

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 547.1-3:615.013

DOI 10.11603/2415-8798.2017.1.7100

©В. Д. Лук'янчук¹, Н. В. Мелещенко², І. Й. Сейфулліна³, О. О. Шевчук⁴
 ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", м. Київ¹
 ДЗ "Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне²
 Одеський національний університет імені І. І. Мечникова³
 ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"⁴

КІНЕТИКА АБСОРБЦІЇ МІГУ-6-ПОТЕНЦІЙНОГО ЗАСОБУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЕНДОТОКСЕМІЇ

Резюме. Актуальною проблемою сучасної медицини є лікування синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), що є поліетіологічним невідкладним станом, та потребує патогенетично обґрунтованої раціональної фармакотерапії. Раніше доведено, що оригінальна координаційна сполука германію із магнієм та оксиетилідендифосфоною кислотою (МІГУ-6) є безпечною та проявляє високу детоксикаційну активність при СЕІ на моделі синдрому тривалого розчавлювання (СТР).

Мета дослідження – порівняльне фармакокінетичне вивчення процесів абсорбції МІГУ-6 в щурів у нормі та за умов ендотоксикозу посттравматичного генезу.

Матеріали і методи. Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, що розвивався в щурів у результаті розчавлювання м'яких тканин задніх кінцівок. Оригінальну сполуку вводили у вигляді 1% водного розчину в дозі 140,6 мг/кг безпосередньо перед декомпресією. Фармакокінетику МІГУ-6 вивчали шляхом визначення концентрації германію у тканинах тварин на тлі СТР та в інтактних тварин. Забір біоматеріалу здійснювали через 30 хв, 1, 4, 8, 12 та 24 год з моменту введення МІГУ-6 та проводили порівняльний аналіз таких показників: константа швидкості абсорбції (K_{01}), період напівабсорбції ($t_{1/2,a}$), максимальна концентрація препарату в крові (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації у крові (t_{max}).

Результати досліджень та їх обговорення. Порівняльний аналіз дозволяє констатувати, що процес всмоктування МІГУ-6 у нормі й на тлі ендотоксемії відбувається досить швидко. При цьому в тварин, які перенесли СТР, реєструються більші концентрації МІГУ-6, ніж у тварин без патології. Швидкість надходження даної сполуки в системний кровообіг у здорових тварин становить $0,71 \text{ год}^{-1}$, у тварин із СТР перевершує аналогічний параметр здорових тварин у 5,4 раза. Період напівабсорбції корелює з константою швидкості абсорбції. Максимальна концентрація МІГУ-6 у сироватці крові в умовах ендотоксикозу достовірно збільшується, порівняно з групою здорових щурів (119,36 мг/л), та становить 152,85 мг/л. t_{max} у 2,3 раза швидший у групі тварин із СТР.

Висновки. На тлі ендотоксикозу посттравматичного генезу фармакокінетичні параметри, що характеризують абсорбцію МІГУ-6, зазнають істотних змін у бік підвищення інтенсивності всмоктування даної сполуки у системний кровообіг.

Ключові слова: координаційні сполуки германію; ендотоксемія; абсорбція.

ВСТУП Актуальною проблемою сучасної медицини є лікування синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) – поліетіологічного невідкладного стану. Ушкоджувальна дія ендотоксинів у цьому випадку спрямована переважно в таких основних напрямках: фатальне ушкодження обмінних процесів із прогресуючою продукцією сполук так званого летального синтезу; а також вкрай тяжкою деструкцією клітинних та субклітинних мембран життєво важливих органів, що становить виражену загрозу [1, 2]. Безумовно, все це потребує патогенетично обґрунтованої раціональної у плані ефективності та безпечності фармакотерапії. Отже, з огляду на вищевикладене, є всі підстави вважати, що пошук та розробка нових засобів фармакокорекції СЕІ є пріоритетним напрямком сучасної фармакологічної науки.

Раніше комплексними доклінічними дослідженнями, які ми провели, доведено, що оригінальна координаційна сполука германію з магнієм та оксиетилідендифосфоною кислотою (МІГУ-6) є безпечною та реалізує високу детоксикаційну активність при СЕІ на моделі синдрому тривалого розчавлювання (СТР) [3, 4].

У комплексі сучасних доклінічних досліджень вивчення фармакокінетики потенційного лікарського засобу є необхідним етапом. Це пов'язано перш за все із пошуком об'єктивних характеристик усіх процесів, що відбуваються на різних етапах проходження майбутнього препарату в організмі. Більш того, результати доклінічної фармакокінетики слугують обґрунтуванням вибору оптимального режиму дозування вже при проведенні I фази клінічних випробувань.

