



УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-1

Г. Г. Відавська, С. Б. Стречень

ПЕРСПЕКТИВИ ВПРОВАДЖЕННЯ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В МЕЖАХ ДОСЛІДЖЕННЯ ЇЇ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-1

Г. Г. Відавська, С. Б. Стречень

ПЕРСПЕКТИВИ ВПРОВАДЖЕННЯ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В МЕЖАХ ДОСЛІДЖЕННЯ ЇЇ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Мета роботи — експериментальні дослідження фармакокінетики трикомпонентної координаційної сполуки оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-4).

Фармакокінетику МІГУ-4 вивчали за германієм, що базувалося на екстракційно-фотометричному методі. Експеримент проводився на щурах-самцям лінії Вістар масою 130–170 г. МІГУ-4 вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси тіла. Його кількість у тканинах визначали фотометричним методом за світлопоглинанням феніфлуоронату германію.

Результати дослідження фармакокінетики показали, що МІГУ-4 є перспективним для створення безпечного й ефективного лікарського засобу. Комплекс швидко проникає в тканини, має високу біодоступність. Динаміка терапевтичного ефекту порівняна з максимальною концентрацією речовини в органах і тканинах експериментальних тварин.

Ключові слова: оксіетилідендифосфонат германію, нікотинава кислота, комплексна сполука, фармакокінетика.

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

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-1

G. G. Vidavska, S. B. Strechen

PROSPECTS FOR INTRODUCTION OF THE THREE-COMPONENT COORDINATION COMPOUND OF HERMANIUM OXYETHYLIDENE DIPHOSPHONATE WITH NICOTIC ACID AT STUDY OF ITS PHARMACOKINETICS

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

The purpose of this work is to experimentally study the pharmacokinetics of a three-component coordination compound of germanium oxyethylidene diphosphonate with nicotinic acid (MIGU-4), created on the basis of natural metabolites.

Materials and methods. The study of the pharmacokinetics of MIGU-4 was carried out for germanium and was based on the extraction-photometric method. The experiment was carried out on male Wistar rats weighing 130–170 g. MIGU-4 was injected intraperitoneally at the rate of 37.5 mg of germanium per 1 kg of body weight. Its amount in tissues was determined photometrically by the light absorption of germanium phenifluoronate.

Results of the study. The results of the experimental study were processed statistically. Pharmacokinetic parameters calculated using partial models analyzing the pharmacokinetic parameters, it can be seen that MIGU-4 was rapidly distributed over the organs and tissues of experimental animals. The time of admission to the examined organs was less than 0.25 hours. The studied biologically active substance quickly enters the well-vascularized organs and is evenly distributed in them. The elimination half-life ($T_{1/2}$) was 5–8 h, the largest in the lungs, the smallest in the liver. The average residence time of MIGU-4 in experimental animals ranged from 7 hours to 27 hours. Therefore, with intraperitoneal administration MIGU-4 is rapidly excreted from the body.



Conclusions. The results of pharmacokinetic studies have shown that MIGU-4 is promising for the creation of a safe and effective drug. The dynamics of the therapeutic effect is comparable to the maximum concentration of the substance in the organs and tissues of experimental animals.

Key words: oxyethylidene diphosphonate of germanium, nicotinic acid, coordination compound, pharmacokinetics.

Однією з найважливіших проблем сучасної клінічної фармакології є підвищення ефективності та безпеки лікарських засобів. Тому залишається актуальною проблема пошуку нових ефективних субстанцій та засобів, які не володіють небажаною дією, або вираженість її значно поступається потенційній користі [1]. Як такі речовини останніми роками розглядаються і вивчаються координаційні сполуки металів, створені на основі природних метаболітів. Вибір лігандів зумовлений їхніми специфічними властивостями. Підбираючи метали та ліганди, можна синтезувати нові біологічно активні речовини (БАР) із заданими фармакологічними властивостями. При цьому відбувається не тільки зменшення токсичності металу, а й посилення біоефектів одночасно як біолігандів, так і металу. Причому сполуки можуть перевершувати за силою ефекти початкових компонентів [2].

Активно вивчаються сполуки германію, тому що вони мають різнобічну специфічну активність при низькій токсичності. Так, виявлено їхні антибактеріальні, протипухлинні, протівірусні, протизапальні, імуностимулювальні, гіпотензивні, анагетичні, ноотропні, седативні, міорелаксантні та інші властивості [3, 4].

