Огляди літератури, ***оригінальні дослідження***

DOI 10.11603/1811-2471.2026.v.i2.15713

УДК 616.01/616-001:615.2/546.54.3+519.6/517.9

©Віктор Лук'янчук[1] https://orcid.org/0000-0002-7734-4739
©Людмила Бобкова[2] https://orcid.org/0000-0002-6688-2056
©Олег Ядловський[2] https://orcid.org/0000-0001-9650-8375
©Олена Марцинко[3] https://orcid.org/0000-0002-3374-5987

[1]Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, Миколаїв, Україна
[2]ДУ«Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна
[3]Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

ТОКСИКО-ФАРМАКОМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИГІПОКСАНТА НА ОСНОВІ ЦИТРАТОГЕРМАНАТНОГО КОМПЛЕКСУ З БЕНЗОТРИАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ

РЕЗЮМЕ. Останні роки характеризуються зростанням екстремальних ситуацій – природних, техногенних, воєнних, що призводять до розвитку у потерпілих гіпоксичних станів різної тяжкості. Унікальні біологічно активні речовини серед координаційних сполук германію на основі лігандів природного походження відкривають перспективи для пошуку та розробки нових безпечних та ефективних препаратів з антигіпоксичною дією. З огляду на це, координаційна сполука германію на основі лимонної кислоти з бензотриазольним фрагментом (Малук-6) була у фокусі нашої уваги.

Мета роботи – провести комплексні токсико-фармакометричні дослідження потенційного антигіпоксанта на моделі гіпоксії, що виникає у замкнутому просторі (ГЗП).

Матеріал і методи. В роботі досліджували сполуку Малук-6. Визначення гострої токсичності проводили за методом Прозоровського. Гостру гіпоксію у поєднанні з гіперкапнією (ГЗП) моделювали шляхом розміщення тварин в ізольовані скляні гермокамери. Досліджувану сполуку (Малук-6) та референтний препарат (етилметилгідроксипіридину сукцинат) вводили тваринам (миші, доза 100 мг/кг , внутрішньочеревно) з профілактичною метою. Протигіпоксичну ефективність визначали за перебігом клінічних проявів, терміном життя в гермокамері (Т), коефіцієнтом протигіпоксичного захисту (Кз), відносним показником збільшення часу життя тварин (П). При розробці режиму дозування тваринам вводили водний розчин Малук-6 внутрішньочеревно одноразово за 20 хвилин до початку моделювання ГЗП у різних дозах (від 100 до 700 мг/кг). Оптимальні параметри дозового режиму обчислювали за визначеною математичною моделлю.

Результати. Показано, що середньосмертельна доза ($ЛД_{50}$) Малук-6 за умов внутрішньочеревного введення в дозах 316–1000 мг/кг складає 708 (620÷800) мг/кг (4 клас небезпеки). Доведена наявність клініко-експериментальних переваг протигіпоксичних властивостей сполуки Малук-6 відносно показників референтної та контрольної груп (за параметрами Т, Кз, П). Згідно із залежністю між ефектом (тривалість життя в гермооб'ємі, ефективність) Малук-6 та його дозою за допомогою математичних моделей (біс(експоненціальної) та поліномних) визначено оптимальні параметри режиму дозування: дозу, що відповідає 50-відсотковій та максимальній ефективності, та дозу за напівмаксимального ефекту.

Висновки. В експериментах на мишах за умов моделювання ГЗП доведено наявність у Малук-6 високого протигіпоксичного потенціалу, який достовірно перевищує такий у референтного засобу етилметилгідроксипіридину сукцинату за всіма вивченими показниками. З'ясовано, що результати, отримані за біс(експоненціальною) моделлю, узгоджені з даними експериментальної кривої «доза – ефект».

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоксія замкнутого простору; протигіпоксична дія; потенційний антигіпоксант; гостра токсичність; фармакометрія; цитратогерманатний комплекс; біс(експоненціальна) модель; доза – ефект.

Вступ. Відомо, що в основі патогенезу багатьох хвороб різної етіології, післяопераційних станів, фізичних навантажень, травм, за військових умов та інших екстремальних ситуацій лежить гіпоксичний синдром. Гіпоксія є типовим патологічним процесом, який виникає при недостатньому насиченні тканин киснем або порушенні його утилізації різними тканинами. З огляду на багатовекторність патогенезу гіпоксичних станів, в тому числі ГЗП, особливості механізмів їх формування, актуальною проблемою сучасної фармакологічної науки залишається всебічне дослідження потенційних антигіпоксантів.

