

Шемонаєва К.Ф.
*кандидат медичних наук, доцент,
Одеський національний медичний університет*

**ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ
КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ
З БІОЛІГАНДАМИ В СЕРЦІ**

В першій половині ХХ ст. бурхливий розвиток одержав пошук нових біологічно активних речовин (БАР) – майбутніх лікарських засобів на основі метаболітів (вітаміни, антибіотики, інсулін та ін.), що стало можливим у зв'язку з удосконалення методів органічного синтезу [1]. На такій основі синтезовано нові біологічно активні речовини (БАР), що містять метал та вітамін, координаційні сполуки германію з біолігандами – МИГУ-1(германій та нікотинова кислота) та МИГУ-4 (оксіетилендифосфонат германію з нікотиновою кислотою) [2]. Аналіз результатів вивчення токсичності та фармакологічної активності показав, що сполуки малотоксичні, виявляють дозозалежні кардіо-, гепато- та нейропротекторні властивості (антиаритмічні, антигіпертензивні, гепатозахисні, транквілізуючі, протисудомні, ноотропні тощо) [3-6]. Висока фармакологічна активність та низька токсичність обумовили їх подальше доклінічне вивчення, яке є обов'язковим етапом для майбутніх лікарських засобів та регламентується методичними рекомендаціями [7]. Необхідним етапом є вивчення фармакокінетики БАР, адже фармакологічний ефект лікарських засобів у значній мірі залежить від особливостей їх попадання до системного кровообігу, концентрації в органах та тканинах, де виявляється їх дія [8; 9]. Одержані результати дозволяють оцінити процеси абсорбції, розподілу, метаболізму і екскреції, обчислити фармакокінетичні параметри, надалі розробити оптимальну лікарську форму, визначити шляхи і способи введення, біодоступність, кратність прийомів, особливості кінетичної схеми розподілу з визначенням депо повільного обміну [8; 9].

Вивчення фармакокінетики названих сполук проводили на щурах самцях лінії «Вістар» масою 140-160 г. БАР уводили одноразово внутрішньоочеревинно в інтервалах часу 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 год з розрахунку 37,5 мг/кг германію. Вміст германію в серці щурів визначали екстракційно-фотометричним методом [10]. Отримані експериментальні дані логарифмували та будували графік залежності концентрації речовини від часу експерименту в напівлогарифмічних координатах ($\ln C - t$), за допомогою лінеаризації даних визначали тип фармакокінетичної моделі. На основі отриманих даних створювали фармакокінетичні моделі для

визначення фармакокінетичних параметрів [8; 9]. Для обчислення показників використовували комп'ютерні програми, створені співробітниками відділу фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України (акад. М. Я. Головенко) на основі міжнародних комп'ютерних програм Kinetica 4.0. Вказані програми затверджені Фармакологічним комітетом МОЗ України та рекомендовані до використання для розрахунків фармакокінетичних параметрів [11].

Аналіз одержаних даних показав, що кінетика МИГУ-1 в серці щурів описувалася в рамках двокамерної моделі зі всмоктуванням, а МИГУ-4 – в рамках двокамерної моделі без всмоктування. Вже через 0,25 год після введення МИГУ-4 концентрація германію в серці була максимальною та значно (в 2,4 рази) перевищувала дані для МИГУ-1 – $C_{\max}=(34,28\pm4,61)$ мг/кг та $C_{\max}=(14,41\pm0,54)$ мг/кг. При цьому час досягнення максимальної концентрації германію після введення МИГУ-4 визначався через 0,25 год, а МИГУ-1 тільки через 2 год експерименту ($T_{\max}=0,25$ год та $T_{\max}=2$ год). Швидке всмоктування германію при введенні МИГУ-4 позбавило змоги визначити параметри його абсорбції. Таким чином, після введення МИГУ-4, сполука зразу поступала в тканину серця та досягала максимальних значень. При цьому після введення МИГУ-1 в діапазоні часу 0,5; 1; 2; 4 год експерименту, визначалися незначні коливання концентрації германію, тобто значний період часу в серці зберігався певний рівень сполуки: $(9,01\pm0,27)$ – $(12,29\pm0,18)$ – $(14,41\pm0,30)$ – $(7,40\pm0,32)$ мг/кг. Рівень германію після введення МИГУ-4, в тих же діапазонах часу, змінювався більш різкими темпами $(20,88\pm2,71)$ – $(15,78\pm2,23)$ – $(10,47\pm2,20)$ – $(5,05\pm0,71)$ мг/кг та буввищим в інтервалах 0,5 та 1 год. Далі, через 8 – 24 год після введення БАР, рівень германію зменшувався дуже повільно в обох випадках: МИГУ-1 – $(4,69\pm0,21)$ – $(3,17\pm0,14)$ мг/кг та МИГУ-4 – $(3,94\pm0,72)$ – $(2,09\pm0,36)$ мг/кг.