Особливий інтерес викликає оксіетилідендифосфонова кислота (ОЕДФ), яка володіє унікальними комплексоутворювальними властивостями. Ця сполука має імунотуляючі, антимутагенні, радіопротекторні, бактерицидні, протівірусні та протипухлинні властивості, за-

побігає кальцифікації клапанів серця. Солі ОЕДФ використовуються для запобігання остеопорозу, профілактики та лікування сечокам'яної хвороби, хвороби Педжета, карієсу. Дифосфонати використовують для корекції кальцій-фосфатного обміну при деяких професійних захворюваннях [5–7].

Судинорозширювальні, транквілізуючі, ноотропні, антигіпоксичні, мембраностабілізуючі, аналептичні, протисудомні, протизапальні, імуностимулювальні та інші властивості нікотинової кислоти добре відомі [8].

Ці принципи були покладені в основу створення трикомпонентної координаційної сполуки оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою під робочою назвою МІГУ-4. Скринінгові дослідження показали його високу фармакологічну активність і низьку токсичність. При внутрішньоочеревинному введенні LD₅₀ МІГУ-4 становила 438 мг/кг маси.

Дослідження фармакодинаміки показало, що МІГУ-4 має депримуєчу активність, володіє транквілізуючою, протисудомною, міорелаксантною, антиагресивною, седативною дією [8]. Водночас у сполуки, яка вивчається (МІГУ-4), доведені мембрано- і гепатопротекторні властивості.

Мета роботи — враховуючи потенціальну перспективність МІГУ-4, вважаємо за доцільне вивчити її фармакокінетику.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення фармакокінетики МІГУ-4 проводилося за германієм і базувалося на екстрак-

ційно-фотометричному методі його визначення. Експеримент проводився на щурах-самцях лінії Вістар масою 130–170 г. МІГУ-4 вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси тіла. Декапітацію проводили через певні інтервали часу — 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 год. Маса наважок 500 мг з таких органів: печінки, нирок, селезінки, серця, м'язової тканини, головного мозку, жирової тканини, легень, а також 1 мл цільної крові та 1 мл плазми крові. Для уникнення втрат германію у вигляді леткого тетрахлориду гідроліз тканин проводили з додаванням у кожную пробу по 1 мл 10 % розчину КОН, а потім термостатували при 50 °С протягом 12 год [8]. До отриманого гомогенату додавали концентровану НСІ з метою утворення тетрахлориду германію, який екстрагували чотирихлористим вуглецем. Для кращого поділу шарів додавали 3 мл ізоамілового спирту. З метою видалення слідів окисника екстракт промивали 2 % розчином гідроксиламіну солянокислою. Реекстракції германію проводили дистильованою водою і визначали його кількість фотометричним методом за світлопоглинанням феніфлуоронату германію.

Результати експериментального дослідження обробляли статистичним методом. Фармакокінетичні параметри розраховані в рамках частинних моделей.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження виявили зміни вмісту германію в



Динаміка вмісту германію в органах і тканинах щурів після внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 дозою 37,5 мкг/г (мкг/мл), $M \pm m$, N=9

Найменування органа	Час, год						
	0,25	0,5	1	2	4	8	24
М'язова тканина	32,66±3,07	24,58±1,24	13,77±1,51	6,45±1,44	6,31±0,86	4,31±0,96	2,43±0,49
Селезінка	42,74±10,99	32,79±2,13	24,82±2,47	18,43±1,88	16,87±1,46	8,74±1,05	3,29±0,48
Жирова тканина	49,74±5,49	29,03±13,85	16,62±4,64	12,49±2,22	11,20±1,87	4,25±0,85	0,32±0,65
Серце	34,28±4,61	20,88±2,71	15,78±2,23	10,47±2,20	5,05±0,71	3,94±0,72	2,09±0,36
Головний мозок	14,79±1,21	11,06±1,43	8,83±3,17	6,83±1,12	5,66±1,60	4,39±1,18	2,59±0,42
Легені	31,54±4,66	23,42±2,50	26,68±2,99	18,54±1,69	19,11±2,05	10,99±1,22	4,02±0,53
Нирки	126,22±10,20	115,06±8,99	78,50±8,27	76,74±14,30	76,71±5,90	52,72±7,23	5,25±1,00
Печінка	71,46±5,66	66,25±6,71	47,80±5,36	45,93±7,89	32,68±3,35	20,06±2,70	2,82±0,51
Кров	19,47±1,50	26,17±2,06	45,07±3,02	12,17±0,96	6,76±0,83	5,45±0,59	2,63±0,40
Плазма крові	17,94±1,92	14,88±0,72	13,38±0,62	12,02±1,29	6,42±0,74	4,05±0,71	1,91±0,33

досліджуваних органах експериментальних тварин у певних часових інтервалах (табл. 1).

