

УДК 615.31.015:615.03

В. Д. Лук'янчук, *д-р мед. наук, проф.*

## НОВІ ШЛЯХИ ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ ЗАСОБІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ КИСНЕДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

*Луганський державний медичний університет, Луганськ, Україна*

УДК 615.31.015:615.03

В. Д. Лукьянчук

## НОВЫЕ ПУТИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОИСКА СРЕДСТВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ КИСЛОРОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

*Луганский государственный медицинский университет, Луганск, Украина*

В статье приведены современные данные литературы о фармакологической коррекции патологических изменений, наблюдающихся в организме при гипоксическом синдроме. Указаны основные направления и принципиальные подходы к фармакотерапии данного патологического состояния. Представлен анализ протекторной активности вновь синтезированных соединений в качестве потенциальных антигипоксантов.

**Ключевые слова:** гипоксия, антигипоксанты, производные тиазолидина, германийорганические соединения, фармакокоррекция.

UDC 615.31.015:615.03

V. D. Lukyanchuk

## THE NEW WAYS OF EXPEDIENT RESEARCH OF DRUGS FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXTREME OXYGEN DEFICIENCY CONDITIONS

*The Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine*

The contemporary data concerning pharmacological correction of pathological processes that occur in an organism in hypoxic syndrome is given in the article. The main directions and fundamental approaches in pharmacological therapy of this pathological condition are described. There is given an analysis of protective activity of newly synthesized compounds as potential antihypoxants.

**Key words:** hypoxia, antihypoxants, thiazolidine derivatives, organic-germanium compounds, pharmacological correction.

Гіпоксичний синдром, що розвивається при недостатньому постачанні тканин киснем або при порушенні механізмів використання його тканинами, лежить в основі розвитку багатьох патологічних станів різної етіології, у тому числі екстремальних. Гіпоксична компонента є обов'язковим патогенетичним фактором практично будь-якої патології (серцево-судинної, гепатобілярної, нейроендокринної, церебральної тощо) [1; 2].

Саме це й визначає постійно зростаючий інтерес фахівців до проблеми захисту організму від гіпоксії за допомогою антигіпоксантів, тобто тих засобів, які запобігають ушкодуючій дії гіпоксії на організм або усувають її. Ці засоби можуть використовуватися в екстремальних ситуаціях, пов'язаних із гострою кисневою недостатністю (медицина катастроф, спортивна й військова медицина), порушенням киснетранспортної функції крові, а також як засоби профілактики та лікування при системній

або регіонарній гіпоксії та ішемії життєво важливих органів [3–5]. Арсенал таких засобів досить обмежений, що визначає актуальність пошуку нових антигіпоксантів як серед відомих лікарських речовин, так і нових синтезованих органічних та елементоорганічних сполук.

Відповідно до сучасної концепції засоби фармакологічної корекції гіпоксичного синдрому повинні впливати на основні ланки його патогенезу, а саме: усувати енергетичний дисбаланс, зменшувати інтенсивність ендогенної інтоксикації, інгібувати метаболізм арахідонової кислоти, нормалізувати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу, регулювати іонний гомеостаз, коригувати функціональний стан нейроендокринної системи, а також внутрішньоклітинну передачу сигналу [6].

Вважається, що ключовою ознакою метаболічних порушень гіпоксичного генезу є дисбаланс у синтезі макроергів і зміни вуглеводного обміну у

бік активації анаеробного гліколізу. Отже, можливість спрямованої фармакокорекції гіпоксичних станів може бути реалізована через вплив на енергетичний обмін [7; 8]. Існує кілька шляхів оптимізації енергетичного статусу клітини в умовах екстремальних киснедефіцитних станів, основним з яких варто вважати підвищення ефективності використання мітохондріями дефіцитного кисню внаслідок запобігання роз'єднанню окиснювання та фосфорилування й стабілізації мембран мітохондрій.