У зв'язку з цим, **метою роботи** є порівняльне фармакокінетичне дослідження процесів абсорбції МІГУ-6 в щурів у нормі та за умов ендотоксикозу посттравматичного генезу, що виникає унаслідок тривалого розчавлювання м'яких тканин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження виконано на білих статевозрілих нелінійних щурах обох статей масою 170–240 г, які отримували стандартну дієту.

Експериментальною моделлю ендотоксикозу посттравматичного генезу слугував патологічний процес, що розвивався у тварин в результаті розчавлювання м'яких тканин задніх кінцівок протягом 5 год у спеціальному приладі з манометричним контролем тиску (15 кг/см^2), який сконструйовано на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету [5].

Оригінальну германійорганічну сполуку, яку досліджували, вводили відповідно до спеціально розробленого режиму дозування, а саме, у вигляді 1% водного розчину в дозі 140,6 мг/кг безпосередньо перед декомпресією [6].

Фармакокінетику МІГУ-6 вивчали шляхом визначення концентрації германію в тканинах тварин [7], які отримували досліджувану координаційну сполуку на тлі СТР та в інтактних тварин. Забір біоматеріалу здійснювали в динаміці: через 30 хв, 1, 4, 8, 12 та 24 год з моменту одноразового внутрішньочеревного введення МІГУ-6, який визначали у сироватці крові за раніше описаною в літературі [8] методикою і проводили порівняльний аналіз низки фармакокінетичних показників, що характеризують процес абсорбції: константа швидкості абсорбції (K_{01}), період напівабсорбції ($t_{1/2,a}$), максимальна концентрація

препарату в крові (C_{\max}), час досягнення максимальної концентрації в крові (t_{\max}).

Початковим етапом фармакокінетики будь-якого ксенобіотика є абсорбція, що являє собою процес його надходження у певній кількості та з певною швидкістю у системний кровообіг, тобто центральну камеру. Саме це й спонукало нас до всебічного вивчення абсорбції, яка, у кінцевому результаті, визначає час настання та ступінь проявів фармакологічних ефектів потенційного лікарського засобу.

Параметри фармакокінетики МІГУ-6 обчислювали за допомогою комп'ютерних програм у рамках багаточасткової моделі зі всмоктуванням [9]. Такий вибір моделі базується на даних літератури [10], згідно з якими процес надходження сполуки за умов внутрішньочеревного введення проходить поступово. Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Pentium-II з використанням стандартного пакета програм Mathematica V.5.0, оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше 95 % ($p \leq 0,05$) та за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в експерименті дані щодо залежності концентрації МІГУ-6 від часу ідентифікації та характеризують процес всмоктування, слугували базовими, що покладені в основу побудови фармакокінетичних кривих у нормі та за умов форми СЕІ, що моделюється, представлено на рисунку.

Порівняльний аналіз отриманих фармакокінетичних кривих дозволяє констатувати, що процес всмоктування МІГУ-6 як в нормі, так і на тлі посттравматичної ендотоксемії відбувається досить швидко. На це вказує різкий підйом першого сегмента фармакокінетичних кривих, що характеризує процес надходження сполуки у системний кровообіг. При цьому в тварин, які перенесли СТР, реєструються більші концентрації МІГУ-6, ніж у тварин без патології (рис.).

Варто наголосити, що абсорбція ксенобіотиків, і тут не є виключенням координаційна сполука германію з магнієм та оксиетилідендифосфоновою кислотою, із місця позасудинної аплікації відбувається, певна річ, за участю механізмів транспорту клітинних та субклітинних мембран.

З огляду на це, доцільно зауважити, що при формуванні СТР має місце розповсюджена мембранодеструк-

ція, на що вказують отримані нами результати ЕПР-спектрометрії гепатоцитів щурів за умов даного екстремального стану [11].

Отже, узагальнюючи сказане, можна припустити, що кінетична особливість абсорбційних процесів МІГУ-6 за умов СЕІ на фоні СТР зводиться до прискорення початку та збільшення тривалості, а також вираження фармакотерапевтичного ефекту.

Однак для експериментального обґрунтування вказаного твердження необхідно було провести визначення та порівняльний аналіз кількісних кінетичних параметрів, які характеризують процес абсорбції МІГУ-6 у системний кровообіг при внутрішньочеревному способі введення, чому, власне, і було присвячено наступний фрагмент роботи.

