

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

В. И. Кресюн, чл.-корр. АМН Украины, д-р мед. наук, проф.,

И. И. Сейфуллина, д-р хим. наук, проф., Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская

БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕРМАНИЯ

Одесский государственный медицинский университет

Ухудшение экологии в Украине сопровождается негативным влиянием на организм разнообразных эндо- и экзогенных факторов. К ним, в первую очередь, относятся инфекции, алкоголь, радиация. Нерациональное использование медикаментозных средств также приводит к их токсическому воздействию на организм человека. Центральным органом химического гомеостаза организма является печень, которая принимает участие не только в накоплении и выделении в кровь различных токсических веществ, но и поглощает их из крови, метаболизирует и выводит из организма. Эти функции печени приводят к частой её патологии, которая среди причин смерти населения занимает восьмое место. По данным Министерства здравоохранения, ежегодно 5,5 млн населения Украины страдают заболеваниями желудочно-кишечного тракта, из которых 50 % приходится на поражение печени экзогенными токсинами.

Несмотря на широкий арсенал фармакологических средств, которые применяются для лечения и профилактики заболеваний печени (иммуномодуляторы, антиоксиданты, ингибиторы микросомальных ферментов, фосфолипидные препараты, стимуляторы метаболических процессов и др.), все они не в полной мере отвечают современным требованиям. Поэтому остается актуальной проблема поиска новых эффективных препаратов, не оказывающих токсического действия [1].

В качестве таких веществ в последние годы рассматриваются и изучаются координационные соединения металлов, созданные на основе естественных метаболитов. Выбор лигандов обусловлен их специфическими свойствами. Подбирая металлы и лиганды, синтезируют новые биологически активные вещества (БАВ) с заданными фармакологическими свойствами. При этом происходит не только уменьшение токсичности металла, но и усиление биоэффекта всех составляющих — и биолиганда, и металла. Такие соединения могут превосходить по силе эффекты исходных компонентов [2]. Эти принципы и были положены в основу создания новых БАВ — координационных соединений германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1), никотинамидом (МИГУ-2), янтарной кислотой (МИГУ-3), оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и магнием (МИГУ-6). Исследование фармакодинамики МИГУ-1, 2 и 3 показало, что данные соединения обладают выраженными мембранопротекторными свойствами и являются перспективными гепатопротекторными соединениями, при этом по убыванию активности они расположились в следующем порядке: МИГУ-1 > МИГУ-2 > МИГУ-3 [3; 4].

Исследованиями доказано, что новые вещества по силе гепатопротекторного действия превосходят такое лекарственное средство, как «Эссенциа-

ле». Важной особенностью соединений является то, что они при высокой фармакологической активности отличаются низкой токсичностью. При внутривенном введении МИГУ-1 $LD_{50}=1475$ мг/кг, МИГУ-2 — $LD_{50}=2100$ мг/кг и МИГУ-3 — $LD_{50}=2900$ мг/кг [3; 4].

Другие исследования показали, что эти соединения обладают нейротропной активностью депримирующего действия различной силы в зависимости от дозы и оказывают транквилизирующее, противосудорожное, миорелаксантное, противоязвенное и седативное действия [5].

Скрининговые исследования соединений МИГУ-4, 5 и 6 показали их высокую фармакологическую активность и низкую токсичность. Доказано, что они оказывают мембранопротекторное действие и являются перспективными гепато- и кардиопротекторными соединениями [6].

Обязательным требованием для дальнейшего внедрения в медицинскую практику данных соединений является изучение их фармакокинетики. Такого рода исследования на экспериментальной стадии дают возможность получить ценную информацию об особенностях их абсорбции, распределения и элиминации в организме животных и являются необходимым условием, предшествующим клиническим испытаниям. Информация, полученная при изучении особенностей кинетики новых БАВ, является основой для разработки рациональной фармакотерапии.