Такі властивості мають препарати з полівалентною дією — похідні амідинотіосечовини (гутимін, амтизол) та інгібітори окиснювання жирних кислот (предуктал, мілдронат) [7–10]. Механізм полівалентної протигіпоксичної дії цих лікарських засобів на молекулярному рівні полягає в їхній вираженій здатності стабілізувати мітохондріальні мембрани, запобігати інгібуванню дегідрогеназ циклу Кребса, роз'єднанню окиснювання та фосфорилування, збільшувати продукцію АТФ на одиницю споживаного дефіцитного  $O_2$ , уникати нефосфорилуючих видів окиснювання — мікосомального та вільнорадикального, а також інгібувати окиснювання жирних кислот зі стимуляцією більш енергетично вигідного окиснювання глюкози. Все це забезпечує високу ефективність цих препаратів при гострих і хронічних киснедефіцитних станах різного генезу (інфаркт міокарда, інсульт, внутрішньоутробна гіпоксія плода, крововтрата та ін.).

Не менш ефективним є спосіб поліпшити енергетичний стан клітини шляхом ослаблення інгібування реакцій циклу Кребса, особливо підтримкою активності сукцинатоксидазної ланки. У цьому зв'язку перспективним напрямком є розробка сукцинатвмісних і сукцинатутворюючих препаратів [7; 8; 11]. Такі сукцинатвмісні препарати, як реамберин і мексидол, а також сукцинатутворюючі — мафусол і оксипутират натрію набули практичного використання при екстремальних гіпоксичних станах, як-от: гострі порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, гострі інтоксикації, тяжка травма, а також гострий панкреатит і перитоніт.

Перспективним вважається пошук антигіпоксиків, що є природними компонентами дихального ланцюга [7; 8]. До них належать цитохром С та убіхінон, які виконують функцію замісної терапії, оскільки при гіпоксії через структурні порушення мітохондрії, як відомо, втрачають частину своїх компонентів, у тому числі переносників електронів. Цитохром С є високоефективним засобом комбінованої терапії екстремальних станів різного генезу, включаючи асфіксію немовлят, тяжкі отруєння, травми, шок, печінкову кому та гострий інфаркт міокарда.

Сучасна концепція пошуку антигіпоксиків, що створюють штучні редокс-системи, має на меті компенсувати дефіцит природного акцептора електронів (кисню), що розвивається при гіпоксії [7; 8]. Із засобів, що формують штучні редокс-системи, у ме-

дичну практику впроваджений препарат оліфен (гіпоксен), що є синтетичним поліхіноном [12; 13]. Антигіпоксичний ефект препарату пов'язаний, у першу чергу, з наявністю в його структурі поліфенольного хінонового компонента, що бере участь у перенесенні електронів по дихальному ланцюгу, а також запобігає розвитку реакцій вільнорадикального окиснювання й утворення перекисів ліпідів. Гіпоксен ефективний при різних екстремальних станах, а саме тяжких травматичних ураженнях, шоку, крововтраті, великих оперативних втручаннях, інфаркті міокарда.

Потужними антигіпоксантами є також природні для організму макроергічні сполуки — АТФ і креатинфосфат (неотон) [14]. Креатинфосфат виконує роль резерву хімічної енергії й використовується для ресинтезу АТФ, терапевтичний ефект якої обумовлений як нейромедіаторними властивостями (вплив на адрено-, холіно-, пуринові рецептори), так і впливом на обмін речовин і клітинні мембрани продуктів її деградації: АМФ, цАМФ, аденозину, інозиту. Ці антигіпоксанти набули широкого застосування в різних галузях медицини, у т. ч. ургентної.

З огляду на важливу роль у патогенезі гіпоксії вільнорадикальних процесів, стабілізація клітинних мембран і відновлення окисного гомеостазу повинні становити один з основних ефектів у фармакодинаміці сучасних антигіпоксиків [2; 15]. Саме з антиокисними властивостями пов'язують антигіпоксичну дію емоксипіну, бемітилу, дибунолу, токоферолу ацетату, кверцетину, цитохрому С, а також таких природних для організму антиоксидантів як супероксиддисмутаза і глутатіон, які застосовуються при різних екстремальних станах.

