

В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, А. Г. Відавська

## ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Одеський державний медичний університет

З давніх часів фармацевтичні препарати вважалися потенційно небезпечними. В сучасній медицині використовується безліч фармакотерапевтичних засобів, але не всі вони повною мірою відповідають сучасним вимогам. За даними статистики, 10–20 % пацієнтів лікарень страждають від небажаних реакцій. У зв'язку з цим постійно триває пошук нових ефективних і безпечних лікарських засобів [1].

В останні десятиріччя встановлена незамінність так званих біометалів у механізмах нормального функціонування систем організму, з'ясована роль мікроелементів (металів) у життєдіяльності людини, вивчена їх специфічна фармакологічна активність. Перспективним напрямом пошуку нових безпечних лікарських засобів вважається синтез координаційних сполук металів з біолігандами — природними метаболітами, до яких і належать координаційні сполуки германію з біолігандами [2]. На кафедрі загальної та клінічної фармакології ОдМУ та кафедрі органічної хімії і полімерів ОНУ ім. І. І. Мечникова синтезовано і вивчено координаційну сполуку германію з нікотиною кислотою (МІГУ-1). Ця робота є фрагментом науково-дослідної програми в рамках цільового завдання МЗ України «Синтез і фармакологічне вивчення нового класу лікарських засобів на основі координаційних сполук германію з біолігандами».

Вивчення фармакодинаміки цієї сполуки показало, що

МІГУ-1 є фармакологічно активною і водночас малотоксичною речовиною. Біологічно активна речовина (БАР) виявляє нейротропну активність депримуєчої дії, а також мембранопротекторні властивості [3; 4]. Залежно від дози сполука учиняє транквілізуючу, протисудомну, міорелаксантну, протиагресивну і седативну дію [5]. На моделі токсичного гепатиту вивчена сполука проявляє чітку гепатозахисну дію, яка за силою перевершує такий лікарський засіб, як есенціале. Важливою особливістю МІГУ-1 є те, що вона при високій фармакологічній активності відрізняється низькою токсичністю (при внутрішньочеревинному введенні  $LD_{50} = 1475$  мг/кг). Висока фармакологічна активність і низька токсичність обумовили її подальше вивчення для впровадження в клінічну практику [5; 6].

Обов'язковим етапом доклінічного дослідження майбутнього лікарського засобу є вивчення його фармакокінетики і визначення фармакокінетичних параметрів [7]. Такі дослідження на експериментальній стадії дають можливість одержати цінну інформацію про особливості абсорбції, розподілу й елімінації сполуки в організмі тварин і є необхідною умовою, яка передуює клінічним дослідженням. Інформація, отримана при вивченні особливостей кінетики, є основою для розробки раціональної фармакотерапії. Особлива увага приділяється вивченню фармакокінетики та визначенню фармакокінетич-

них параметрів БАР в організмі тварин. Оскільки доведена гепатопротекторна дія сполуки, дана робота присвячена вивченню фармакокінетики МІГУ-1 в печінці.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–160 г. Сполуку вводили одноразово внутрішньочеревинно з розрахунку 37,5 мг/кг германію. В інтервалах часу 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 год тварин декапітували, потім брали проби плазми крові і печінки. Вміст комплексу в тканинах тварин визначали за германієм екстракційно-фотометричним методом [9].

Попередньо, за запропонованою нами методикою, проводили підготовку проб, яка полягала в гомогенізації тканин у сильнолужному середовищі за рахунок гідролізу фосфоліпідів [7]. Отримані дані обробляли статистично з використанням математичного аналізу за загальноприйнятими методиками. Аналіз експериментальних даних проводився з використанням напівлогарифмічної залежності концентрації германію від часу. Кінетика процесів розподілу описувалася в рамках кінетичних моделей [8; 10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження кінетики комплексу показали, що вже через 15 хв після внутрішньочеревинного введення досліджуваної сполуки германій визначав-



Кінетика вмісту германію в плазмі крові та в печінці щурів після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-1 із розрахунку 37,5 мг/кг германію,  $M \pm m$ ,  $n=9$

Тканини	Час, год						
	0,25	0,5	1	2	4	8	24
Печінка, мкг/г	23,18±0,36	32,26±0,42	38,26±0,43	34,84±0,35	22,90±0,43	11,78±0,35	0
Плазма крові, мкг/мл	3,45±0,31	12,62±0,30	7,77±0,23	5,56±0,23	2,11±0,21	0,98±0,12	0

ся в плазмі крові й у печінці експериментальних тварин, причому концентрація його вірогідно відрізнялася ( $P < 0,05$ ). В усіх без винятку інтервалах часу концентрація германію в печінці багаторазово перевищувала аналогічний показник плазми крові. Це пояснюється тим, що плазма являє собою камеру швидкого обміну з тканинами.