Динамика содержания германия в плазме крови и в печени крыс после однократного внутривенного введения МИГУ-1, 2, 3, 4, 5, 6 из расчета 37,5 мг/кг, M \pm m, n=9

Соединение	Орган	Время, ч						
		0,25	0,5	1	2	4	8	24
МИГУ-1	Печень	23,18 \pm 0,36	32,26 \pm 0,42	38,26 \pm 0,43	34,84 \pm 0,35	22,90 \pm 0,43	11,78 \pm 0,35	0
	Плазма крови	3,45 \pm 0,31	12,62 \pm 0,30	7,77 \pm 0,23	5,56 \pm 0,23	2,11 \pm 0,21	0,98 \pm 0,12	0,00 \pm 0,00
МИГУ-2	Печень	26,70 \pm 1,51	51,79 \pm 1,58	86,41 \pm 2,23	44,90 \pm 1,21	25,05 \pm 1,21	14,27 \pm 0,95	3,90 \pm 0,66
	Плазма крови	5,09 \pm 0,22	7,89 \pm 0,22	9,42 \pm 0,13	9,54 \pm 0,15	3,86 \pm 0,36	0	0
МИГУ-3	Печень	70,54 \pm 0,45	46,84 \pm 1,55	35,25 \pm 0,78	17,54 \pm 0,95	11,36 \pm 0,76	9,62 \pm 0,47	2,78 \pm 0,47
	Плазма крови	15,15 \pm 0,39	12,72 \pm 0,28	6,28 \pm 0,34	4,49 \pm 0,30	2,45 \pm 0,23	1,05 \pm 0,12	0,37 \pm 0,09
МИГУ-4	Печень	71,46 \pm 5,66	66,25 \pm 6,71	47,80 \pm 5,36	45,93 \pm 7,89	32,68 \pm 3,35	20,06 \pm 2,70	2,82 \pm 0,51
	Плазма крови	17,94 \pm 1,92	14,88 \pm 0,72	13,38 \pm 0,62	12,02 \pm 1,29	6,42 \pm 0,74	4,05 \pm 0,71	1,91 \pm 0,33
МИГУ-5	Печень	19,16 \pm 1,56	49,19 \pm 3,25	45,85 \pm 3,15	30,59 \pm 1,91	21,99 \pm 1,05	14,37 \pm 0,91	3,09 \pm 0,29
	Плазма крови	1,28 \pm 0,10	7,43 \pm 0,55	8,36 \pm 0,64	7,76 \pm 0,78	3,64 \pm 0,65	0,82 \pm 0,25	0,00 \pm 0,00
МИГУ-6	Печень	81,46 \pm 5,80	37,68 \pm 1,83	25,78 \pm 0,58	15,00 \pm 0,61	8,51 \pm 0,60	6,93 \pm 0,72	5,67 \pm 0,80
	Плазма крови	15,27 \pm 0,45	12,37 \pm 0,23	8,04 \pm 0,30	5,10 \pm 0,30	2,31 \pm 0,16	1,15 \pm 0,10	0,26 \pm 0,06

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 140–160 г. Все 6 соединений вводили однократно внутривенно из расчета 37,5 мг/кг германия. В интервалах времени 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 ч животных декапитировали и брали пробы плазмы крови и печени. Содержание комплексов в органах и тканях животных определяли по германию экстракционно-фотометрическим методом [8–12].

Предварительно, по предложенной нами методике, проводили подготовку проб, которая заключалась в гомогенизации тканей в сильнощелочной среде за счет гидролиза фосфолипидов [7]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием математического анализа по общепринятым методикам. Анализ экспериментальных данных проводился с использованием полулогарифмической зависимости концентрации германия от времени. Кинетика процессов распределения описывалась в рамках камерных моделей [8–10; 12].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования кинетики комплексов показали, что уже через 15 мин после внутривенного введения всех исследуемых соединений германий определялся в плазме крови и в печени экспериментальных животных, причем концентрация достоверно отличалась ($P < 0,05$). При этом после введения всех исследуемых соединений во всех без исключения интервалах времени концентрация германия в печени многократно превышала аналогичный показатель плазмы крови. Это объясняется тем, что плазма представляет собой камеру быстрого обмена с тканями.

Через 15 мин самая высокая концентрация германия в плазме крови определялась после введения МИГУ-4, а самая низкая — после введения МИГУ-5 (табл. 1). В печени в указанный интервал времени самая высокая концентрация германия определялась после введения МИГУ-6, а самая низкая — после введения МИГУ-5. Кинетика германия в плазме и печени для исследуемых соединений отличалась. Фармакокинетика германия, содержащегося в составе молекул МИГУ-1, 2 и 5, характеризовалась процессами абсорбции и элиминации. После введения МИГУ-3, 4 и 6 процессы абсорбции германия совершались в течение 15 мин.

Указанные БАВ быстро проникали в плазму и печень крыс, и пик концентрации германия определялся уже через 15 мин после введения. Небезынтересно отметить, что для всех изучаемых БАВ, кроме МИГУ-1 и 5, время достижения пика концентрации германия в плазме и печени совпадало. Для германия, входящего в состав МИГУ-1, пик концентрации в плазме наступал быстрее, а для МИГУ-5 — медленнее, чем в печени.