Розраховані фармакокінетичні параметри, які характеризують процес абсорбції МІГУ-6 у нормі та за умов ендотоксикозу посттравматичного генезу, представлено у таблиці.

Порівняльний аналіз величини константи швидкості абсорбції МІГУ-6 показує, що швидкість надходження даної сполуки з очеревини в системний кровообіг у здорових тварин (норма) становить $0,71 \text{ год}^{-1}$, незважаючи на досить велику молекулярну масу МІГУ-6 ($M_r=373$). Це, на нашу думку, є свідченням того, що всмоктування даної координаційної сполуки германію відбувається шляхом пасивної дифузії за рахунок розчинення сполуки у фосфоліпідах. Тобто процес абсорбції МІГУ-6 перебігає без витрат енергії – за градієнтом концентрації. На користь такого судження свідчить і той факт, що до складу координаційної сполуки входить слабка органічна кислота – оксиетилідендифосфонова. Як відомо, всмоктування органічних кислот відбувається саме за допомогою пасивної дифузії [10].

У тварин в постдекомпресійному періоді (дослід) аналізований параметр (K_{01}) зазнає значних змін порівняно зі щурами без патології. Так, при СТР константа швидкості абсорбції перевершує аналогічний параметр у здорових тварин майже у 5,4 раза і відмінності є вірогідними ($p < 0,001$) (табл.). Це можна пояснити масивним вивільненням при даному патологічному стані гістаміну, що значно підвищує проникність біологічних мембран [12].

Тісно пов'язаним з K_{01} є період напівабсорбції – час, що необхідний для всмоктування з місця аплікації по-

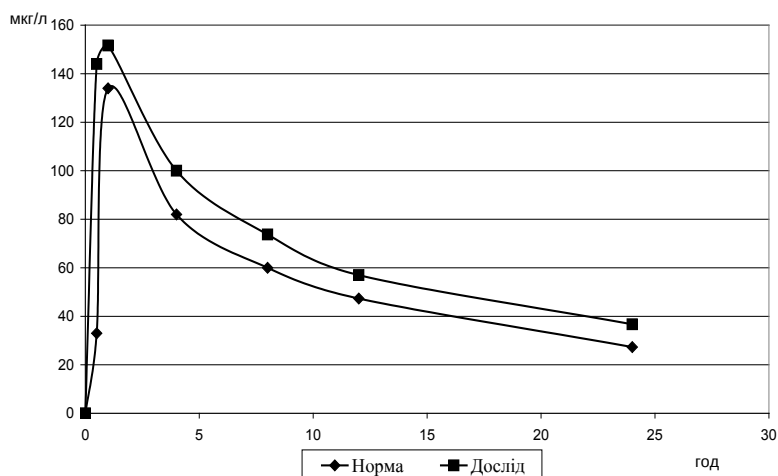


Рис. Фармакокінетичні криві МІГУ-6 у сироватці крові в нормі та при СЕІ за умов СТР (дослід) після одноразового внутрішньочеревного введення в дозі 140 мг/кг.

Таблиця. Фармакокінетичні параметри МІГУ-6, що характеризують процес абсорбції в організмі щурів у нормі та при СЕІ за умов СТР (n=7)

Фармакокінетичний параметр		Група тварин	
назва	позначення, розмірність	норма	дослід
Константа швидкості абсорбції	K_{01} , год ⁻¹	0,71±0,02	3,85±0,03*
Період напівабсорбції	$t_{1/2,a}$, год	0,97±0,01	0,180±0,002*
Час досягнення максимальної концентрації препарату	t_{max} , год	1,85±0,02 (111 хв)	0,82±0,05* (49 хв)
Максимальна концентрація препарату	C_{max} , мкг/л	119,26±2,14	152,85±3,11*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно зі здоровими тваринами.

ловини введеної дози. Тож за умов СЕІ при СТР цей параметр повною мірою корелює із вищезазначеною константою швидкості абсорбції.

Надалі логічним є аналіз максимальної концентрації МІГУ-6 в сироватці крові та час її досягнення. Встановлено, що в умовах ендотоксикозу посттравматичного генезу відбувається достовірне ($p < 0,001$) збільшення максимальної концентрації МІГУ-6 у сироватці крові, порівняно з групою здорових щурів (119,36 мкг/л), та C_{max} становить 152,85 мкг/л. Схожа картина має місце і при визначенні t_{max} . Час досягнення максимальної концентрації

ції у 2,3 раза швидший у групі тварин із СТР. Цей факт також можна пояснити присутністю вільного гістаміну та формуванням синдрому системної запальної відповіді на тлі СЕІ [12].