Кінетика германію в плазмі і печінці відрізнялася. Через 15 хв концентрація БАР у печінці майже у вісім разів перевищувала концентрацію в плазмі крові, що свідчить про швидке проникнення сполуки (табл. 1). МІГУ-1 швидко надходила в плазму і вже через 30 хв після введення досягла піка концентрації. В печінці максимальна концентрація визначалася через 1 год, при цьому в інтервалах часу 0,5–

1–2 год вміст БАР був високим і мало відрізнявся (6–4 мкг/г). Як видно з табл. 1, у печінці до 1 год експерименту переважали процеси абсорбції, а потім елімінації. В плазмі крові процеси елімінації переважали вже через 30 хв після введення. Через 1 год після введення сполуки вміст германію в плазмі крові значно зменшувався, а через 2 год — становив половину максимальної концентрації. При цьому в інтервалі часу 1–2 год спостерігався майже стаціонарний його рівень, що свідчить про інтенсивний обмін між плазмою та тканинами, в тому числі і тканиною печінки.

Вміст германію в плазмі крові після введення МІГУ-1 зменшувався швидше порівняно з печінкою. Так, за 7 год (з 1-ї по 8-му годину експеримен-

ту) концентрація германію в печінці знизилася в 3,5 разу, тимчасом як у плазмі — у 8 разів. Таким чином, концентрація МІГУ-1 у печінці протягом 4 год була досить високою порівняно з плазмою крові. В інтервалі часу 4–8 год і в печінці, і в плазмі крові концентрація сполуки зменшувалася вдвічі. При цьому через 8 год після введення рівень германію в печінці відповідав його максимуму, який визначався в плазмі через 30 хв від початку експерименту. Через 8 год у плазмі виявлялися лише сліди германію, а через 24 год дослідження германій ні в печінці, ні в плазмі крові не визначався зовсім (див. табл. 1). Таким чином, швидкість елімінації сполуки з плазми переважала.

Після лінеаризації експериментальних даних проведено аналіз напівлогарифмічної залежності концентрації германію від часу й визначено тип фармакокінетичної моделі (рис. 1). Фармакокінетичні параметри германію розраховувалися в рамках камерних моделей [10].

Аналіз експериментальних даних показав, що крива залежності концентрації германію від часу в плазмі крові і печінці після введення МІГУ-1 мала моноекспоненційний характер, тому й фармакокінетика сполуки описувалася однокамерною моделлю з усмоктуванням (див. рис. 1). Для розрахунку лінійної регресії використовували модифікацію методу найменших квадратів зважених величин і спеціальні програми [10].

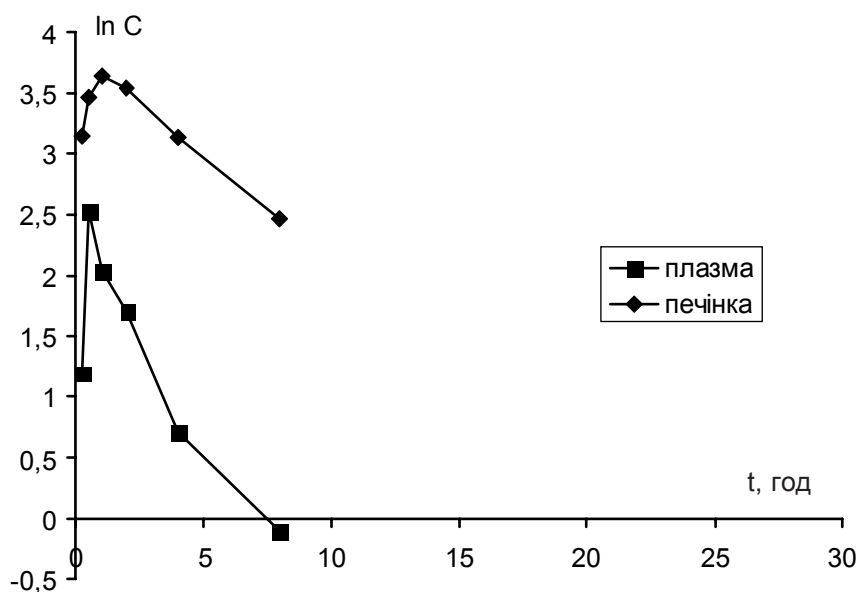


Рис. 1. Кінетика вмісту германію в плазмі крові та в печінці щурів після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-1 із розрахунку 37,5 мг/кг германію в напівлогарифмічних координатах. Абсциса — час, ордината —  $\ln C$  (однокамерні фармакокінетичні моделі)