Затем содержание германия в плазме крови, после введения МИГУ-1, 2, 5, увеличивалось, так как его абсорбция с места введения продолжалась. Через 0,25 ч после введения МИГУ-3, 4, 6

концентрация германия снижалась, поскольку после достижения пика превалировала элиминация вещества. В печени сохранялась такая же тенденция для всех соединений. Для МИГУ-3, 4 и 6 в печени до 1 ч эксперимента преобладали процессы абсорбции, затем элиминации (см. табл. 1). При этом концентрация германия в тканях крыс, во временных интервалах эксперимента после введения исследуемых БАВ достоверно отличалась ($P < 0,05$). Так, за 15 мин (с 0,25 по 0,5 ч эксперимента) концентрация германия в плазме крови после введения МИГУ-1 выросла в 3,6 раза, МИГУ-2 — в 1,5; МИГУ-5 — в 5,8 раза; а МИГУ-3, 4, 6 уменьшилась в 1,2 раза. Примерно такая же тенденция наблюдалась и в печени, где содержание германия для МИГУ-1 увеличивалось в 1,5 раза; МИГУ-2 — в 3,5 раза; МИГУ-5 — в 2,5 раза, а МИГУ-3 и 4 уменьшалось примерно в 1,5 раза; МИГУ-6 — в 2,5 раза (см. табл. 1).

Фаза абсорбции после введения данных соединений заканчивалась в разные интервалы времени и определялась пиками концентрации. Максимальная концентрация германия в плазме крови после введения МИГУ-1 определялась через 0,5 ч, МИГУ-2 — через 2 ч, МИГУ-3, 4, 6 — через 0,25 ч, МИГУ-5 — через 1 ч. В печени пик концентрации германия, содержащегося в составе МИГУ-3, 4 и 6, определялся через 15 мин, а МИГУ-1, 2 и 6 — через 1 ч исследования. По величине максимальной концентрации германия в плазме крови соединения можно расположить таким образом: МИГУ-4 > МИГУ-6 > МИГУ-3 > МИГУ-1 > МИГУ-2 > МИГУ-5. Для печени закономерность не сохраняется, она выглядит следующим образом: МИГУ-2 > МИГУ-6 > МИГУ-4 > МИГУ-3 > МИГУ-5 > МИГУ-1 (см. табл. 1).

Содержание германия в плазме крови после введения МИГУ-1 снижалось быстрее по сравнению с печенью. Так, за 7 ч (с 1-го по 8-й час эксперимента) концентрация германия

в печени снизилась в 3,5 раза, тогда как в плазме — в 8 раз. Таким образом, концентрация германия, находящегося в составе молекулы МИГУ-1, в течение 4 ч в печени была достаточно высокой, затем резко снижалась и к 24 ч исследования германий в печени не определялся совсем (см. табл. 1).

После введения МИГУ-2 в интервалах времени 0,5–2 ч в плазме определялся стационарный уровень концентрации германия. Такой же стационарный уровень концентрации германия характерен и для МИГУ-5, что можно объяснить сходством состава молекулы. Кинетика германия в печени имеет сходство с МИГУ-2, но при этом концентрация значительно выше и время элиминации больше. Содержание германия в печени изменялось резко по сравнению с плазмой (примерно в 1,5–2 раза за каждый временной интервал) (см. табл. 1).

Кинетика распределения германия в плазме и печени после введения МИГУ-3 имеет сходство. Небезынтересно отметить, что при этом концентрация германия в печени за большинство временных интервалов была примерно в 3–5 раз выше, чем в плазме. При этом содержание германия в печени и плазме снижалось медленно.

Концентрация германия в плазме крови и печени после введения МИГУ-4 имела свои особенности. Содержание германия в печени снижалось медленнее, а высокие концентрации сохранялись длительно по сравнению со всеми остальными изучаемыми соединениями (через 8 ч исследования определялось 20 мкг/г германия). Для германия, входящего в состав МИГУ-4, характерен стационарный уровень концентрации германия в печени в интервалах времени 1–2 ч, чего не наблюдалось после введения других исследуемых соединений. Содержание германия в плазме тоже снижалось медленно, при этом во всех временных интервалах превышало аналогичный показатель для остальных изучаемых БАВ (см. табл. 1).

Для германия, входящего в

состав МИГУ-5, характерно быстрое достижение пика концентрации и в плазме, и в печени, а затем медленное снижение. При этом через 15 мин после введения МИГУ-5 определялась самая низкая среди всех изучаемых БАВ концентрация германия в плазме.