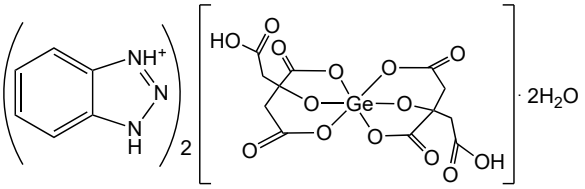
На основі результатів систематичних досліджень з синтезу та вивчення фармакологічних властивостей координаційних сполук германію [1–4] визначено перспективність пошуку та розробки антигіпоксантів на основі лігандів природного походження, зокрема, похідних полікарбонових кислот.

З огляду на це, у фокусі нашої уваги є найактивніша за результатами попередніх скринінго-

вих досліджень координаційна сполука германію(IV) на основі лимонної кислоти з бензотриазольним фрагментом (Малук-6).

Мета дослідження – провести комплексні токсико-фармакометричні дослідження потенційного антигіпоксанта – Малук-6 – на моделі гіпоксії, що виникає у замкнутому просторі (ГЗП) та за модельним методом визначити оптимальні параметри режиму дозування.

Матеріал і методи дослідження. Комплексна сполука германію (Малук-6) – бензотриазолій біс(цитрато)германат(IV) дигідрат (727 г/моль) $(HBta)_2[Ge(HCit)_2]\cdot 2H_2O$ (де Bta – бензотриазол, H_4Cit – лимонна кислота) синтезована в Одеському національному університеті імені І. І. Мечникова за участі проф. О. Е. Марцинко.



Досліди виконані на 88 мишах-самцях масою 19–22 г, які утримувались на стандартному раціоні харчування віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Експеримент проводили у відповідності з директивою Європейського Союзу 20/10/63 EU. Евтаназію тварин здійснювали передозуванням ефіру для наркозу згідно з вимогами біоетики та методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [5] а також іншими інструктивно-методичними матеріалами, що стосуються GLP [6].

Токсикологічні дослідження з визначення величини гострої токсичності бензотриазолій біс(цитрато)германату(IV) ґрунтувались на розрахунках кількісних параметрів уражаючої дії з використанням експрес-методу [7].

В експерименті використовували водний розчин Малук-6 у різних концентраціях (1–10 %) та різних дозах (100–1000 мг/кг), який вводили внутрішньочеревно одноразово. Спостереження за токсичним ефектом сполуки тривало протягом чотирнадцяти діб з моменту введення. При цьому особливу увагу звертали на інтегральні показники клінічного стану піддослідних тварин. Ступінь токсичності сполуки оцінювали за класифікацією К. К. Сидорова [8].

Гостру гіпоксію у поєднанні з гіперкапнією, тобто ГЗП, моделювали на мишах масою 19–22 г шляхом розміщення тварин в ізольовані скляні гермооб'єми (210 $см^3$), які поміщали у ємність з водою, щоб запобігти потраплянню повітря. Введення мишам сполуки, що вивчається, здійснювали внутрішньочеревно у вигляді 1 % розчину в дозі 100 мг/кг за 20 хв до розміщення тварин в гермокамери. При виборі доз Малук-6 виходили з результатів власних багаторічних досліджень, присвячених фармакометричним дослідженням в частині розробки і оптимізації режимів дозування ряду координаційних сполук германію з різноманітними біолігандами [9–11]. В якості референтного препарату використовували найближчий за фармакологічною дією аналог – відомий сучасний вітчизняний антигіпоксант етилметилгідроксипіридину сукцинат [1], котрий вводили в такому ж режимі дозування. Миші контрольної серії отримували аналогічний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду.

Протигіпоксичну ефективність Малук-6 та препарату порівняння на моделі ГЗП визначали у відповідності до чинних інструктивно-методичних документів [12] за перебігом клінічних проявів, а також за величинами терміну життя в гермокамері (Т), коефіцієнта протигіпоксичного захисту ($К_з$) та відносного показника збільшення часу життя тварин (П):

$$П = \frac{Тд - Тк}{Тк} \times 100\ \%, Кз = \frac{Тд}{Тк};$$

де $Т_д$ – тривалість життя в гермокамері дослідних мишей; $Т_к$ – тривалість життя в гермокамері контрольних мишей.

