

УДК 615:547.419.5:612-092.9

К. Ф. Шемонаєва, канд. мед. наук, доц.,

Г. Г. Відавська канд. мед. наук, доц., О. О. Кирилюк

## ОСНОВНІ ПАРАМЕТРИ ЕКСКРЕЦІЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНАМІДОМ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 615:547.419.5:612-092.9

Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская, А. А. Кирилюк

## ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭКСКРЕЦИИ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНАМИДОМ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Изучена экскреция координационного соединения германия с никотиномидом (МИГУ-2). После однократного внутривентрального введения МИГУ-2 выводился преимущественно с мочой. За 48 ч выделилось 74,98 % германия от введенной дозы, из них 53,01 % с мочой и 21,97 % с калом. В фекалиях германий определялся только в течение 48 ч. За 120 ч выделилось 85,00 % вещества от введенной дозы, из них 63,03 % с мочой и 21,97 % с фекалиями. Исследованиями не выявлено органов или тканей, кумулирующих германий.

**Ключевые слова:** германий, координационные соединения, фармакокинетика, экскреция.

UDC 615:547.419.5:612-092.9

K. F. Shemonayeva, A. G. Vidavska, O. O. Kyrylyuk

## THE MAIN PARAMETERS OF EXCRETION OF A COORDINATION COMPOUND OF GERMANIUM WITH NICOTINAMIDE

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The excretions of the coordination compound of germanium with nicotinamide (MIGU-2) was studied. After single-valued intraperitoneal introduction the compound was excreted mainly by urine. 74.98 % of germanium from introduced dose was excreted during 48 hours, out of 53.01 % by urine and 21.97 % by faces. Germanium was determined in the faces only during 48 h. 85.00 % of introduced dose was excreted during 120 h, out of 63.03 % by urine and 21.97 % by faces. Studies did not determinate organs and tissues, which accumulated germanium.

**Key words:** germanium, coordination compound, pharmacokinetics, excretion.

Пошук нових ефективних і безпечних лікарських засобів привів до створення біологічно активних речовин на основі германію. Цей елемент був вибраний не випадково, оскільки його сполуки мають високу фармакологічну активність і низьку токсичність [1]. Перспективним напрямком пошуку вважається синтез координаційних сполук металів з біолігандами — природними метаболітами. Дослідженнями доведено, що для координаційних сполук характерне зниження гострої токсичності порівняно з обома суб'єктами комплексоутворення: іоном металу і біоліганду [2]. Синтез нових метаболічних біологічно активних речовин (БАР) є прицільним і дає можливість одержати сполуки із заданою фармакологічною активністю, причому сполука може перевершувати за силою ефекти вихідних компонентів.

На кафедрі загальної та клінічної фармакології ОДМУ та кафедрі органічної хімії і полімерів ОНУ ім. І. І. Мечникова синтезована і вивчена координаційна сполука германію з нікотинамідом (МИГУ-2). Вивчення фармакодинаміки показало, що МИГУ-2 є фармакологічно активною і водночас малотоксичною речовиною, виявляє нейротропну активність, а також

мембранопротекторні властивості [3; 4]. Залежно від дози сполука має транквілізуючі, протисудомні, міорелаксантні, антиагресивні, седативні та ноотропні властивості [5]. На моделі токсичного гепатиту проявляє гепатозахисну дію [6; 7]. Важливою особливістю є те, що вона при високій фармакологічній активності вирізняється низькою токсичністю (при внутрішньочеревиному введенні  $LD_{50} = 2100$  мг/кг) [7]. Висока фармакологічна активність та низька токсичність зумовили її подальше вивчення для впровадження в клінічну практику.

Обов'язковим етапом доклінічного вивчення майбутнього лікарського засобу є вивчення його фармакокінетики та визначення фармакокінетичних параметрів [8; 9]. Експериментальні дослідження дають можливість одержати цінну інформацію про особливості абсорбції, розподілу й елімінації сполуки в організмі тварин і є необхідною умовою, яка передусє клінічним дослідженням. Інформація, отримана при вивченні особливостей кінетики, є основою для розробки раціональної фармакотерапії. Особлива увага приділяється вивченню екскреції сполуки, її здатності до кумуляції.