Германий, входящий в состав МИГУ-6, в печени быстро достигал пика концентрации, но и быстро элиминировал. При этом во всех интервалах времени после 1 ч эксперимента концентрация германия в печени была наименьшей среди всех указанных БАВ. Содержание германия в плазме во временных интервалах до 4 ч снижалось медленнее по сравнению с печенью, а после указанного интервала времени — быстрее. Такая же тенденция кинетики германия в плазме наблюдалась в большинстве изучаемых координационных соединений германия с биолигандами.

Близкие значения концентраций германия в плазме через 0,5 ч эксперимента характерны для МИГУ-1, 3 и 6; через 1 ч — для МИГУ-1, 5 и 6; через 2 ч — для МИГУ-1 и 6; через 4 ч — для МИГУ-1, 3 и 6; через 8 ч — для МИГУ-1, 3, 5, 6; через 24 ч — для МИГУ-1, 2 и 5. Концентрация германия в печени имела близкие значения через 0,15 ч после введения МИГУ-3 и 4; через 2 ч — после введения МИГУ-2 и 4; через 4 ч — после МИГУ-1 и 6; через 8 ч — после МИГУ-2 и 5; через 24 ч — после МИГУ-1 и 5, 3 и 4 (см. табл. 1).

После линеаризации экспериментальных данных проводился анализ полулогарифмической зависимости концентрации германия от времени, определялся тип фармакокинетической модели. Фармакокинетические параметры германия в органах и тканях крыс рассчитывались в рамках камерных моделей [11; 12].

Анализ экспериментальных данных показал, что кривая зависимости концентрации германия от времени в плазме крови и в печени после введения МИГУ-1, 2 и 5 носила моноэкспоненциальный характер, по-

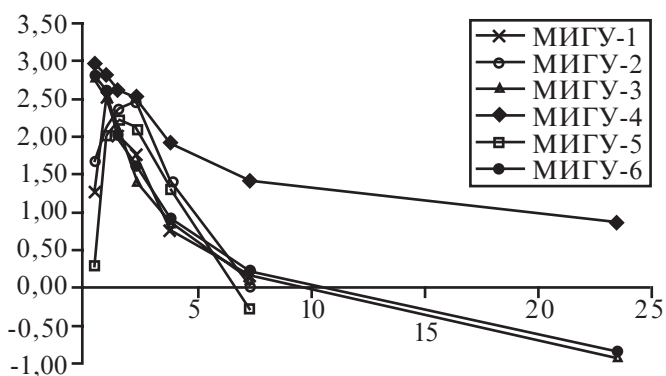


Рис. 1. Кинетика содержания германия в плазме крови после внутривенного введения соединений из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы крысы. По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — логарифм концентрации германия

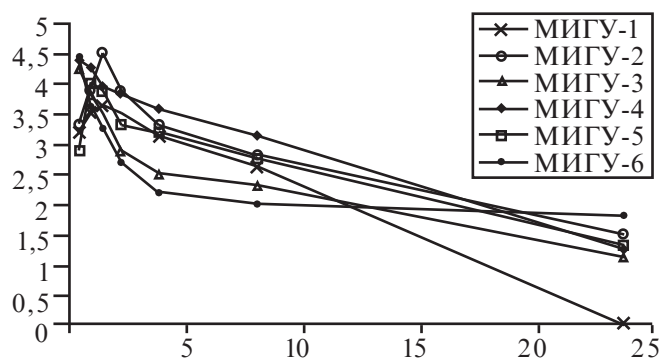


Рис. 2. Кинетика содержания германия в печени после внутривенного введения соединений из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы крысы. По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — логарифм концентрации германия

этому и описывалась однокамерной моделью со всасыванием, а МИГУ-3, 4 и 6 в плазме — без всасывания. Кинетика германия в печени после введения МИГУ-4 имела моноэкспоненциальный характер и описывалась однокамерной моделью без всасывания. Кинетика германия, входящего в состав МИГУ-3 и 6, в печени носила биэкспоненциальный характер и описывалась двухка-

мерной моделью без всасывания (рис. 1, 2).