При розробці режиму дозування сполуку Малук-6 вводили тваринам у вигляді водного розчину в дозах: 100, 200, 400, 500, 600, 700 мг/кг внутрішньочеревно одноразово за 20 хвилин до початку моделювання ГЗП, тобто з профілактичною метою.

Експериментально-математичну оптимізацію режиму дозування сполуки Малук-6 проводили за відповідною математичною моделлю, що дозволяє встановити оптимальні параметри дозового режиму, які обчислювали за модельним методом в аналізованому інтервалі доз сполуки, що вивчається, за умов даного експерименту [11].

Результати й обговорення. Отримані результати в серії токсикологічного дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Визначення гострої токсичності сполуки бензотриазолій біс(цитрато)германату(IV) за експрес-методом (за Прозоровським В. Б.) [7]

Доза, мг/кг	316	398	500	631	794	1000
Загинуло	0	0	0	0	2	2

Показано, що середньосмертельна доза ($ЛД_{50}$) сполуки бензотриазолій біс(цитрато)германату(IV) за умов внутрішньочеревного введення в дозах 316–1000 мг/кг складає 708 (620÷800) мг/кг. Така величина $ЛД_{50}$ за класифікацією К. К. Сидорова [9] дозволяє віднести дану сполуку до 4 класу небезпеки (малотоксичні речовини), що вказує на до-

цільність проведення подальшого фармакологічного вивчення у якості потенційного протигіпоксійного засобу.

Порівняльну оцінку протигіпоксичної активності дослідженої сполуки проводили шляхом зіставлення її ефективності з показниками референтної та контрольної груп, а саме: за характером перебігу клінічної картини гіпоксії за умов замкнутого простору (табл. 2), а також за тривалістю життя мишей у гермокамері та за величинами коефіцієнтів протигіпоксичного захисту та відносного показника збільшення часу життя тварин.

Отримані дані функціонального стану мишей різних груп у гермооб'ємі наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика перебігу основних симптомів ГЗП у мишей різних груп у динаміці (хвилини), (n=8)

Клінічні ознаки ГЗП	Контрольна група (ГЗП)	Дослідна група (ГЗП +Малук-6)	Референтна група (ГЗП+ етилметилгідроксипіридину сукцинат)
Грумінг	1–5	–	1,5–5
Прискорене дихання	7–20	9–36	7–23
Збудження	5–18	–	7–20
Атаксія	–	–	23–26
Диспное	20–22	–	–
Загибель	20–30	26–53	24–38

Аналіз даних, що наведені в таблиці 2, у порівняльному аспекті переконливо свідчить про сприятливіший перебіг клінічних симптомів при формі гіпоксії, що вивчається у групі мишей, котрим вводили бензотриазолій біс(цитрато)германат(IV), аніж у тварин референтної і контрольної груп. Отже, доведена наявність клініко-експериментальних переваг протигіпоксійних властивостей сполуки, що вивчається, у порівнянні з референтним препаратом.

Результати окремої серії порівняльних досліджень протигіпоксійної активності бензотриазолій біс(цитрато)германату(IV) відносно референтного засобу та контролю за умов експерименту, що моделюється, представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Протигіпоксійна ефективність бензотриазолій біс(цитрато)германату(IV) у порівнянні з еталонним (референтним) препаратом етилметилгідроксипіридину сукцинатом на моделі ГЗП (n=8)

Група тварин	Т, хв	П, %	$K_з$
Контроль (ГЗП)	27,00±1,25	–	–
Референтна (етилметилгідроксипіридину сукцинат)	*31,55±1,49	16,98±1,75	1,17±0,02
Малук-6	*40,87±3,06**	50,11±5,23**	1,50±0,05**

Примітка: * – p<0,05 в порівнянні з показниками тварин контрольної групи; ** – p<0,05 в порівнянні з показниками тварин референтної групи.

Порівняльний аналіз отриманих даних, що наведені в таблиці 3, демонструє достовірну протигіпоксійну перевагу бензотриазолій біс(цитрато)германату(IV) за умов його застосування при модельованій формі гіпоксії у порівнянні з референтною групою тварин та контролем за всіма показниками протигіпоксійної активності, а саме: за середньою тривалістю життя в гермокамері (Т), коефіцієнтом протигіпоксійного захисту $K_з$ та відносного показника збільшення часу життя в гермооб'ємі (П). При цьому варто наголосити про найбільш високий протигіпоксійний потенціал майбутнього у антигіпоксанта у порівнянні з референтним препаратом (етилметилгідроксипіридину сукцинат), на що вказують результати проведеного статистичного аналізу.