**Мета** роботи — вивчення процесів екскреції МИГУ-2 з організму щурів.

Кінетика вмісту германію в екскрементах щурів після введення МІГУ-2  
(37,5 мг/кг германію), мкг/мл (мкг/г), n=9

Час, год	Сеча	Кал	Сумарне виділення
24	2038,42±245,02	593,91±79,40	2632,33±324,95
48	1006,78±140,95	668,18±96,25	1674,96±234,82
72	390,52±52,37	0	390,52±52,37
96	185,13±18,90	0	185,13±18,90
120	0	0	0
Усього	3620,85±506,91	1262,09±167,11	4882,94±743,67

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–160 г. Сполюку вводили одноразово внутрішньочеревинно з розрахунку 37,5 мг/кг германію. Після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 щурів утримували в обмінних клітках. Сечу та фекалії збирали протягом п'яти діб в один і той же час. Вміст комплексу визначали за германієм екстракційно-фотометричним методом [10].

Попередньо, згідно із запропонованою нами методикою, проводили підготовку проб, яка полягала в гомогенізації тканин у сильно лужному середовищі за рахунок гідролізу фосфоліпідів [10]. Отримані дані обробляли статистично з використанням математичного аналізу за загальноприйнятими методиками. Аналіз експериментальних даних проводився з використанням напівлогарифмічної залежності концентрації германію від часу [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що найбільш інтенсивно процес екскреції відбувався протягом 48 год, що дозволило виділити цей час як швидку фазу елімінації (табл. 1). Через 24 год із сечею виділилося удвічі більше германію — (2038,42±245,02) і (1006,78±140,95) мкг/мл, відповідно, ніж через 48 год. У наступні інтервали дослідження (72 і 96 год) вміст германію в сечі знижувався в 2,6 (390,52±52,37) мкг/мл і 2,1 разу (185,13±18,90) мкг/мл порівняно з попереднім. Через 120 год германій у сечі не визначався.

У калі германій визначався тільки протягом 48 год, при цьому його концентрація через 24 і 48 год відрізнялася мало — (593,91±79,40) і (668,18±96,25) мкг/г відповідно. Ренальна екскреція переважала над кишковою протягом кожного інтервалу дослідження. Так, через 24 год із сечею виділилося в 13 разів більше германію, ніж із фекаліями — (2650,02±320,91) і (198,96±21,76) мкг/г відповідно. Через 48 год виділення германію із сечею перевищувало виділення з калом у 1,5 разу — (1006,78±140,95) і (668,18±

96,25) мкг/г відповідно. У цілому із сечею виділилося в 2,9 разу більше германію, ніж із фекаліями (3620,85±506,91) і (1262,09±167,11) мкг/г відповідно.

Як відомо, сполюки з молекулярною вагою більше 300 виводяться переважно з калом [8]. Оскільки МІГУ-2 є ліпофільною сполюкою, то, мабуть, після уведення вона піддавалася біотрансформації з утворенням водорозчинних метаболітів, які, в основному, виводилися із сечею.

Важливим елементом характеристики елімінації МІГУ-2 з організму є визначення концентрації германію, вираженої у відсотках від уведеної дози або квоти елімінації (рис. 1).

За 24 год із сечею виділилося 35,48 % германію від уведеної дози, а з калом — 10,34 %. Отже, квота елімінації германію в сечі перевищувала аналогічний показник у калі в 3,4 разу. Через 48 год квота елімінації германію з сечею була вища за квоту елімінації з калом у 1,5 разу — 17,53 і 11,63 % відповідно. Через 72 і 96 год із сечею виділилося 6,80 і 3,22 % германію від уведеної дози, тимчасом як у фекаліях германій не виявлявся.

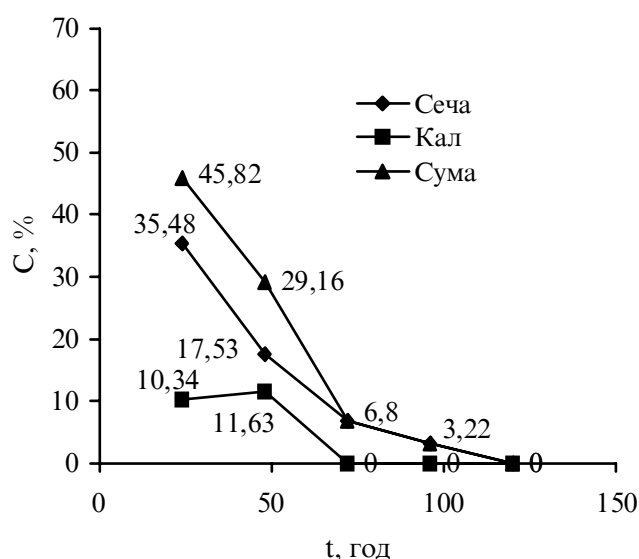


Рис. 1. Кінетика вмісту германію в екскрементах щурів після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 (37,5 мг/кг германію) у відсотках від уведеної дози