Для расчета линейной регрессии использовали модификацию метода наименьших квадратов взвешенных величин [11]. Из полученных расчетных данных фармакокинетических параметров следует, что кинетика изучаемых соединений, определенная по германию, имела ряд особенностей, которые не выявлялись при анали-

зе абсолютных величин. В рамках однокамерных моделей со всасыванием, германий после введения МИГУ-1 быстро проникал в плазму крови, а после введения МИГУ-2 — медленнее (табл. 2). Об этом свидетельствуют высокая константа скорости абсорбции и короткий период полуабсорбции германия, содержащегося в составе МИГУ-1, по сравнению с МИГУ-2. Германий, входящий

Таблица 2
Фармакокинетические параметры германия в плазме крови в рамках однокамерных моделей после внутривенного введения комплексов (37,5 мг/кг германия)

Параметры	Соединение					
	МИГУ-1	МИГУ-2	МИГУ-3	МИГУ-4	МИГУ-5	МИГУ-6
Константа скорости элиминации, ч ⁻¹	0,34±0,03	0,45±0,03	0,16±0,01	0,09±0,00	0,33±0,06	0,14±0,00
Константа скорости абсорбции, ч ⁻¹	9,33±0,81	1,40±0,04	—	—	5,41±0,41	—
Период полуэлиминации, ч	2,03±0,15	1,53±0,08	4,43±0,18	7,36±0,41	2,09±0,40	4,88±0,21
Период полуабсорбции, ч	0,07±0,01	0,49±0,01	—	—	0,13±0,01	—
Максимальная концентрация препарата, мкг/г	12,63±0,30	9,54±0,15	15,15±0,39	17,94±1,92	8,36±0,64	15,27±0,45
Время достижения макс. концентрации, ч	0,50	2,00	0,25	0,25	1,00	0,25
Кажущаяся начальная концентрация, мкг/мл	14,98±0,31	23,58±0,15	—	—	11,65±0,68	—
Клиренс, мл/ч	0,89±0,08	1,06±0,03	0,39±0,00	0,20±0,00	1,14±0,09	0,35±0,00
Площадь под фармакокинетической кривой, мкг·ч·мл ⁻¹	30,50±0,29	37,36±0,13	96,91±4,36	190,41±25,10	35,89±0,62	107,55±5,20
Среднее время пребывания в организме, ч	2,93±0,22	2,21±0,12	6,40±0,26	10,61±0,60	3,02±0,58	7,04±0,30
Объем распределения, мл	2,62±0,01	1,59±0,07	2,48±0,09	2,12±0,32	2,24±0,05	2,46±0,10

в состав МИГУ-3, 4 и 6, быстро достигал пика концентрации по сравнению с другими исследуемыми БАВ.

В рамках однокамерных моделей быстро из плазмы элиминировал германий, содержащийся в составе МИГУ-2, а сравнительно медленно — МИГУ-4. Об этом свидетельствует короткий период полуэлиминации и высокая константа скорости элиминации (см. табл. 2). Близкие значения показателей элиминации германия у МИГУ-1 и 5. С этими данными согласуются и значения показателя клиренса. Самый высокий клиренс имеет германий, содержащийся в составе молекулы МИГУ-5 и 2, а самый низкий — МИГУ-4. Соответственно, недолгое время пребывания германия в плазме характерно для МИГУ-2 и сравнительно длительное — для МИГУ-4. Близкие значения времени удержания германия в плазме характерны для МИГУ-1 и 5.

Величина кажущегося объема распределения свидетельствует о распределении германия в межклеточной и внутриклеточной жидкостях и для всех соединений колеблется в интервале 1,59–2,62 мл. Величина площади под фармакокинетической кривой для изучаемых БАВ зависит от скорости абсорбции и элиминации германия, а также концентрации в ткани. Высокий показатель

AUC характерен для МИГУ-6 и низкий — для МИГУ-1.

После введения МИГУ-5 германий абсорбировался в печень быстрее по сравнению с МИГУ-2 и 1, о чем свидетельствуют высокая константа скорости абсорбции и короткий период полуабсорбции (табл. 3). Из печени быстрее, по сравнению с другими изучаемыми БАВ, элиминировал германий, содержащийся в составе молекулы МИГУ-5, о чем свидетельствует короткий период полуэлиминации и высокая константа скорости элиминации. Сравнительно медленно элиминировал германий, определяемый после введения МИГУ-2 и 4. Для указанных соединений характерны одинаковые значения периодов полуэлиминации и констант скорости элиминации.

Величины клиренса германия после введения изучаемых БАВ были одинаковыми и низкими для МИГУ-2 и 4 и на порядок выше — для МИГУ-1 и 5. Самая низкая кажущаяся начальная концентрация германия в печени, в рамках однокамерных моделей, определялась после введения МИГУ-1, а самая высокая — после введения МИГУ-2. Следовательно, германий, входящий в состав МИГУ-2, хорошо распределялся во внутри- и межклеточной жидкости печени, а МИГУ-1 — сравнительно хуже.