Уже через 0,25 год максимальний вміст германію визначався в такій послідовності: нирки > печінка > жирова тканина > селезінка > серце > м'язова тканина > легені > плазма крові > головний мозок. У крові максимум концентрації германію реєструвався через 0,5 год після введення МІГУ-4. Найбільший вміст германію виявлено в нирках і печінці, найменший — у головному мозку. Через 8 год після введення МІГУ-4 концентрація германію в органах і тканинах зменшилася багаторазово. Через 24 год германій визначався в усіх органах і тканинах у мінімальній кількості: у нирках його вміст знизився в 31 раз, у печінці — у 25 разів, у серці — в 16 разів, у селезінці та м'язовій тканині — в 13 разів, у легенях — у 8 разів, а у жировій тканині визначалися лише сліди.

Для всіх досліджуваних органів і тканин були характерні: а) надходження, б) елімінація. Кінетична крива вмісту МІГУ-4 в м'язовій та жировій тканині, головному мозку, крові була біекспоненціальною.

У плазмі крові, печінці, нирках, селезінці та легенях ви-

значалася моноекспоненціальна кінетична крива (рис. 1).

Динаміка змін вмісту германію в плазмі крові, печінці, нирках, селезінці і легенях може бути визначена в рамках одночастинної моделі без всмоктування (див. рис. 1). Фармакокінетичні параметри відображені в табл. 2. Дані результати є підставою для побудови однокамерної моделі без

урахування процесів всмоктування.

Аналізуючи фармакокінетичні параметри, бачимо, що МІГУ-4 швидко розподілявся органами і тканинами експериментальних тварин. Час надходження в досліджувані органи був менше 0,25 год.

Об'єм розподілу (V_d) коливався від (2,12±0,33) мл у плазмі крові до (0,2990±0,0342) мл

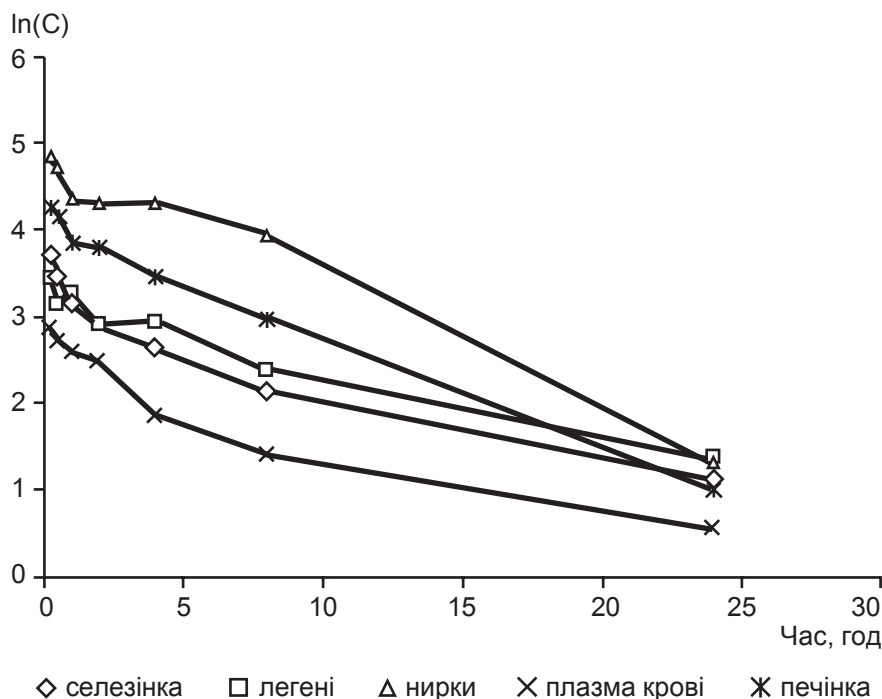


Рис. 1. Динаміка зміни вмісту германію в органах і тканинах експериментальних тварин після внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 дозою 37,5 мкг/г (мкг/мл). За віссю абсцис — час у годинах, за віссю ординат — логарифм концентрації МІГУ-4 в тест-тканині ($M \pm m$, N=9)