Важливу роль у патогенезі гіпоксичного синдрому відіграє порушення іонного гомеостазу організму, зокрема — трансмембранного транспорту кальцію, внаслідок чого нагромаджується чимала кількість внутрішньоклітинного кальцію. Останній, як відомо, активує мітохондріальні фосфоліпази, що каталізують реакції, продукти яких роз'єднують окисне фосфорилування та створюють передумови для активації продуктів ліпідперекиснення. У цьому зв'язку особливого значення у фармакотерапії гіпоксичного синдрому набувають блокатори кальцієвих каналів. Їх інтегральний протигіпоксичний ефект як біохімічного процесу зводиться до зниження концентрації вільного кальцію у цитоплазмі, стимуляції енергетичного метаболізму, усунення ацидозу й зниження активації перекисного окиснювання ліпідів [2; 15; 16].

Відомо, що зростання активності мембранних фосфоліпаз в умовах гіпоксії з одночасним підвищенням у тканинах рівня ненасичених жирних кислот приводить до прискорення їхнього метаболізму як циклооксигеназним, так і ліпоксигеназним шляхом з посиленою продукцією простаноїдів: тромбоксану, простагландинів і лейкотрієнів, що є відомими прогіпоксантами [2]. До інгібіторів метаболізму арахідонової кислоти, які виявляють виражену

антигіпоксичну дію, належать інгібітори фосфоліпаз (мекаприн, хлорохін, бетаметазон), ліпоксигеназ (лінолеат гідроксамової кислоти, кверцетин з ацетилсаліциловою кислотою), а також синтезу тромбоксанів імідазол [10]. Зокрема, експериментальними дослідженнями, проведеними на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету, доведено, що застосування комбінації біофлавоноїду кверцетину з ацетилсаліциловою кислотою при гострій гіпоксичній гіпоксії, поєднаній із гіпертермією, виявляє виражену антиліпоксигеназну дію, що реалізується 100%-м виживанням експериментальних тварин при повній загибелі щурів у контролі [17].

І, нарешті, не можна не відзначити значну роль порушень аденілатциклазної системи передачі внутрішньоклітинного сигналу в патогенезі гіпоксії: застосування препаратів, що стимулюють синтез цАМФ у клітині, виявляє виражену протигіпоксичну дію [2; 10; 15]. До таких засобів належать інгібітори фосфодіестерази (ксантини, кверцетин, блокатори кальцієвих каналів), а також аденозин й ізопреналін. Ці медикаменти сприяють посиленню передачі внутрішньоклітинного сигналу за аденілатциклазним шляхом, а також сприятливо впливають на киснетранспортну, метаболічну та реологічну функції еритроцитів, гальмують агрегацію тромбоцитів, стимулюють гемодинаміку та біоенергетику.

Незважаючи на досить різноманітний асортимент існуючих сьогодні антигіпоксантив, проблема фармакологічної корекції гіпоксичного синдрому ще далека від розв'язання. Це можна пояснити в першу чергу одновекторністю дії більшості сучасних антигіпоксантив, які найчастіше не мають впливу на кілька ланок патогенезу гіпоксії. На жаль, більшість антигіпоксантив не позбавлені низки побічних ефектів і протипоказань, що істотно обмежують їхнє застосування. Крім того, ефективність багатьох препаратів обмежена їх порівняно низькою біодоступністю, що потребує застосування високих доз, необхідних для досягнення бажаного ефекту [7; 8; 18].

У цьому зв'язку особливої актуальності набула розробка антигіпоксантив із заданими оптимальними фармакокінетичними параметрами та фармакодинамічними ефектами, які одночасно вирізнялися б високою безпекою.

Співробітниками кафедри фармакології Луганського державного медичного університету досліджена фармакодинаміка та фармакокінетика координаційних сполук германію з різними біолігандами, синтезованих на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної на різних моделях гіпоксії.