**Фармакокінетичні параметри германію в плазмі крові та в печінці після внутрішньочеревинного введення МІГУ-1 (37,5 мг/кг германію)**

Параметри	Тканини	
	Плазма крові	Печінка
Константа швидкості елімінації, год <sup>-1</sup>	0,34±0,03	0,17±0,01
Константа швидкості абсорбції, год <sup>-1</sup>	9,33±0,81	3,08±0,04
Період напівелімінації, год	2,03±0,15	4,12±0,08
Період напівабсорбції, год	0,07±0,01	0,23±0,01
Максимальна концентрація, мкг/г	12,63±0,30	38,26±0,43
Час досягнення максимальної концентрації, год	0,50	1,00
Уявна початкова концентрація, мкг/мг (мкг/мл)	14,98±0,31	45,27±0,43
Кліренс, мл/год	0,89±0,08	0,15±0,01
Площа під фармакокінетичною кривою, мкг-год·мл <sup>-1</sup>	30,50±0,29	258,21±0,08
Середній час перебування в організмі, год	2,93±0,22	5,94±0,12
Об'єм розподілу, мл	2,62±0,01	0,88±0,01

Отримані розрахункові дані фармакокінетичних параметрів наведено в табл. 2. З них випливає, що кінетика досліджуваної сполуки, яка була визначена за германієм, мала свої особливості, що не виявлялися при аналізі абсолютних величин. З табл. 2 видно, що германій після введення МІГУ-1 утрити швидше проникав у плазму крові порівняно з печінкою. Про це свідчать висока константа швидкості абсорбції і короткий період напівабсорбції германію, що входить до складу МІГУ-1. Швидкість елімінації сполуки з плазми теж переважала (вдвічі), про що свідчать короткий період напівелімінації і висока константа швидкості елімінації (див. табл. 2). З цими даними узгоджуються і значення показника кліренсу. Відповідно і час перебування германію в плазмі вдвічі менший, ніж у печінці.

Величина уявного об'єму розподілу свідчить про розподіл германію в міжклітинній і внутрішньоклітинній рідинах і коливається в інтервалі 0,88–2,62 мл. Площа під фармакокінетичною кривою залежить від швидкості абсорбції й елімінації германію, а також його концентрації в тканині. Показник AUC для печінки у 8 разів більший порівняно з аналогічним показником для плазми.

Здатність германію після введення комплексу надходити з плазми крові в печінку характеризується відношенням концентрації германію в печінці (тест-тканина) до його вмісту в плазмі крові (тест-об'єкт) і закономірністю зміни концентрації в часі (рис. 2). Аналіз зазначених співвідношень дозволяє зарахувати печінку після уведення досліджуваної БАР до центрального відсіку кінетичної схеми розподілу речовини, що важливо враховувати в клінічній практиці для оптимізації режиму дозування.

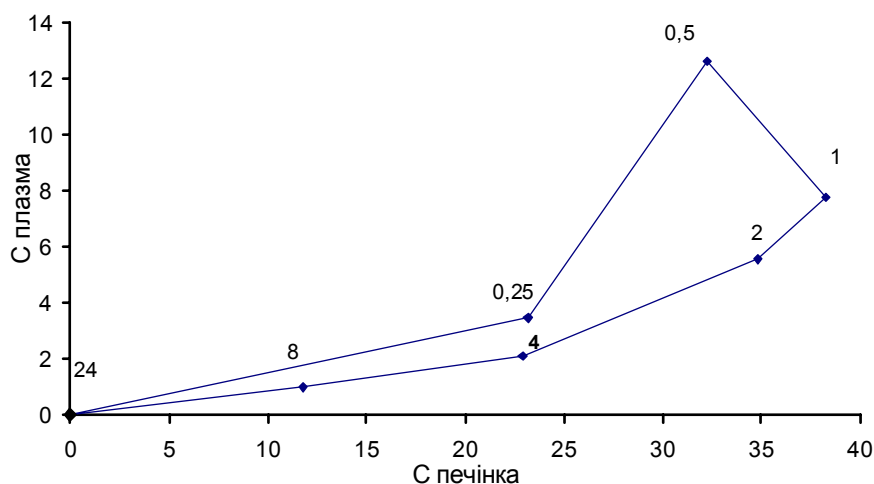


Рис. 2. Співвідношення вмісту германію в печінці та в плазмі крові після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-1 (37,5 мг/кг маси германію)

Примітка. За віссю абсцис — концентрація германію в тест-тканинах, мкг/г; за віссю ординат — концентрація германію в плазмі крові (тест-об'єкт), мкг/мл. Цифрами (в годинах) позначено час після введення МІГУ-1.