Фармакокінетичні параметри МІГУ-4 в межах одночастинної моделі без всмоктування

Параметри	Позначення, одиниця вимірювання	Найменування органа				
		Плазма крові	Печінка	Нирки	Легені	Селезінка
Константа елімінації	k_{el} , год ⁻¹	0,090± ±0,004	0,1400± ±0,0036	0,1300± ±0,0038	0,0900± ±0,0036	0,110± ±0,006
Період півелімінації	$T_{1/2}$, год	7,36± ±0,41	5,09± ±0,19	5,18± ±0,21	8,01± ±0,47	6,44± ±0,47
Максимальна концентрація препарату	C_{max} , мкг/г	17,94± ±1,97	71,46± ±5,66	126,22± ±10,20	31,54± ±4,66	42,74± ±10,99
Час досягнення максимальної концентрації	T_{max} , год	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Об'єм розподілу	V_d , мл/г	2,12±0,32	0,53±0,06	0,299±0,034	1,22±0,25	0,94±0,34
Кліренс	CL_t , мл/год	0,2000± ±0,0012	0,0700± ±0,0002	0,0400± ±0,0001	0,110± ±0,001	0,101± ±0,020
Площа під фармакокінетичною кривою	AUC_{0-24} , мкг·мл ⁻¹ ·г	190,41± ±25,11	525,14± ±50,71	942,91± ±93,35	364,33± ±64,66	397,37± ±120,46
Середній час перебування препарату в організмі	MRT, год	10,614± ±0,600	7,35± ±0,28	7,47± ±0,30	11,55± ±0,69	9,297± ±0,670

в нирках. За зменшенням V_d органи і тканини експериментальних тварин розташовуються так: плазма крові > легені > селезінка > печінка > нирки. Легені та селезінка за критерієм Стьюдента мають однакові значення V_d . Отже, досліджувана БАР швидко надходить у добре васкуляризовані органи та рівномірно в них розподіляється. Відзначалась і висока швидкість виведення германію з тест-тварин.

Період півелімінації ($T_{1/2}$) становив 5–8 год, найбільший у легенях, найменший у печінці. У порядку зменшення періоду напіввиведення органи і тканини експериментальних тварин розташувалися в такому порядку: легені > плазма крові > селезінка > нирки > печінка, причому для печінки і нирок показники практично однакові (найменші), для плазми крові та легень так само показники однакові (найбільші). Константа швидкості елімінації коливалася в невеликому діапазоні значень від 0,09 год⁻¹ (у плазмі крові та в легенях) до 0,134 год⁻¹ (в нирках). Середній час перебування МІГУ-4 в організмі експериментальних тварин (MRT) коливався від 7

до 27 год. Отже, при внутрішньоочеревинному введенні МІГУ-4 швидко виводиться з організму. Кліренс (CL_t) був найвищим у плазмі крові, потім, за спаданням, у легенях > селезінці > печінці > нирках, причому в легенях і селезінці були однакові показники.

Інтегральна оцінка вмісту речовини в організмі експериментальних тварин (AUC_{0-24}) показала, що досліджувані органи і тканини можна розташувати так: нирки > печінка > селезінка > легені > плазма крові.

Висновки

1. МІГУ-4 належить до біологічно активних речовин, які швидко проникають в органи і тканини. Очікується, що динаміка терапевтичного ефекту порівнянна з максимальною концентрацією речовини в органах і тканинах експериментальних тварин.

2. Процеси надходження в тканинах завершуються в 0,25-годинному інтервалі дослідження, що зумовлено високою швидкістю процесів.

3. При введенні МІГУ-4 спостерігається його швидка елімінація з досліджуваних орга-

нів і тканин експериментальних тварин. Не виявлені органи і тканини, які є депо повільного обміну, отже, комплекс не має схильності до кумуляції.

4. На підставі проведеного дослідження і раніше виконаних робіт з виявлення специфічної активності даної сполуки можна говорити про взаємозв'язок процесів фармакокінетики та фармакодинаміки.

5. Перспективним є впровадження МІГУ-4 в медичну практику, враховуючи привабливість його фармакокінетичних властивостей. Досліджувана координаційна сполука швидко всмоктується, не схильна до кумуляції, час перебування в органах-мішенях — від (7,35±0,28) до (11,55±0,69) год.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: оксіетилідендифосфонат германію, нікотинова кислота, комплексна сполука, фармакокінетика.

ЛІТЕРАТУРА

1. Правила надлежачей практики фармаконадзора. *Good pharmacovigilance practice (GVP)*. 2014. 153 с.



2. Молекулярные комплексы тетрахлорида германия с никотиновой кислотой, никотинамидом, изониазидом и их фармакологическое действие / Сейфуллина И. И., Марцинко Е. Э., Христова Н. М., Чебаненко Е. А. *Вісник ОНУ. Хімія*. 2016. Т. 21, вип. 2 (58). С. 17–24.