Фармакокінетичні параметри виділення МІГУ-2 за германієм після одноразового внутрішньочеревинного введення (37,5 мг/кг германію)

Параметри	Сеча	Кал	Сумарне виділення
CL <sub>t</sub> , мл/год	0,02±0,00	0,02±0,00	0,01±0,00
T <sub>1/2</sub> , год	20,50±2,53	141,47±17,82	17,85±2,23
AUC <sup>0-t</sup> , мкг·год·мл	2425,16±303,15	1876,65±238,46	3420,17±422,24
MRT, год	29,59±3,74	204,14±25,58	25,76±3,24
k <sub>e</sub> , год <sup>-1</sup>	0,03±0,00	0,005±0,000	0,04±0,00

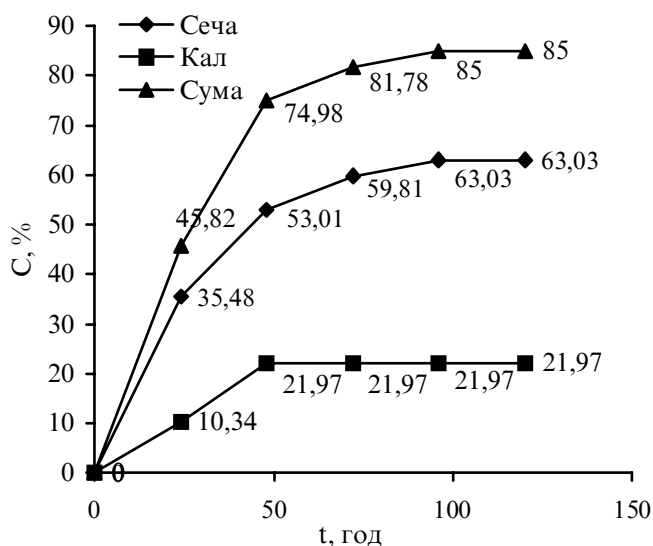


Рис. 2. Графіки кумулятивної екскреції германію (сеча, кал і сума) після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 (37,5 мг/кг германію). Абсциса — час у годинах, ордината — концентрація германію у відсотках від уведеної дози

На графіку кумулятивної екскреції германію (рис. 2) видно, що за час експерименту із сечею виділилося 63,03 % германію від уведеної дози, а з калом — тільки 21,97 %. За 5 діб із сечею та фекаліями щурів у сумі виділилося 85 % від уведеної дози германію. Результати експерименту свідчать, що майже вся доза германію, що вводився, виводилася з організму експериментальних тварин протягом 5 діб.

Фармакокінетичні параметри екскреції МІГУ-2 розраховували за германієм модельно незалежним методом. Для розрахунку лінійної регресії використовували модифікацію методу найменших квадратів зважених величин, використовуючи відповідні комп'ютерні програми. Визначали такі фармакокінетичні параметри: кліренс (CL<sub>t</sub>), період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>), середній час перебування сполуки в організмі (MRT), площа під фармакокінетичною кривою (AUC<sup>0-t</sup>), константа швидкості екскреції (k<sub>e</sub>).

З табл. 2 видно, що параметри процесу виділення германію із сечею та параметри сумарного процесу мали близькі значення. Це пов'язано з тим, що переважало виділення германію із сечею.

Період напіввиведення германію з калом значно перевищував аналогічний показник для сечі (20,50±2,53) і (141,47±17,82) год. Це зумовлювало збільшення середнього часу перебування сполуки в організмі, визначеного за процесом виведення речовини з калом, порівняно з виведенням із сечею (29,59±3,74) і (204,14±25,58) год. Фармакокінетичні параметри процесу виведення сполуки із калом істотно не впливали на сумарні показники. Германій порівняно швидко виводився з організму експериментальних тварин, про що свідчать показники сумарного періоду напіввиведення — (17,85±2,23) год — і середнього часу перебування сполуки в організмі — (25,76±3,24) год. При цьому константа швидкості екскреції сполуки із сечею на порядок перевищувала аналогічний показник для калу.

### Висновки

- Після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 германій виводився переважно із сечею. Найбільш інтенсивний процес екскреції спостерігався протягом 48 год, коли виділилося 74,98 % германію від уведеної дози, з них 53,01 % із сечею і 21,97 % з калом.
- Ренальна екскреція переважала над кишковою в кожному інтервалі дослідження, при цьому у фекаліях германій визначався тільки протягом 48 год.
- За час експерименту виділилося 85,00 % германію від уведеної дози, з них 63,03 % із сечею і 21,97 % з фекаліями.
- Германій порівняно швидко виводився з організму експериментальних тварин, про що свідчать показники періоду напіввиведення сумарного процесу (17,85 год) і середнього часу перебування сполуки в організмі (25,76 год).
- Дослідженнями не виявлено органа або тканини — депо повільного обміну речовини, тобто кумулюючих германій.

