково-кишковий тракт – кров – органи/тканини). Розрахунковими методами визначено ліпофільність ($\log P 4,31 \pm 0,64$) та константи

іонізації сполуки (pK_{a1} та pK_{a2} $10,65 \pm 0,7$ та $1,2 \pm 0,5$ відповідно), що

підтверджує її існування у неіонізованому стані при фізіологічних умовах. Евакуація ^{14}C -пропоксазепаму зі шлунка (інтрагастральне введення, 10 мг/кг) є двофазним процесом (перша фаза з $k_{el} = 0,68$ год $^{-1}$, друга з $k_{el} = 0,0094$ год $^{-1}$). Загальна кількість дози, що всмокталася протягом часу експерименту становила близько 80 %, а константа абсорбції $0,371 \pm 0,098$ год $^{-1}$. Близькі значення об'ємів розподілу (743 ± 195 та 1090 ± 421 г/кг для крові та мозку відповідно) дають змогу припустити інтенсивність процесів масообміну. Аналітичними методами встановлено структури метаболітів пропоксазепаму та їх кількісне співвідношення. Не знайдено реакційноздатних метаболітів, які можуть викликати токсичність і навіть канцерогенез.


6. Аналіз взаємодій пропоксазепаму з різними ізоформами СYP з урахуванням їх індивідуальних субстратів дозволяє припустити існування конкурентної взаємодії для 1A2, 2C19, та 2C8 й, у меншому ступені, 2C9, 3A4 та 2B6.

Основні результати роботи доповідались та обговорювались на вітчизняних та зарубіжних конференціях, де отримали високу оцінку фахівців.

Автор,
молодший науковий співробітник,
Фізико-хімічного інституту
ім. О.В. Богатського НАН України,
кандидат біологічних наук


Ірина ВАЛІВОДЗЬ

Директор інституту,
академік НАН України,
доктор хімічних наук, професор


Віктор КУЗЬМІН

Вчений секретар
Фізико-хімічного інституту
ім. О.В. Богатського НАН України,
кандидат хімічних наук



Євген ШАБАНОВ