ВИСНОВКИ На тлі ендотоксикозу посттравматичного генезу досліджувані фармакокінетичні параметри, що характеризують етап абсорбції МІГУ-6, зазнають істотних змін у бік підвищення інтенсивності процесу всмоктування даної германійорганічної сполуки у системний кровообіг, а, отже, і прискорення реалізації її детоксикуючої активності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk / A. L. Neves, J. Coelho, L. Couto [et al.] // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2013. – № 1. – P. 51–64.
2. Костюченко М. В. Современная концепция профилактики прогрессирования эндотоксикоза и нарушений функции печени и почек в неотложной хирургии / М. В. Костюченко // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2013. – № 9. – С. 113–114.
3. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого роздавлювання / В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна [та ін.] // *Одеський медичний журнал* – 2007. – № 1. – С. 14–17.
4. Рисухіна Н. В. Біохемілюмінесцентний аналіз детоксикуючої дії координаційної сполуки германію з магнієм та оксиетилідендифосфоновою кислотою на моделі травматичної хвороби / Н. В. Рисухіна // *Український журнал клінічної та експериментальної медицини*. – 2008. – № 1. – С. 30–35.
5. Болгов Д. М. Лікувально-профілактична ефективність тіотриазоліну при синдромі тривалого роздавлювання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Д. М. Болгов. – Інститут фармакології та токсикології АМН України. – К., 2003. – 20 с.
6. Кравец Д. С. Разработка математической модели режима дозирования германійорганіческого соединения (МИГУ-6) при синдроме длительного раздавливания / Д. С. Кравец, В. Д. Лук'янчук, Н. В. Рисухіна // *Журнал АМН Украины*. – 2008. – № 1. – С. 167–176.
7. Кресюн В. Й. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / В. Й. Кресюн, А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва // *Одеський медичний журнал*. – 2000. – № 6 (62). – С. 7–11.
8. Кравец Д. С. Расчет фармакокинетических параметров ксенобиотиков с помощью ПЭВМ / Д. С. Кравец : V Національний з'їзд фармацевтів України "Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті" : тези доп. – Харків, 1999. – С. 679–680.
9. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) / Н. Я. Головенко, В. Д. Лук'янчук, О. В. Жук [и др.]. – К. : Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. – 70 с.
10. Лук'янчук В. Д. Введення до загальної фармакокінетики : навч. посіб. / В. Д. Лук'янчук, Д. С. Кравец. – Луганськ : ВАТ "ЛОД", 2008. – 108 с.
11. Лук'янчук В. Д., ЭПР-спектрометрический анализ протекторного действия координационного соединения германія с магнієм и оксиетилідендифосфоновою кислотою в условиях синдрома длительного раздавливания / В. Д. Лук'янчук, Н. В. Рисухіна, І. І. Сейфулліна // *Журнал АМН Украины*. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 592–601.
12. Лук'янчук В. Д. Синдром тривалого роздавлювання : сучасні уявлення про механізми формування : огляд літератури і власних досліджень / В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова, Д. М. Болгов // *Журнал АМН Украины*. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 441–456.

Отримано 11.01.17

©V. D. Lukianchuk¹, N. V. Meleschenko², I. Y. Seyfullina³, O. O. Shevchuk⁴

*Institute of Pharmacology and Toxicology¹
Luhansk State Medical University, Rubizhne²
I. Mechnykov Odesa National University³
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University⁴*

KINETIC OF ABSORPTION OF MIGU-6 AS A POTENTIAL PHARMACOTHERAPY OF ENDOTOXEMIA

Summary. An actual problem of modern medicine is a treatment of endogenous intoxication syndrome. It is polyetiologic emergency condition, which requires pathogenetically substantiated rational pharmacotherapy. It was proven earlier that the original coordination compound of germanium, magnesium and oxyethylidendiphosphonic acid (MIGU-6) is safe and has a high detoxifying activity at endogenous intoxication (as crush syndrome also).

The aim of the study – comparative pharmacokinetic characteristics of the absorption process of MIGU-6 in intact rats and in rats with posttraumatic endotoxemia.