По величине площади под фармакокинетической кривой

судят об относительной биодоступности вещества. Анализ полученных данных показал, что наибольшая площадь под фармакокинетической кривой характерна для германия, входящего в состав МИГУ-4, а наименьшая — для МИГУ-1. Среднее время пребывания германия в печени после введения координационных соединений германия с биолигандами колебалось от 3 (МИГУ-5) до 7 ч (МИГУ-2 и 4). Небезынтересно отметить, что объем распределения германия, входящего в состав МИГУ-4 и 5, был одинаковым, при этом в 2,6 раза ниже, чем МИГУ-1.

Фармакокинетические параметры германия в печени после введения МИГУ-3 и 6 определялись в рамках двухкамерных моделей без всасывания. Скорость процесса абсорбции германия после введения обоих соединений была примерно одинаковой, и пик концентрации определялся через 0,15 ч эксперимента. Скорость процесса элиминации отличалась значительно: период полуэлиминации германия, входящего в состав МИГУ-6, в 2 раза превышает аналогичный показатель МИГУ-3. Небезынтересно отметить, что скорость перехода германия из центральной камеры в периферическую для обоих соединений превышает скорость обратного процесса. При этом скорости перехода между обеими камерами выше

Таблица 3

Фармакокинетические параметры германия в печени в рамках однокамерных моделей после внутрибрюшинного введения комплексов (37,5 мг/кг германия)

Параметры	Соединение			
	МИГУ-1	МИГУ-2	МИГУ-4	МИГУ-5
Константа скорости элиминации, ч ⁻¹	0,17±0,01	0,14±0,01	0,14±0,04	0,34±0,18
Константа скорости абсорбции, ч ⁻¹	3,08±0,04	2,11±0,09		14,16±1,15
Период полуэлиминации, ч	4,12±0,08	5,15±0,50	5,09±0,19	2,02±1,08
Период полуабсорбции, ч	0,23±0,01	0,33±0,01		0,05±0,00
Максимальная концентрация препарата, мкг/г	38,26±0,43	86,41±2,23	71,46±5,66	49,19±3,25
Время достижения макс. концентрации, ч	1,00	1,00	0,25	0,50
Кажущаяся начальная концентрация, мкг/мл	45,27±0,43	98,87±2,26	84,52±3,98	58,4±3,90
Клиренс, мл/ч	0,15±0,01	0,06±0,01	0,07±0,0002	0,23±0,02
Площадь под фармакокинетической кривой, мкг·ч·мл ⁻¹	258,21±0,08	432,92±0,31	525,14±50,71	361,37±0,93
Среднее время пребывания в организме, ч	5,94±0,12	7,42±0,71	7,38±0,26	2,91±1,55
Объем распределения, мл	0,88±0,01	0,38±0,03	0,299±0,034	0,32±0,02

Фармакокинетические параметры печени в рамках двухкамерных моделей после внутрибрюшинного введения МИГУ-3 и 6 (37,5 мг/кг германия)

Параметры	Обозначение	Значение	
		МИГУ-3	МИГУ-6
Максимальная концентрация препарата, мкг/г	C_{max}	70,54±0,45	81,46±5,80
Константа элиминации, ч ⁻¹	K_{el}	0,33±0,07	0,25
Кажущаяся константа элиминации, ч ⁻¹	k	0,08±0,02	0,18±0,07
Константы скоростей перехода, ч ⁻¹	K_{21}	0,31±0,04	0,04±0,00
	K_{12}	0,79±0,21	0,27±0,01
Период полуэлиминации, ч ⁻¹	$T_{1/2}$	9,12±2,03	19,80±7,63
Кажущаяся начальная концентрация, мкг/г	C_0	16,66	11,67±1,23
Объем распределения, мл	V_d	1,75±0,35	2,80±0,84
Общий объем распределения, мл	V_l	0,40±0,05	0,55±0,02
Стационарный объем распределения, мл	V_{ss}	1,42±0,38	2,51±0,13
Общий клиренс, мл/ч	CL_t	0,13±0,02	0,10±0,02
Площадь под фармакокинетической кривой, мкг·ч·мл ⁻¹	AUC	314,98±67,80	539,06±6,44
Среднее время пребывания препарата в организме, ч	MRT	13,16±1,98	28,57±1,10

для МИГУ-3. Показатель объема распределения выше у германия, входящего в состав МИГУ-6, что свидетельствует о лучшем его распределении в печени крыс по сравнению с МИГУ-3.