Доведено, що координаційні сполуки германію з ніотиноювою кислотою й нікотинамідом (рис. 1) мають високу протекторну активність в умовах гіпоксичного синдрому при різних екстремальних станах, зокрема таких, як гіпоксія замкнутого простору, у тому числі на фоні перегріву, синдром тривалого роздавлювання, гостра церебральна ішемія, гостра інтоксикація динітрофенолом, що роз'єднує окисне фосфорилування, закрита черепно-мозкова травма та ін. [19–21].

Відомі нині характеристики фармакодинаміки потенційних антигіпоксантив серед германійорганічних сполук наводяться на рис. 2.

Особливо слід зазначити здатність комплексних сполук германію коригувати вміст основних компонентів мітохондріального та мікросомального електрон-транспортних ланцюгів гепатоцитів, стабілізувати процеси тканинного дихання та детоксикації, а також нормалізувати біоенергетичні процеси в клітині, у тому числі шляхом модифікації активності ферментів енергетичного обміну.

Багаторічний досвід роботи співробітників нашої кафедри довів перспективність пошуку антигіпоксантив серед похідних тіазолідину (рис. 3), синтезованих у лабораторії кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету під керівництвом проф. Р. Б. Лесика.

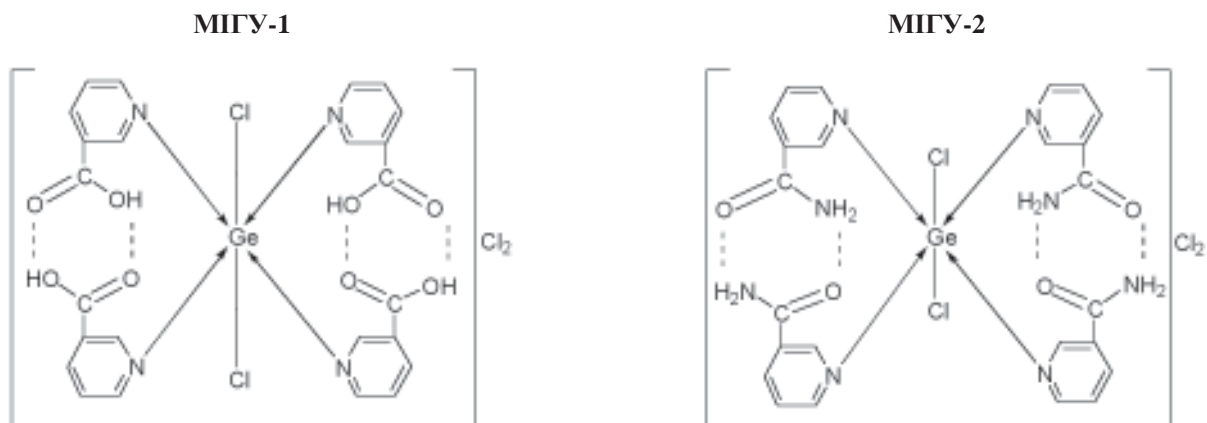


Рис. 1. Координаційні сполуки германію з ніотиноювою кислотою (MIGU-1) і нікотинамідом (MIGU-2)



Рис. 2. Основні ланки патогенезу гіпоксичного синдрому та точки дії координаційної сполуки германію з нікотиною кислотою

Так, встановлено, що сполука під лабораторним шифром Les-15 має чималу протекторну дію в умовах гіпоксії замкнутого простору, Les-2140 — при гострій гіпоксичній гіпоксії з наростаючою гіперкапнією у нагріваючому мікрокліматі, а Les-13 — в умовах гострої ішемії головного мозку [22–24].