Отримані дані, дозволяють дійти до беззаперечного висновку, згідно з яким бензотриазолій біс(цитрато)германат(IV) за умов моделювання ГЗП має експериментально доведену фармакологічну (протигіпоксійну) перевагу у порівнянні з відомим антигіпоксантом етилметилгідроксипіридину сукцинатом, який обраний нами в якості референтного препарату.

Результати порівняльних фармакологічних досліджень та їх статистичний аналіз дозволяють зробити експериментально обґрунтований висновок, згідно з яким сполука бензотриазолій біс(цитрато)германат(IV) за умов застосування при ГЗП є високоефективним антигіпоксантом, який вирізняється безпечністю для теплокровних у токсикологічному відношенні (4 клас небезпечності).

Наступний етап роботи було присвячено ключовому фрагменту даного комплексного дослідження – розробці режиму дозування сполуки Ма-

лук-6 за умов її введення мишам з профілактичною метою при ГЗП. У таблиці 4 наведені результати фармакометричних досліджень з визначення тривалості життя мишей під час перебування у замкнутому просторі на тлі введення їм різних доз Малук-6 та його протигіпоксійної ефективності.

Таблиця 4. Тривалість життя тварин у гермооб'ємі за умови застосування сполуки, що вивчається, та її протигіпоксійної ефективності в різних дозах за 20 хвилин до початку моделювання ГЗП, n=8

Малук-6	Тривалість життя тварин у гермооб'ємі, Т, хв		Ефективність, %
Доза, мг/кг	контроль (ГЗП)	дослід (ГЗП + Малук-6)	$[(T_{досл.} - T_{контр.})\times 100]/ T_{контр.}$
0 (контроль)	34,62±3,62	34,62±3,62	0
100	34,62±3,62	40,00±2,98	15,54
200	34,62±3,62	60,63±5,16	75,13
300	34,62±3,62	52,68±2,05	52,17
400	34,62±3,62	55,68±4,87	60,83
500	34,62±3,62	55,12±8,88	59,21
600	34,62±3,62	43,32±3,19	25,13

З'ясовано, що підвищення дози сполуки, що вивчається, від 100 до 600 мг/кг, призводить до значимого зростання тривалості життя тварин у гермооб'ємі (а також, відповідно, ефективності) у діапазоні доз (100–200) мг/кг (до 61 хв, або на 75 % ефективності), за яким відбуваються певні її зміни у діапазонах доз (300–500) мг/кг та (500–600) мг/кг – коливання близько 54 хв (або близько 57 % ефективності); та значний її спад до 43 хв (або до 25 % ефективності) відповідно (табл. 4, рис. 1).

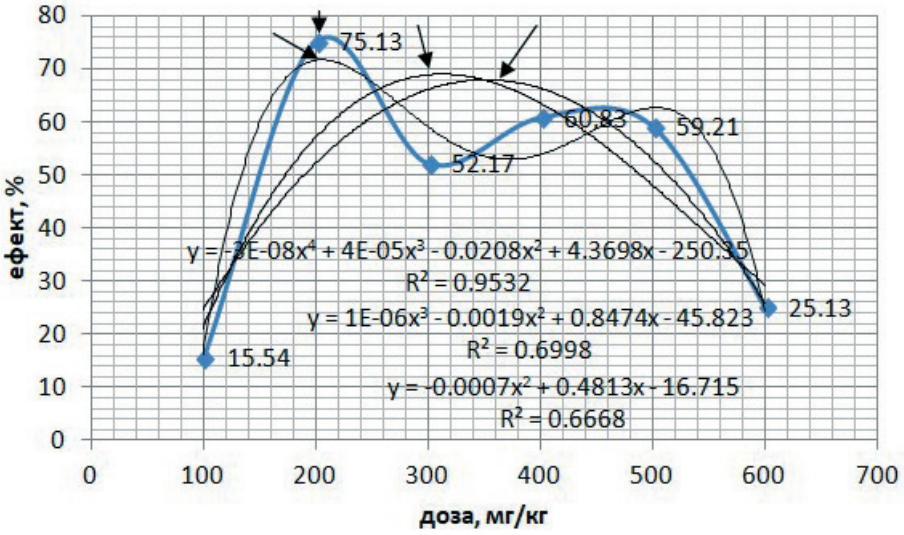


Рис. 1. Залежність протигіпоксійної ефективності (%) від дози (мг/кг) сполуки Малук-6 та її нелінійна апроксимація за рівняннями поліному 2-го, 3-го та 4-го ступенів.

