

Показники виведення циназепаму та його метаболітів із сечею та калом, розраховані методом Мангельсдорфа

Показники	Сеча		Кал	
	Максимально виведена кількість, % від дози	Константа екскреції, год <sup>-1</sup>	Максимально виведена кількість, % від дози	Константа екскреції, год <sup>-1</sup>
Загальні радіоактивні продукти	49,3±5,1	0,032±0,001	39,8±3,8	0,029±0,002
Глюкуронові кон'югати	2,90±0,25	0,022±0,005	5,9±0,7	0,032±0,003
Негідролізовані	28,3±2,4	0,034±0,002	17,2±2,7	0,029±0,010
Циназепам	1,00±0,08	0,018±0,002	3,3±0,4	0,03±0,02
Норциназепам	2,20±0,03	0,017±0,001	2,6±0,3	0,028±0,003

виводяться із сечею, в 1,5 разу перевищує їх кількість, що виводиться з калом, тимчасом як незмінного циназепаму виводиться з калом утричі більше, ніж із сечею.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Патент 19803 України, МПК5 С 07 D 243/14 А61К31/55. — Опубл.: 25.12.97. — Бюл. № 6.

2. Синтез, структура і свойства ефіров 3-оксифеназепаму / С. А. Андронати, Л. И. Якубовская, К. С. Андронати и др. // Укр. хим. журнал. — 1994. — Т. 60, № 10. — С. 712-718.

3. Кинетика и механизм кислотного гидролиза сложных эфиров 3-оксифеназепаму в присутствии трифторуксусной кислоты / К. С. Андронати, В. В. Телятников, А. А. Крысько и др. // ДАН Украины. — 1999. — № 7. — С. 134-138.

4. Аффинитет ефіров 3-оксифеназепаму к бензодиазепиновым рецепторам / С. А. Андронати, В. М. Савва, С. Ю. Макан и др. // Нейрофизиология. — 1994. — Т. 26, № 4. — С. 262-265.

5. Особливості порівняльної кінетики екскреції 3-гідроксифеназепаму та його метаболітів при трансдермальному та внутрішньовенному введенні / Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов, М. Я. Головенко та ін. // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 3 (77). — С. 8-10.

УДК 616.831-005.4:615.21

Л. В. Чадова, І. Й. Сейфулліна, В. М. Ткаченко

## СКРИНІНГ І ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИШЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Луганський державний медичний університет,  
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

## Вступ

У структурі цереброваскулярних захворювань центральне місце посідають ішемічні інсульти, розробка високоефективних і безпечних засобів лікарської профілактики

та лікування яких належить до пріоритетних завдань сучасної фармакології [1]. Разом з тим, перспективним напрямком розвитку вітчизняної фармакологічної науки є пошук оригінальних засобів фармакокорекції киснедефіцитних

станів серед представників нового хімічного класу — координаційних сполук германію з біолігандами [2–5].

**Мета роботи** — пошук і порівняльна оцінка ефективності церебропротекторів серед нових синтезованих коор-



динаційних сполук германію з біолігандами на експериментальній моделі гострої ішемії головного мозку.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на білих нелінійних щурах масою 160–180 г обох статей відповідно до методичних рекомендацій [6]. Експериментальною моделлю гострої тотальної ішемії головного мозку слугував патологічний процес, що розвивається у тварин внаслідок необоротної одномоментної двобічної оклюзії загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки. В експерименті вивчали: молекулярний комплекс тетрахлориду германію з ніотиновою кислотою (МІГУ-1); молекулярний комплекс тетрахлориду германію з ніотинамідом (МІГУ-2); германієбурштинову кислоту (МІГУ-3); координаційну сполуку на основі германію, ніотинової та оксіетилідендифосфонової кислот (МІГУ-4); координаційну сполуку на основі германію, ніотинаміду й оксіетилідендифосфонової кислоти (МІГУ-5); комплексну сполуку на основі германію, магнію й оксіетилідендифосфонової кислоти (МІГУ-6); координаційну сполуку на основі германію, ніотинової та лимонної кислот (МІГУ-8); координаційну сполуку на основі германію, ніотинаміду та лимонної кислоти (МІГУ-9), а також ніотинову кислоту. Досліджувані сполуки вводили щурам у вигляді 1%-го водного розчину внутрішньочеревинно в дозі 100,0 мг/кг за 1 год до перев'язки судин. Як препарат порівняння був використаний пірацетам («Фармак», Україна), який також вводили внутрішньочеревинно в дозі 250,0 мг/кг за 1 год до початку ішемії головного мозку [7; 8]. Тваринам контрольної групи (ішемія без застосування препарату) аналогічним чином вводили еквіоб'ємну кіль-