Проведені комплексні дослідження дозволяють зробити висновок, що механізм протигіпоксичної та протиішемічної дії похідних тiazолідину досить багатогранний. Встановлено, що дані сполуки реалізують свій протекторний ефект завдяки запобігання

формуванню розповсюджені мембранопатії шляхом регуляції прооксидантно-антиоксидантного профілю внаслідок вираженої антиоксидантної дії з антирадикальними властивостями. Поряд із цим, потенційні антигіпоксанти коригують вміст основних компонентів аденілуکلєотидної системи, модифікують активність основних ферментів енергетичного гомеостазу, а також нормалізують рівень основних показників вуглеводного обміну при гіпоксичному синдромі. Свою протекторну активність похідні тiazолідину реалізують також за рахунок ко-

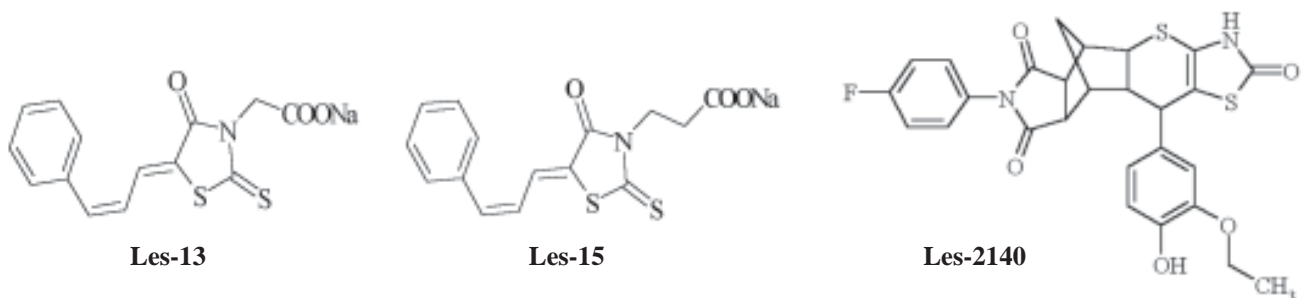


Рис. 3. Похідні тiazолідину: Les-13 (5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотiazолідин-3-ацетат натрію); Les-15 (5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонат натрію); Les-2140 (9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-дізапентацикло [9.5.1.02,10.04,8.012,16] гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон)

рекції вмісту основних компонентів мітохондріального та мікосомального електрон-транспортних ланцюгів гепатоцитів, стабілізуючи процеси тканинного дихання та детоксикації. Не менш важливу роль у протигіпоксичному ефекті досліджуваних сполук відіграє їхня здатність підсилювати функціонування захисно-компенсаторних функцій організму на етапі біотранспорту ендотоксинів в умовах гострої гіпоксії.

Досліджувані потенційні антигіпоксанти як серед германійорганічних сполук, так і похідних тіазолідину мають гарні перспективи застосування, оскільки вони не тільки пригнічують вільнорадикальне окиснювання та запобігають дисбалансу прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, але й нормалізують саму основу життєдіяльності клітини — її енергетику, що визначає всі інші функції. Особливо багатобіччю уявляється використання нових синтезованих антигіпоксантів у критичних станах, де вони можуть запобігати розвитку необоротних змін в органах і врятувати життя хворому.

До сказаного варто додати, що як координаційні сполуки германію з різними біолігандами, так і похідні тіазолідину належать до IV класу токсичності і є практично безпечними для теплокровних, у т. ч. і для людини.