Отримані результати відповідають нелінійному характеру залежності «доза – ефект». Для відтворення розвитку таких реальних нелінійних процесів використовували математичне моделювання, що надає кількісну оцінку важливих оптимальних параметрів, узгоджених із результатами експериментального дослідження та отриманих за спеціальним алгоритмом, основними етапами якого є: побудова графіка за експериментальними даними; розпізнавання (оцінювання) форми кривої; вибір функції за формою графіка; пошук та оцінювання параметрів вибраної функції, котра слугуватиме математичною моделлю; кількісне оцінювання оптимальних параметрів досліджуваного процесу за отриманою математичною моделлю [13, 14]. Зауважимо, що оптимальними параметрами обрані максимальна доза, яка спричиняє максимальний ефект (максимальну тривалість життя тварин у гермооб'ємі та максимальну ефективність, відповідно), та відповідні ефективні дози, зокрема, середньоефективна доза ($ЕД_{50}$), яку визначатиме напівмаксимальний ефект (1/2 максимального ефекту). Крім того, значення дози, що відповідає 50-відсотковій ефективності ($Д_{50}$), як розрахункового значення, отриманого відносно контролю (яке може в більшості випадків не збігатися з $ЕД_{50}$), та також є важливим параметром дозового режиму. При цьому ефективна

доза – це доза, що викликає запрограмований ефект (у нашому випадку – протигіпоксійний) у визначеному відсотку досліджених випадків [15–17].

Найчастіше у математичному моделюванні використовують три види функцій – лінійну, експоненціальну та логарифмічну [13, 14]. Проте, не всі експериментальні дані можуть бути задовільно описані елементарними функціями [13, 14]. Іноді застосовують рівняння поліномів n-го ступеня. Важливо наголосити, що поліноміальні моделі описують нелінійний розподіл певних характеристик формально, та з ростом ступеня поліноміальної моделі практично досягається збіг її точок із експериментальною кривою. Однак прогнозовані параметри, визначені за поліноміальними моделями кожного полінома n-го ступеня (n=2, 3, 4,…), будуть знаходитися в деякому діапазоні значень. Тому в подальших дослідженнях ці прогнозовані параметри мають бути певним чином уніфіковані.

Отримані нами експериментальні дані лягли в основу побудови кривої «доза – ефект», а залежність між ефективністю сполуки Малук-6 та її дозою описували за допомогою поліномів n-го ступеня (рис. 1). Зауважимо, що формальна поліноміальна модель n-го ступеня за методом найменших квадратів описує усереднену залежність «доза – ефект», за якою максимум кожної моделі (E_{max}) залежить від ступеня поліному.

Примітно, що використана нами математична модель протигіпоксійної дії сполуки Малук-6 в умовах ГЗП як поліноміальна залежність «доза – ефект» (поліном 4-го, 3-го та 2-го ступенів) характеризує максимальну ефективність (Y=E*max*) в ряду значень: 72; 70; 68 %, якій відповідають дози (X=Д*max*) 210; 300; 340 мг/кг (відповідно). При цьому напівмаксимальний ефект (1/2 максимального ефекту: 36; 35; 34 %, відповідно) буде визначати середньоефективну дозу ($ЕД_{50}$) залежно від ступеня поліноміальної моделі (від 119 до 125 мг/кг за графічним визначенням) (див. рис. 1).

Значення дози, що відповідає 50-відсотковій ефективності ($Д_{50}$), визначали за координатами точок (Y, % =50; X, мг/кг =?) вибраної математичної моделі. Оскільки поліном 4-го ступеня описує залежність «доза – ефект» найбільш наближено до експериментальних даних (R^2 =0.9532), значення $Д_{50}$ становитиме ~135 мг/кг .