3. Менчиков Л. Г., Игнатенко М. А. Биологическая активность органических соединений германия (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. Т. 46, № 11. С. 23–31.

4. Комплексные соединения германия с аминокислотами и карбоновыми кислотами / Исаев А. Д., Манашеров Т. О., Амбросов И. В., Матело С. К. Москва, 2018. 171 с.

5. Фармакокинетика оксиэтилендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и магнием (МИГУ-6) в экскреторных органах / Видавська А. Г., Стречень С. Б., Трегуб Т. В., Ржевская Ю. И. *Dynamics of the development of world science : The 6th International scientific and practical conference* (February 19–21, 2020). Vancouver. Canada. Perfect Publishing, 2020. С. 426–431.

6. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model / Hiraga T., Takada M., Nakajima T., Ozawa H. J. *Oral Maxillofac. Surg.* 1996. Vol. 54, No 11. P. 1327–1333.

7. Остеотропный диагностический радиофармацевтический лекарственный препарат на основе золедроновой кислоты «Резоскан, 99mTc». Предварительные результаты сравнительных клинических исследований / Тултаев А. В., Корсунский В. Н., Лабушкина А. А., Забелин М. В. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63, № 4. С. 58–62.

8. Екстракційно-фотометричне визначення мікро кількостей германію у тканинах експериментальних тварин / Відавська А. Г. та ін. *Одеський медичний журнал*. 2000. № 6 (62). С. 7–11.

REFERENCES

1. Pravila nadležashhey praktiki farmakonadzora. Good pharmacovigilance practice (GVP). 2014. 153 p. (In Russian)

2. Seyfullina II, Martsinko YeE, Khristova NM, Chebanenko YeA. Molecular complexes of germanium tetrachloride with nicotinic acid, nicotinamide, isoniazide and pharmacologic activity. *Visnik ONU. Khimii* 2016; 21;2(58):17-24. (In Russian)

3. Menchikov LG., Ignatenko MA Biological activity of organic germanium compounds (a review). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2012;46(11): 23-31. (In Russian)

4. Isaev AD, Manashеров TO, Ambrosov IV, Matelo SK. *Kompleksnyye soedineniya germaniya s aminokislottami i karbonovymi kislottami*. Moscow; 2018. 171 p. (In Russian)

5. Vidavskaia AG, Strechen' SB, Tregub TV, Rzhavskaia Yul. *Farmakokinetika oksietilendifosfonata germaniya s nikotinovoy kislotoy (MIGU-4), nikotinamidom (MIGU-5) i magniym (MIGU-6) v iekskretornykh organakh*. Dynamics of the development of world science : The 6th International scientific and practical conference (February 19-21, 2020). Vancouver. Canada. Perfect Publishing. 2020:426-431. (In Russian)

6. Hiraga T., Takada M., Nakajima T., Ozawa HY. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model. *Oral Maxillofac. Surg.* 1996;54(11):1327-1333.

7. Tultaev AV, Korsunskiy VN, Labushkina AA, Zabelin MV. Osteotropic diagnostic radiopharmaceutical drugs based on zoledronic acid "Rezoskan, 99mTc". The pretest results of comparative clinical researches. *Meditsinskaia radiologiya i radiatsionnaia bezopasnost'*. 2018;63(4):58-62. (In Russian)

8. Vidavs'ka AG et al. Extraction-photometric determination of microgram quantity of germanium in tissues of experimental animals. *Odes'kyi medychnyy zhurnal*. 2000;6(62):7-11. (In Ukrainian)

Надійшла до редакції 10.10.2021 р.

Прийнята до друку 06.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
widawskaia@gmail.com

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-2

Г. Ф. Степанов, А. А. Костіна, А. А. Дімова

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРМІНАЛЬНОЇ ЛАНКИ ГЛІКОЛІЗУ В М'ЯЗАХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-2

Г. Ф. Степанов, А. А. Костіна, А. А. Дімова

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРМІНАЛЬНОЇ ЛАНКИ ГЛІКОЛІЗУ В М'ЯЗАХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Організм статевозрілих особин значно відрізняється від організму нестатевозрілих низкою анатомо-фізіологічних і біохімічних показників. Метою роботи було дослідити стан термінальної ланки гліколізу в м'язах статевозрілих тварин та їхніх нащадків. Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда статевозрілих тварин характеризується високим вмістом швидкомігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂. Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів статевозрілих тварин пред-