Таким чином, на підставі аналізу численних даних літератури й результатів власних досліджень можна стверджувати, що найбільш перспективним підходом до фармакокорекції гіпоксичних станів, у тому числі екстремального генезу, є пошук ефективних і безпечних антигіпоксантів серед нових синтезованих сполук, основою фармакологічної дії яких є здатність коригувати всі ланки патогенезу киснезалежних патологічних станів. Пошук лікарських речовин із протигіпоксичною дією є більш обґрунтованим, ніж дослідження такої активності в досить обмеженої кількості існуючих засобів-антигіпоксантів не тільки через нездатність останніх комплексно впливати на багатогранний патогенез гіпоксії, її клінічні прояви та наслідки, але й через їхню низьку ефективність, наявність побічних ефектів і неможливість використання з метою монотерапії. Тому пошук і розробка нових сполук, основою фармакодинаміки яких є антигіпоксична активність, дозволить значно розширити перелік даної групи ліків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. — М.: Медицина, 1988. — 287 с.
2. Савченко Л. В., Лукьянчук В. Д. Современные представления о генезе гипоксического синдрома и принципах его фармакокоррекции (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал АМН України. — 1997. — Т. 3, № 4. — С. 554-566.
3. Бородин А. Д. Роль антигипоксантов в комплексной терапии экстремальных состояний // Общая и неотлож. хирургия. — 1991. — № 21. — С. 86-90.
4. Копцов С. В., Вахрушев А. Е., Павлов Ю. В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости. — 2002. — № 2. — С. 54-56.
5. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Антигипоксанти в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С. 50-55.
6. Оковитый С. В., Смирнов А. В. Антигипоксанти // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — Т. 64, № 3. — С. 76-80.
7. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (Часть I) // ФАРМиндекс-ПРАКТИК. — 2004. — Вып. 6. — С. 30-39.
8. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (Часть II) // ФАРМиндекс-ПРАКТИК. — 2005. — Вып. 7. — С. 48-63.
9. Семиголовский Н. Ю. Применение антигипоксантов в остром периоде инфаркта миокарда // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С. 56-59.
10. Румянцева С. А., Врублевский О. П., Грудчик И. Е. Антигипоксанти в лечении острого поражения головного мозга // Рус. мед. журнал. — 1999. — Т. 7, № 1. — С. 28-32.
11. Левитина Е. В. Влияние мексидола на клинико-биохимические проявления перинатальной гипоксии у новорожденных детей // Эксперим. и клин. фармакология. — 2001. — Т. 64, № 5. — С. 34-36.
12. Александрова А. Е., Енохин С. Ф., Медведев Ю. В. Антигипоксическая активность и механизм действия олифены // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат-лы Второй Всерос. конф. — М., 1999. — С. 5.
13. Смирнов В. С., Кузьмич М. К. Гипоксен. — СПб.: ФАРМиндекс-ПРАКТИК, 2001. — 104 с.
14. Перегич Н. Б. Неотон (механизмы действия и клиническое применение). — 2-е изд. — СПб.: Б. И., 2001. — 96 с.
15. Лукьянчук В. Д., Савченко Л. В. Антигипоксанти: состояние и перспективы // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 4. — С. 72-79.
16. Смирнов А. В., Аксенов И. В., Зайцева К. К. Коррекция гипоксических и ишемических состояний с помощью антигипоксантов // Военно-мед. журнал. — 1992. — № 10. — С. 36-40.
17. Савченко Л. В. Экспериментальное обоснование путей лекарской профилактики гипоксии замкнутого пространства в нагривающому мікрокліматі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Ін-т фармакології та токсикології АМН України. — К., 1999. — 36 с.
18. Костюченко А. Л., Семиголовский Н. Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов. — СПб.: ФАРМиндекс-ПРАКТИК, 2002. — Вып. 3. — С. 102-122.
19. Немайх О. Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05 / Нац. фарм. ун-т МОЗ України. — Харків, 2004. — 20 с.
20. Чадова Л. В., Сейфулліна І. Й., Ткаченко В. М. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протиішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 19-22.
21. Бабенко М. Н., Сейфулліна І. Й., Ткаченко В. Н. Изучение возможных путей детоксикации при остром отравлении динитроортокрезолом и применении координационного соединения германия с никотиномидом // Там же. — № 4 (90). — С. 18-20.
22. Оглоблина М. В. Пошук засобів профілактики ішемії головного мозку серед антиоксидантів в ряду похідних тіазолідину: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05 / Нац. фарм. ун-т МОЗ України. — Харків, 2006. — 20 с.
23. Ткаченко С. В., Лесик Р. Б., Лук'яничук В. Д. Порівняльна оцінка протигіпоксичної дії похідних тіазолідину // Фарм. журнал. — 2004. — № 5. — С. 88-93.
24. Рензак С. Я., Лесик Р. Б., Зіменковський Б. С. Скринінг потенційних антигіпоксантів із термопротекторними властивостями серед похідних тіазолідину // Матер. III Нац. з'їзду фармакологів України. — Одеса, 2006. — С. 120-121.