Показатель клиренса германия после введения МИГУ-6 ниже, чем в МИГУ-3 (табл. 4). Низкий показатель константы скорости элиминации и клиренса германия, входящего в состав МИГУ-6, обусловило увеличение площади под фарма-

кокинетической кривой и времени пребывания вещества в печени. Способность германия после введения комплексов поступать из плазмы крови в печень характеризуется отношением концентрации германия в печени (тест-ткань) к его содержанию в плазме крови (тест-объект) и закономерностью изменения концентрации во времени (рис. 3).

Анализ указанных соотношений позволяет отнести печень, после введения всех изу-

чаемых БАВ, к периферическому отсеку кинетической схемы распределения вещества, что важно учитывать в клинической практике для оптимизации режима дозирования.

Выводы

1. Германий после введения МИГУ-3, 4 и 6 быстро проникал в плазму и печень. Максимальные концентрации определялись через 15 мин эксперимента. После введения МИГУ-5 пик концентрации определялся че-

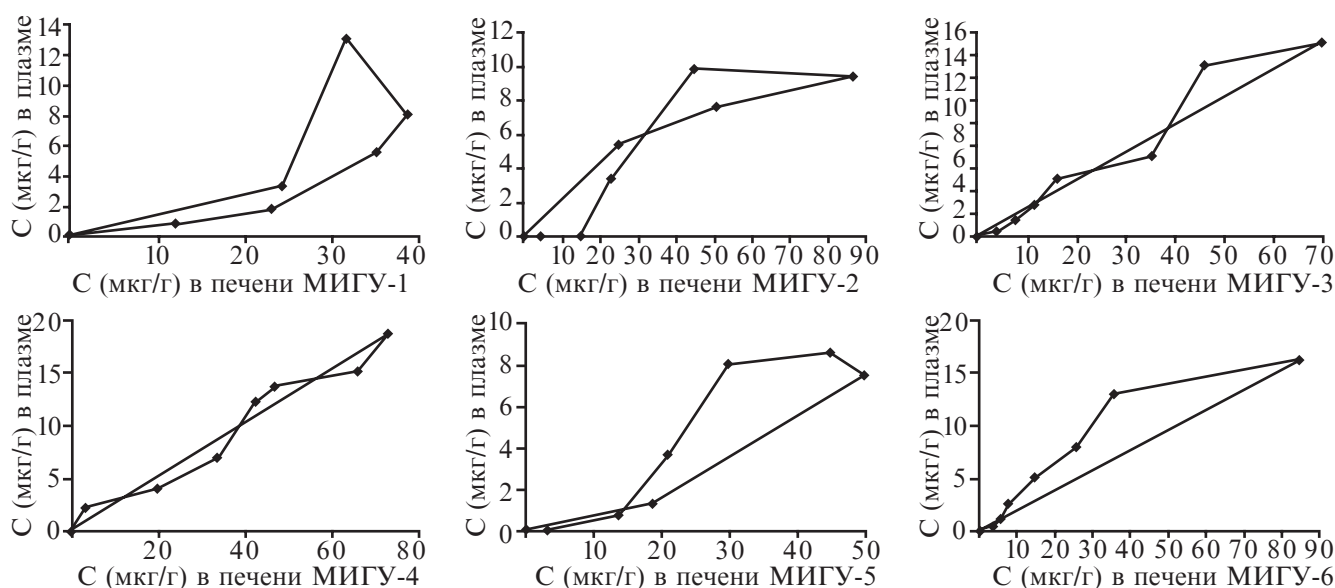


Рис. 3. Содержание германия в плазме крови и в печени после однократного внутрибрюшинного введения комплексов (37,5 мг германия)

рез 30 мин, а при введении МИГУ-1 и 2 — через 1 ч исследования. При этом после введения всех исследуемых соединений во всех без исключения интервалах времени концентрация германия в печени многократно превышала аналогичный показатель плазмы крови.

2. Германий после введения комплексов элиминировал из плазмы быстрее, чем из печени. После введения МИГУ-1 через 24 ч исследования германий не определялся, а наибольшая концентрация в этом же интервале определялась после введения МИГУ-6.

3. Максимальные концентрации германия в плазме крови после введения всех соединений ниже аналогичных в печени в 3–5 раз.