Швидкість переходу сполуки з центральної камери до периферичної в обох випадках переважала швидкість зворотного процесу, але показники для МИГУ-4 були вищими: $K_{12}=(0,68\pm0,05)$ год⁻¹ та $K_{12}=(0,46\pm0,02)$ год⁻¹, $K_{21}=(0,20\pm0,11)$ год⁻¹ та $k_{21}=(0,12\pm0,01)$ год⁻¹.

Параметр стаціонарного об'єму розподілу показує, що в умовах настання рівноваги між камерами моделі, об'єм розподілу зростав більше після введення МИГУ-4 в порівнянні з МИГУ-1 – $V_{ss}=(3,94\pm0,30)$ мл та $V_{ss}=(2,28\pm0,03)$ мл.

Аналіз показників площин під фармакокінетичною кривою для БАР свідчить, що ступінь доступності МИГУ-1 для серця вища, ніж МИГУ-4 – $AUC_{0-24}=(386,11\pm0,65)$ мкг·мл⁻¹·год та $AUC_{0-24}=(215,46\pm10,49)$ мкг·мл⁻¹·год. Час перебування МИГУ-1 в організмі теж був більшим (в 1,8 разів) в порівнянні з МИГУ-4 – $MRT=(40,85\pm0,12)$ год проти $MRT=(22,22\pm4,04)$ год.

З часом концентрація МИГУ-1 в організмі тварин зменшувалася значно повільніше в порівнянні з МИГУ-4, про що свідчить період напіввиведення – $T_{1/2}=(28,31\pm0,33)$ год та $T_{1/2}=(15,40\pm2,80)$ год.

Показник удаваного об'єму розподілу для МИГУ-4вищий, у порівнянні з МИГУ-1, $V_d=(4,87\pm0,34)$ мл проти $V_d=(2,77\pm0,05)$ мл, що свідчить про більш високий ступінь розподілу сполуки в тканину серця з плазми крові.

Про швидкість елімінації речовини із серця судять по величині показника кліренсу. Високий кліренс характерний для МИГУ-1, $CL_t=(0,46\pm0,01)$ мл/год проти $CL_t=(0,22\pm0,16)$ мл/год, що свідчить про порівняно високу швидкість виведення сполуки із тканини серця.

Таким чином, заміна германію на оксіетилидендифосфонат германію привела до збільшення швидкості проникнення БАР в тканини серця, покращення процесу розподілу сполуки, зменшення швидкості елімінації, часу дії та часу перебування сполуки в органі. Отримані дані мають практичне значення та дозволяють визначити режим дозування і кратність прийомів БАР при застосуванні.

Список використаних джерел:

1. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ (БАВ). Киев : ГЭОТАР-Медиа, 2002. 376 с.
2. Сейфуллина И.И. Растворяющие и комплексообразующие функции органических кислот в направленном синтезе координационных соединений: дис. ... д-ра хим. наук. Одесса, 1990. 350 с.
3. Годован В.В. Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Одеса, 2008. 32 с.
4. Годован В.В. Вазодилататорная активность новых производных дифосфонатов германия с биолигандами. *Інтегративна антропологія*. 2005. № 1-2. С. 44-47.
5. Годован В.В. Вивчення протиаритмічних властивостей БАР – похідних дифосфонатів германію (повідомлення 2). *Одеський медичний журнал*. 2006. № 1. С. 11-15.
6. Годован В.В. Гепатозахисні властивості нових біологічно активних речовин – МІГУ-4 та МІГУ-5. *Інтегративна антропологія*. 2006. № 2. С. 52-57.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / під ред. Стефанова О.В. Київ : Авицена, 2001. 527 с.
8. Фармакокінетика. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А. и др. Ростов-на-Дону : «Феникс», 2001, 384 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов (ред.). Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
10. Екстракційно-фртометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин. Відавська А.Г., Шемонаєва К.Ф., Кресюн В.Й. та ін. *Одеський медичний журнал*. 2000. № 6(62). С. 7-11.
11. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели). Головенко Н.Я., Жук О.В., Зиньковский В.Г. и др. Киев : Авицена, 2002. 20 с.