### ЛІТЕРАТУРА

- Goodman S. Germanium — the health and life enhancerby. — N. Y.: Dell Publishing, 1998. — 245 p.
- Поиск и создание новых БАВ в ряду координационных соединений германия с биолигандами / В. В. Годован, В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волощенко // Праці

І Нац. з'їзду фармакологів України «Сучасні проблеми фармакології». — К., 1995. — С. 302-303.

3. Кресюн В. Й., Шандра О. А., Антоненко П. Б. Вплив нових похідних германію на формування умовної реакції активного уникнення // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 3. — С. 40-41.

4. *The influence of germanium-containing compounds upon seizure activity.* Prague, Czech republic, 12–17 September, 1999: Abstracts from the 23<sup>rd</sup> International Epilepsy Congress / V. Kresyun, A. Shandra, L. Godlevsky et al. // *Epilepsia*. — Vol. 40, N 2. — 1999. — P. 126-128.

5. Антоненко П. Б. Нейротропна дія нових БАВ — координаційних сполук германію з біолігандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2001. — 19 с.

6. Кресюн В. И., Годован В. В., Кресюн Н. В. Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия // *Наук. вісник Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина»*. — 1999. — Вип. 10. — С. 99-100.

7. Годован В. В. Фармакологія гепатозахисної дії нових координаційних сполук германію з біолігандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1998. — 17 с.

8. *Доклінічне дослідження лікарських засобів* / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак; За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авиценна, 2001. — 527 с.

9. *Фармакокінетика* / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов/нД.: Феникс, 2001. — 381 с.

10. *Екстракційно-фотометричне визначення мікроількостей германію у тканинах експериментальних тварин* / Г. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфуліна та ін. // *Одес. мед. журнал*. — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

11. *Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели)* / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др. — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

Д. Б. Волошенков, канд. мед. наук, О. А. Кашенко

## ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, НИКОТИНАМИДОМ И МАГНИЕМ НА АКТИВНОЕ ИЗБЕГАНИЕ У КРЫС

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

Д. Б. Волошенков, О. А. Кашенко

## ЕФЕКТИ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НИКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ, НІКОТИНАМІДОМ І МАГНІЄМ НА АКТИВНЕ УНИКАННЯ У ЩУРІВ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

Одним із частих проявів судомного синдрому є когнітивні зміни, у тому числі мнестичні порушення. У цій роботі досліджували механізми впливу нових БАВ МІГУ-4, -5, -6 на процеси навчання, пам'яті, здобуття навички шляхом формування умовного рефлексу (УР) у тесті активного уникання, а також ефекти зазначених БАВ на опір згасанню умовного рефлексу в тесті з негативним підкріпленням і в умовах застосування блокатора холінергічної передачі — атропіну. Результати досліджень довели, що системне введення даних БАВ чинило ноотропну дію, спричинюючи поліпшення процесів навчання, формування УР у тесті активного уникання.

**Ключові слова:** судомний синдром, МІГУ-4, МІГУ-5, МІГУ-6, активне уникання, умовний рефлекс.

UDC 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

D. B. Voloshenkov, O. A. Kaschenko

## DIPHOSPHONATE GERMANIUM WITH NICOTINIC ACID, NICOTINAMIDE AND MAGNESIUM COMPOUNDS INFLUENCE ON THE ACTIVE AVOIDANCE BEHAVIOR IN RATS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

We investigated the mechanisms of new MIGU-4, -5, -6 compounds influence on the processes of training, memory, extraction of the experience by the conditional reflex formation in the tests of active avoidance in the present work. Also we studied effects of these compounds on resistance to conditional reflex dying away in the test of the negative confirmation with use M-cholinolitic — atropine. It was shown that systemic administration of MIGU caused nootropic action with improvement of the processes of training, conditional reflex formation in the tests of active avoidance. MIGU-6 induced a dose-dependent impairment of memory in the active avoidance test. Atropine both induced the impairment of memory and potentiated the MIGU-6 amnesic effect.

**Key words:** seizure syndrome, MIGU-4, MIGU-5, MIGU-6, active avoidance, conditional reflex.

Ранее было показано, что новые производные дифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотиномидом и магнием (соответственно МІГУ-4, МІГУ-5 и МІГУ-6) оказы-

вают выраженные нейротропные эффекты, которые проявляются в уменьшении интенсивности тремора и мышечной ригидности [1], а также оказывают противосудорожное действие [2;