4. Германий после введения всех исследуемых БАВ в печени достигал максимальных концентраций одновременно с максимумом в плазме, за исключением МИГУ-2, где максимум в печени наступил на 30 мин позже, чем в плазме крови.

5. Для германия, входящего в состав МИГУ-4, характерен стационарный уровень концентрации германия в печени в интервалах времени 1–2 ч, а в плазме — для МИГУ-2 и 5 в интервалах времени 0,5–2 ч.

6. Кинетика германия в плазме крови после введения МИГУ-1, 2 и 5 может быть опи-

сана в рамках однокамерной модели со всасыванием, МИГУ- 3, 4 и 6 — в рамках однокамерной модели без всасывания. Кинетика германия, содержащегося в составе молекул МИГУ-1, 2, 5, в печени может быть описана в рамках однокамерной модели со всасыванием, МИГУ-4 — в рамках однокамерной модели без всасывания. Кинетика германия в печени после введения МИГУ-3 и 6 может быть описана в рамках двухкамерной модели без всасывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М. Д.* Лекарства XXI века. — М.: Медицина, 1998. — 279 с.
2. *Акбаров А. Б., Харитонов Ю. Я., Исламов М. Н.* Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биоконплексов // Журн. неорганической химии. — 1993. — Т. 38, № 2. — С. 312-326.
3. *Антоненко П. Б., Кресюн В. Й., Шандра О. А.* Вплив сполук германію з біолігандами на експериментальні форми судомного синдрому // Ліки. — 1997. — № 4. — С. 47-50.
4. *Кресюн В. И., Годован В. В., Кресюн Н. В.* Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия // Наук. вiсн. Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». — 1999. — Вип. 10. — С. 99-100.
5. *Синтез и фармакологическое изучение нового класса лекарственных*

средств на основе координационных соединений германия с биолгандами: Отчет о НИР (закл.) № 37 / Одес. мед. ин-т; Рук. проф. В. Й. Кресюн. — Одесса, 1996. — 268 с.

6. *Кресюн В. И., Волощенко В. А.* Гепатотропные эффекты нового класса БАВ оксидилдифосфоната германия // Наук. конф. «Школа академика О. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи». — К., 1994. — С. 57-57.

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

8. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А.* Фармакокинетика: Руководство. — М.: Медицина, 1980. — 223 с.

9. *Методические рекомендации по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств.* — К.: Фарм. комитет МОЗ Украины, 1995. — 25 с.

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

11. *Фармакокинетика* / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 381 с.

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

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская
БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕРМАНИЯ

Изучена фармакокинетика координационных соединений германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1), никотинамидом (МИГУ-2), янтарной кислотой (МИГУ-3), оксидилдифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5), магнием (МИГУ-6) в плазме крови и в печени крыс по иону-комплексобразователю после однократного внутрибрюшинного введения БАВ. Германий определяли экстракционно-фотометрическим методом. Обнаружено, что все комплексы хорошо проникают в плазму крови и печень, причем, МИГУ-3, 4 и 6 проникают быстрее. Элиминируют, в основном, в течение 24 ч, быстрее всех из плазмы крови элиминирует германий, содержащийся в составе МИГУ-2, а из печени — МИГУ-1. Медленнее выводился из плазмы и печени германий после введения МИГУ-4.

Ключевые слова: фармакокинетика, координационные соединения, германий, оксидилдифосфоновая кислота.

UDC 547.419.5:616-089-87;616-073.524

V. I. Kresyun, I. I. Seyfullina, E. F. Shemonayeva, A. G. Vidavskaya
BIOKINETIC PROPERTIES OF NEW GERMANIUM DERIVATIVES

It was studied pharmacokinetics of coordinative compounds of Germanium with nicotinic acid (MIGU-1), nicotinamide (MIGU-2), succinic acid (MIGU-3), oxytilidendiphosphonate of Germanium with nicotinic acid (MIGU-4), nicotinamide (MIGU-5), magnesium element (MIGU-6) in blood plasma and in rats' liver after single-use intraperitoneal introduction of BAS germanium was determined by extraction-photometric method. The results of research have shown that all complexes readily penetrate into blood plasma and liver, MIGU-3, 4 and 6 penetrate faster. BAS elimination occurs basically within 24 hours. Germanium which is in the structure of MIGU-2 eliminates from blood plasma faster than all the rest, and germanium which is in the structure of MIGU-1 eliminates from liver. Germanium eliminates more slowly from blood plasma and liver after introduction of MIGU-4.

Key words: pharmacokinetics, coordinative compounds, germanium, oxytilidendiphosphonic acid.