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити такі висновки:

1. МІГУ-1 швидко проникає у плазму і печінку. Максимальні концентрації визначалися відповідно через 30 хв і 1 год після введення. При цьому в усіх без винятку інтервалах часу концентрація германію в печінці багаторазово перевищувала аналогічний показник в плазмі крові.

2. Швидкість елімінації комплексу із плазми була вищою, ніж із печінки.

3. Максимальна концентрація германію в плазмі крові менша за аналогічний показник у печінці в 2,6 рази.

4. Для МІГУ-1 характерний стаціонарний рівень концентрації германію в печінці в інтервалах часу 0,5–2 год, а в плазмі 1–2 год.



5. Кінетика МІГУ-1 у плазмі крові і печінці може бути описана в рамках однокамірної моделі з усмоктуванням.

6. Плазма крові й печінка належать до центрального відсіку кінетичної схеми розподілу БАР.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Машковский М. Д.* Лекарства XXI века. — М.: Медицина, 1998. — 279 с.

2. *Поиск и создание новых БАВ в ряду координационных соединений германия с биолигандами / В. В. Годован, В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волошенко // 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. *Кресюн В. И., Годован В. В., Кресюн Н. В.* Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту.* — Серія «Медицина». — 1999. — Вип. 10. — С. 99-100.

5. *Годован В. В.* Фармакологія гепатозахисної дії нових координаційних сполук германію з біолигандами // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одеса, 1998. — 17 с.

6. *Антоненко П. Б.* Нейротропна дія нових БАР — координаційних сполук германію з біолигандами: *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одеса, 2001. — 19 с.

7. *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.

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

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

10. *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 615.216.2:57.089.5.00.5

С. І. Крижна, А. І. Березнякова

## ВПЛИВ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ НА ОРГАНИ І СИСТЕМИ У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Необхідність вивчення хронічної токсичності доведена, по-перше, дослідженнями токсичних ефектів внаслідок проведення тривалих випробувань, а по-друге, виявленням рівнів доз, за яких не спостерігається токсичної дії за даних умов експерименту. Результати дослідів на тваринах мають попередньо виявити прояви та симптоми шкідливої дії для людини, тому такі дослідження є обов'язковими для лікарських засобів [1].

У НФаУ було синтезовано нову субстанцію, що виявила виражену антигіпоксичну активність.

Мета цієї роботи — вивчення впливу тiazоліламідетану на органи та системи у хронічному експерименті.

### Матеріали та методи дослідження

Для виявлення можливої загальнотоксичної дії тiazоліламідетану на органи і системи організму дослідження тривали протягом 6 міс. Експерименти проводилися на нелінійних білих щурах. Попередньо було визначено ефективну дозу тiazоліламідетану на тваринах в умовах гострої гемічної гіпоксії, що дорівнює 18,6 мг/кг маси. Тiazоліламідетан вводили тваринам внутрішньошлунково один раз на добу такими дозами:  $DE_{50}$  — 18,6 мг/кг (маса щура в середньому 200 г);  $5 DE_{50}$  — 93,0 мг/кг;  $10 DE_{50}$  — 186,0 мг/кг. Впродовж експерименту всі тварини знаходилися в однакових умовах віварію, одержували повноцін-

ний раціон їжі і вітамінні добавки відповідно до встановлених норм.

Показниками хронічної токсичності були: загальний стан тварин, динаміка маси тіла, функції серцево-судинної системи (артеріальний тиск та електрокардіограма) [2], показники периферичної крові (кількість еритроцитів і лейкоцитів визначали у камері Горяєва, гемоглобін — гемометром Салі (ГС-2), лейкоцитарну формулу — в мазках крові, забарвлених за Романовським — Гімзою, ШОЕ — мікрометодом Панченкова [3]); біохімічні показники функціонального стану печінки (рівень загального білка та його фракційний склад) визначали методом мікроелектрофорезу, білірубін сироватки крові — за методом