Особливо важливою є апроксимація експериментальних даних за рівняннями, що описують реальні процеси в живих системах, зокрема, саме експоненціальними рівняннями. Оцінюючи форму експериментальної кривої, що змінює увігнутість спочатку вгору (випукла ділянка), а потім вниз і за точкою перетину ці зміни повторюються, доцільним прийомом аналізу залежності тривалості життя тварин у гермооб'ємі від дози досліджуваної сполуки вважали її апроксимацію класичною біс(експоненціальною) моделлю загального вигляду (1):

$$Y=A_1\times\exp(-(k_1)\times X)-A_2\times\exp(-(k_2)\times X, \quad (1)$$

Коефіцієнти рівняння (1) визначали методом нелінійного оцінювання (рівняння 2):

$$Y=90.0*\exp(-(0.001)*X) - 100.0*\exp(-(0.01)*X), \quad (2)$$

де Y – тривалість життя тварин у гермооб'ємі; X – доза сполуки (мг/кг).

Отже, математичний опис механізму розвитку протигіпоксичного ефекту як залежність тривалості життя тварин (Y) в гермооб'ємі від дози (X) комплексу Малук-6, має вигляд рівняння (2) (рис. 2).

Розрахунки за біс(експоненціальною) моделлю (рис. 2) показують, що максимальний час життя тварин у гермооб'ємі становить 61,88 хв, що обумовлено дозою 250 мг/кг. Це певним чином узгоджується з експериментальними даними, які

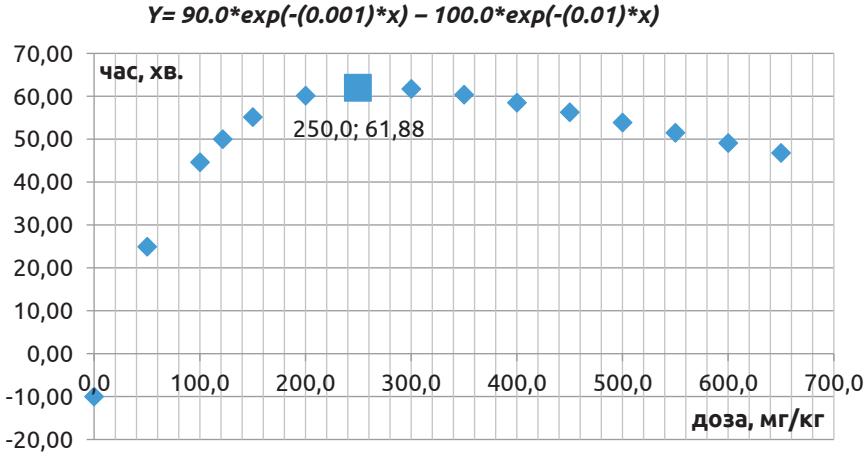


Рис. 2. Залежність тривалості життя тварин у гермооб'ємі від дози Малук-6 за біс(експоненціальною) моделлю (2).

наведені в таблиці 4 (Т=60,63 хв, Д=200 мг/кг). Відповідно, максимальний ефект становитиме 78,74 % при застосуванні дози 250 мг/кг. Напівмаксимальний ефект, як ½ від максимального (тобто, 39,37 %), буде спричинений відповідною дозою сполуки ~110 мг/кг (рис. 3).

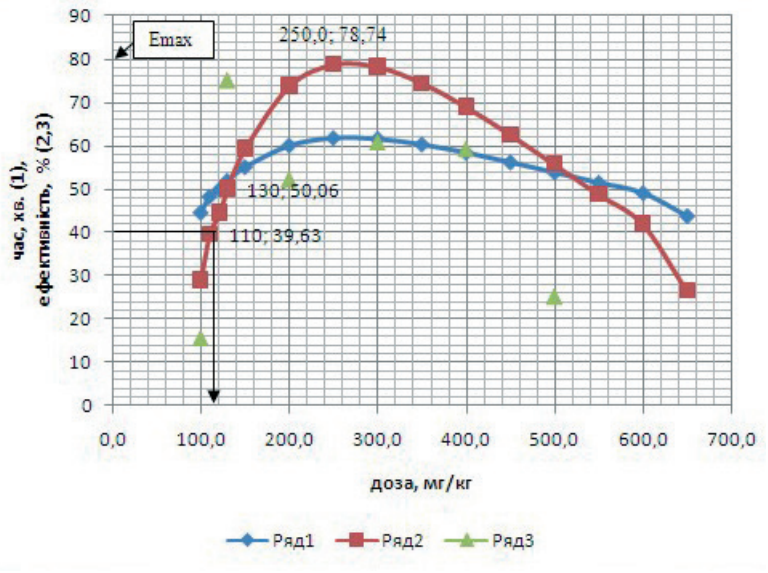


Рис. 3. Розрахунок ефективної дози Малук-6 за біс(експоненціальною) моделлю (2).