кість фізіологічного розчину хлориду натрію. Оперативне втручання проводили під натрій-тіопенталовим (50 мг/кг) наркозом.

Кількісними критеріями церебропротекторної ефективності сполук, що досліджувалися в динаміці на моделі церебрального інсульту, були: середня тривалість життя щурів (год), їх виживаність (%) і динаміка перебігу клінічної картини патологічного процесу. Отримані в експерименті дані обробляли за допомогою непараметричного критерію статистики — точного методу Фішера (ТМФ) [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані в експерименті результати скринінгових досліджень, наведені в таблиці, підтверджують, що усі сполуки, використані в досліді, виявляють протиішемічну активність різного ступеня. Підвищується виживаність тварин, збільшуються терміни їх життя порівняно з контрольною групою. Разом з тим експериментально доведено, що максимальний цереброзахисний ефект в умовах гострої ішемії головного мозку серед досліджуваних субституентів виявляє координаційна сполука германію з ніотиновою кислотою (МІГУ-1), про що свідчить її здатність значно продовжувати життя тварин і забезпечувати досить сприятливий перебіг клінічної картини даного екстремального стану. При цьому важливо відзначити, що до моменту стовідсоткової загибелі тварин у контролі (24 год) МІГУ-1 забезпечує виживання 87,5 % щурів, що є вірогідним ( $P < 0,025$ ) порівняно не тільки з контролем, але й з еталонним препаратом.

Клінічна картина гострого церебрального інсульту ішемічного генезу у тварин на фоні застосування МІГУ-1 суттєво відрізняється більш сприятли-

вим перебігом. Так, зокрема, виявляють відносно ранній (через 1–2 год) перехід після операції тварин дослідної групи з бокового положення в положення сидячи на задніх лапах, а перші спроби пересування по клітці щури з ішемічним інсультом на фоні введення МІГУ-1 починають вже через 4–5 год, адекватно реагують на тактильні та звукові подразники, приймають їжу та п'ють воду.

У контрольній групі загибель тварин до 24-годинного терміну від моменту оклюзії сонних артерій дорівнювала 100 %. У результаті спостереження за плином клінічних симптомів у щурів контрольної серії встановлено, що в перші 6 год після перев'язки судин усі тварини знаходяться у боковому положенні, відмічається різке зниження рухової активності, перші спроби до пересування реєструються лише через 7–8 год, повна відсутність реакції на тактильні та звукові подразники, подих рідкий, черевний, відзначається рясна сльозоточивість, тварини їжу майже не вживають, а лише п'ють воду.

Значно менш виражена протиішемічна активність відзначається у координаційних сполук германію з ніотинамідом (МІГУ-2), з ніотиновою та оксіетилідендифосфоновою кислотами (МІГУ-4), а також з ніотинамідом і оксіетилідендифосфоновою кислотою (МІГУ-5). Виживання тварин, яким з церебропротекторною метою вводили вищевказані сполуки, до 24-годинного терміну становило 50 %, що вірогідно ( $P < 0,025$ ) тільки в порівнянні з контролем. Клінічна картина ішемічного інсульту на фоні застосування цих сполук досить суттєво відрізняється від такої у тварин, яким вводили МІГУ-1, а саме більш тяжким перебігом. Так, з бокового положення в положення сидячи на задніх лапах тварини переходили лише через 4 год після



Вплив внутрішньочеревинного введення координаційних сполук германію з біолігандами на динаміку виживання щурів з гострою ішемією головного мозку, n=8