Materials and Methods. Experimental model is a pathological process that occurs in rats as a result of crushing of soft tissues of lower extremities. Original compound was administered as 1 % solution at a dose of 140.6 mg/kg before the crushing. The pharmacokinetic of MIGU-6 was studied by determining the concentration of germanium in tissues of animals with crush syndrome and in intact animals. Samples to study were taken in 30 minutes, 1, 4, 8, 12 and 24 hours after administration of MIGU-6. Comparative analysis of the following parameters was performed: absorption rate constant (K_{01}), half-absorption period ($t_{1/2,a}$), maximum serum concentration (C_{max}), time to reach maximum serum concentration (t_{max}).

Results and Discussion. Comparative analysis allows concluding that the process of absorption MIGU-6 in intact rats and in rats with posttraumatic endotoxemia goes fast enough. It was fixed higher concentrations of MIGU-6 in animals with crush syndrome, compared to healthy animals. Rate of absorption into the systemic blood flow was 0.71 h⁻¹ in healthy animals. In animals with crush syndrome it was 5.4-fold higher than those in healthy animals. Half-absorption period correlates with the absorption rate constant. Maximum serum concentration of MIGU-6 was significantly increased (152.85 µg/l) in case of endotoxemia compared to healthy rats (119.36 µg/l). t_{max} is 2.3-fold faster in group of animals with crush syndrome.

Conclusions. Thus, in case of posttraumatic endotoxemia, pharmacokinetic parameters of MIGU-6 absorption, undergo significant changes, such as intensification of absorption of the compounds into the systemic blood circulation.

Key words: coordination compounds of germanium; endotoxemia; absorption.

©В. Д. Лукьянчук¹, Н. В. Мелещенко², И. И. Сейфуллина³, О. О. Шевчук⁴

*ГУ “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, г. Киев¹
ГУ “Луганский государственный медицинский университет”, г. Рубежное²
Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова³
ГВУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского”⁴*

КИНЕТИКА АБСОРБЦИИ МИГУ-6-ПОТЕНЦИАЛЬНОГО СРЕДСТВА ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭНДОТОКСЕМИИ

Резюме. Актуальной проблемой современной медицины является лечение синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), который является полиэтиологическим экстремальным состоянием, и требует патогенетически обоснованной рациональной фармакотерапии. Ранее доказано, что оригинальное координационное соединение германия с магнием и оксиэтилидендифосфоновой кислотой (МИГУ-6) является безопасным и реализует высокую детоксицирующую активность при СЭИ на модели синдрома длительного раздавливания (СДР).

Цель исследования – сравнительное фармакокинетическое исследование процессов абсорбции МИГУ-6 у крыс в норме и в условиях эндотоксикоза посттравматического генеза.

Материалы и методы. Экспериментальной моделью служил патологический процесс, который развивается у крыс в результате раздавливания мягких тканей задних конечностей. Оригинальное соединение вводили в виде 1% водного раствора в дозе 140,6 мг/кг непосредственно перед декомпрессией. Фармакокинетику МИГУ-6 изучали путем определения концентрации германия в тканях животных на фоне СДР и в интактных животных. Забор биоматериала осуществляли через 30 мин, 1, 4, 8, 12 и 24 ч с момента введения МИГУ-6 и проводили сравнительный анализ следующих показателей: константа скорости абсорбции (K_{01}), период полубабсорбции ($t_{1/2,a}$), максимальная концентрация в крови (C_{max}), время достижения максимальной концентрации в крови (t_{max}).

Результаты исследований и их обсуждение. Сравнительный анализ позволяет констатировать, что процесс всасывания МИГУ-6 в норме и на фоне эндотоксемии происходит достаточно быстро. При этом у животных, перенесших СДР, регистрируются более высокие концентрации МИГУ-6, чем у животных без патологии. Скорость поступления данного соединения в системный кровоток у здоровых животных составляет 0,71ч⁻¹, у животных с СДР превосходит аналогичный параметр здоровых животных в 5,4 раза. Период полубабсорбции коррелирует с константой скорости абсорбции. Максимальная концентрация МИГУ-6 в сыворотке крови в условиях эндотоксикоза достоверно увеличивается, по сравнению с группой здоровых крыс (119,36 мкг/л), и составляет 152,85 мкг/л. t_{max} в 2,3 раза быстрее в группе животных с СДР.

Выводы. На фоне эндотоксикоза посттравматического генеза фармакокинетические параметры, характеризующие абсорбцию МИГУ-6, претерпевают существенных изменений в сторону повышения интенсивности всасывания данного соединения в системный кровоток.

Ключевые слова: координационные соединения германия; эндотоксемия; абсорбция.