Сполука	Виживання щурів (%) у різні терміни дослідження, год														P <sub>ТМФ</sub>	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	20	24		48
Контроль (фіз. розчин)	100,0	100,0	75,0	75,0	62,5	50,0	50,0	50,0	37,5	37,5	37,5	37,5	12,5	0	0	-
МІГУ-1 [Ge(Nic) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	P <sub>1</sub> <0,025 P <sub>2</sub> <0,025
МІГУ-2 [Ge(Nad) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	100,0	100,0	87,5	75,0	75,0	75,0	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	50,0	50,0	50,0	P <sub>1</sub> <0,025 P <sub>2</sub> >0,025
МІГУ-3 [Ge(OH) <sub>2</sub> (HSuc) <sub>2</sub> ]	87,5	87,5	87,5	75,0	75,0	62,5	62,5	62,5	62,5	50,0	50,0	50,0	37,5	37,5	37,5	P <sub>1</sub> >0,025 P <sub>2</sub> >0,025
МІГУ-4 (NiH) <sub>2</sub> [Ge(OH) <sub>2</sub> (Oedph)]·H <sub>2</sub> O	100,0	100,0	100,0	87,5	87,5	75,0	75,0	75,0	75,0	62,5	62,5	62,5	50,0	50,0	50,0	P <sub>1</sub> <0,025 P <sub>2</sub> >0,025
МІГУ-5 (NadH) <sub>2</sub> [Ge(OH) <sub>2</sub> (Oedph)]·H <sub>2</sub> O	100,0	87,5	75,0	75,0	75,0	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	50,0	50,0	50,0	50,0	P <sub>1</sub> <0,025 P <sub>2</sub> >0,025
МІГУ-6 Mg[Ge(OH) <sub>2</sub> (Oedph)]·H <sub>2</sub> O	100,0	87,5	87,5	75,0	62,5	62,5	50,0	50,0	50,0	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	P <sub>1</sub> >0,025 P <sub>2</sub> >0,025
МІГУ-8 (Ge(HCit) <sub>2</sub> ·2Nic)	100,0	100,0	87,5	87,5	75,0	75,0	75,0	62,5	50,0	50,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	P <sub>1</sub> >0,025 P <sub>2</sub> >0,025
МІГУ-9 (Ge(HCit) <sub>2</sub> ·2Nad)	100,0	100,0	87,5	75,0	75,0	75,0	62,5	50,0	50,0	37,5	37,5	37,5	25,0	25,0	25,0	P <sub>1</sub> >0,025 P <sub>2</sub> >0,025
Нікотинова кислота	100,0	87,5	87,5	75,0	75,0	75,0	62,5	62,5	50,0	50,0	37,5	37,5	25,0	25,0	25,0	P <sub>1</sub> >0,025 P <sub>2</sub> >0,025
Пірацетам (препарат порівняння)	100,0	87,5	87,5	75,0	75,0	75,0	75,0	62,5	62,5	50,0	50,0	50,0	25,0	25,0	25,0	P <sub>1</sub> >0,025 P <sub>2</sub> >0,025

Примітка. P<sub>1</sub> — порівняно з контролем; P<sub>2</sub> — порівняно з пірацетамом.

операції, а через 6 год вони починали здійснювати спроби до пересування по клітці, приймати їжу та пити воду, на больові та звукові подразники майже не реагували. Крім того, у цих тварин спостерігалися тремор й атаксія, відзначалися утруднене дихання, синюшність хвоста, ротової порожнини та подушечок лап, чого не відзначалося в групі щурів, яким застосували МІГУ-1.

Досить незначний церебропротекторний ефект у досліджуваних умовах експерименту реалізують субституенти МІГУ-3 і МІГУ-6, при застосуванні яких до 24-годинного терміну з моменту двобічної оклюзії сонних артерій виживаність становила лише 37,5 %, що не є вірогідним (P>0,025) порівняно як з контролем, так і з препаратом порівняння — пірацетамом. Тварини на фоні застосування МІГУ-3 і МІГУ-6 набували бокового положення протягом 6 год після операції, перші спроби до пересування щури розпочинали через 9–10 год, відзначалося червоне, утруднене дихання, ціаноз, зменшення рухової активності, клоніко-тонічний тремор кінцівок, тварини вживали тільки воду.

Серед досліджуваних сполук найменшу протиішемічну активність виявляють координаційні сполуки германію з ніотиною та лимонною кислотами (МІГУ-8) і нікотинамідом з лимонною кислотою (МІГУ-9), а також ніотинова кислота як робочий препарат порівняння. Церебропротекторну ефективність останньої як біоліганда у складі германієорганічної сполуки МІГУ-1 вивчали з метою з'ясування її внеску у протиішемічну активність цього субституента. Виживання тварин через 24 год після введення цих сполук становило лише 25 %, що невірогідно (P>0,025) порівняно з контролем і пірацетамом. У групах тварин, яким перед створенням ішемії головного

мозку вводили МІГУ-8, 9 і нікотинову кислоту, клінічна картина характеризується найбільш тяжким перебігом. Так, бокове положення тварин після наркозу становило 7–8 год. Перші спроби до пересування починаються лише через 10 год, спостерігаються утруднене дихання, сонливість, майже повна втрата больового рефлексу та больової чутливості. Отже, профіль клінічних симптомів у групах тварин, що аналізуються, практично не відрізняється від такого у контрольній серії експерименту.

### Висновки

Отже, на підставі отриманих результатів, можна дійти висновку, що високу церебропротекторну активність в умовах гострої цереброваскулярної недостатності за ішемічним типом проявляє координаційна сполука германію з нікотиною кислотою (МІГУ-1), профілактичне введення якої

сприяє суттєвому подовженню часу життя тварин і більш сприятливому перебігу клінічних симптомів ішемічного інсульту порівняно з референтним препаратом — пірацетамом. Все це є експериментальною основою для подальшого поглибленого вивчення протиішемічної активності цієї сполуки.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Зозуля І. С., Гончарук О. М., Чернігова О. А. Ішемії мозку, обумовлені подовженнями та перегинами сонних артерій // Укр. вісн. психоневрології. — 2002. — № 10 (31). — С. 26-32.
2. Биокинетические свойства новых производных германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская // Достижения биологии та медицины. — 2003. — № 1. — С. 38-44.
3. Немятих О. Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Національний фармацевтичний університет. — Х., 2004. — 21 с.

4. Новые биологически активные вещества на основе германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, В. В. Годован, Б. А. Волошенков // Кліні. фармація. — 2000. — Т. 4, № 4. — С. 66-67.

5. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук (огляд літератури) / І. Й. Сейфулліна, О. Д. Немятих, В. Д. Лук'янчук, Є. В. Ткаченко // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 110-114.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 567 с.

7. Бибик О. Ю. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування ацелізіну та тіотриазоліну в умовах гострої ішемії головного мозку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ін-т фармакології та токсикології АМН України. — К., 2002. — 20 с.

8. Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, Г. Г. Борликова и др. // Экспер. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 2. — С. 9-11.

9. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 286 с.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, Н. В. Кресюн

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИАРИТМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН — ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ Повідомлення 1

Одеський державний медичний університет

Смертність і стійка втрата працездатності від захворювань серцево-судинної системи та їх ускладнень продовжує зберігатися на недопустимо високому рівні, незважаючи на спільні зусилля вчених фундаментальної та прикладної медицини. Отже, пошук, фар-

макологічне вивчення та впровадження в медичну практику нових кардіовазоактивних лікарських засобів є одним із актуальних завдань сучасної фармакології. У зв'язку з цим слід зауважити, що ідеальним протиаритмічним засобом могла б стати така хімічна сполу-

ка, яка поряд зі здатністю запобігати розвитку серцевих аритмій (або зупиняти його) виявляла ще й вазодилаторну активність. Аналіз хімічної структури дифосфонатів германію з нікотиною кислотою (МІГУ-4), нікотинамідом (МІГУ-5) та магнієм (МІГУ-6) дає під-