Примітка. Ряд 1 – залежність тривалості життя тварин у гермооб'ємі від дози, розрахована за біс(експоненційною) моделлю (рівняння 2), ряд 2 – залежність ефективності від дози, розрахована за біс(експоненціальною) моделлю (рівняння 2) у перерахунку відносно контролю; ряд 3 (показано точками) – залежність ефективності від дози, у перерахунку відносно контролю за експериментальними даними.

На завершення проведено розрахунки, які представлені у підсумковому форматі в таблиці 5.

Отже, на основі проведених експериментально-математичних досліджень встановлені параметри режиму дозування сполуки Малук-6 за умови її застосування за 20 хвилин до початку моделювання ГЗП.

Таблиця 5. Узагальнювальні результати проведених фармакометричних досліджень потенційного антигіпоксанта за різних моделей, що використані в роботі

Математична модель	Оптимальні параметри (X, мг/кг ; Y, %)		
	$Д_{max}$, $Е_{max}$	$ЕД_{50}$; ½ $Е_{max}$	Д, Е
Експериментальна крива (див. рис. 1)	200; 75,13	115; 37,60	≈160; 50
Поліноміальна модель: 4-го ступеня (рис. 1)	210; 72	119; 36	135; 50
Біс (експоненційна) модель (рис. 3)	250; 78,74	110; 39,37	130; 50

Висновки. 1. Уперше синтезований цитратогерманатний комплекс із бензотриазольним фрагментом Малук-6 є безпечною в токсикологічному відношенні сполукою, яка за умов парентерального (внутрішньочеревного) введення мишам відноситься до малотоксичних речовин і заслуговує на подальше поглиблене фармакологічне вивчення в якості потенційного антигіпоксанта.

2. Проведено аналіз кривої «доза – ефект», за методом математичного моделювання розроблено математичні моделі (біс(експоненціальну) та поліноміальну 4-го ступеня), що відповідають експериментальним даним.

3. За математичними моделями проведено кількісне оцінювання оптимальних показників протигіпоксичного ефекту сполуки Малук-6 щодо відповідних доз для максимальної, напівмаксимальної та 50-відсоткової ефективності.

Джерела фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Внесок авторів:

Віктор Лук'янчук – розробка ідеї, дизайну та методів дослідження, проведення дослідження, написання та редагування статті;

Людмила Бобкова – розробка алгоритму проведення математичного моделювання для формування дослідницької концепції статті, проведення та аналіз результатів математичного моделювання, участь у написанні статті;

Олег Ядловський – виконання аналізу, обговорення та узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті;

Олена Марцинко – розробка методики одержання, фізико-хімічний аналіз нової сполуки та її синтез для токсикологічних та фармакологічних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Декларація про використання штучного інтелекту. При підготовці рукопису ШІ не використовувався; зміст, наукові напрацювання і судження є повністю авторськими.

REFERENCES

1. Patent na vynakhid № 127322 Ukrayina, zayavl. 17.02.2021; opubl. 19.07.2023. Sposib oderzhannya novoyi koordynatsiynoyi spoluky niatsyiniyu dihidrokso-μ-bis(hlyukonato)dyhermanato(IV) tryhidratu [Method for preparing a new coordination compound niacin dihydroxo-μ-bis(gluconate)digermanate(IV) trihydrate] / Lukianchuk VD, Seyfullina IY, Bukhtiarova TA, Martsynko OE, Kozyr VA, Chebanenko OA. – Byul. No. 29. Ukrainian.

2. Lukianchuk VD, Seyfullina IY, Yadlovskyi OE, Martsynko OE Porivnyalnyy analiz "struktura – toksychnist" sered upershe syntezovanykh bimetalevykh dihidrokso-μ-bis(hlyukonato)dyhermanativ(IV) [Comparative analysis "structure – toxicity" relationship among the first synthesized bimetallic dihydroxo-μ-bis(gluconate) digermanates(IV)]. Farmakolohya ta likarska toksykolohya. 2024; 18(3):191-97. DOI:10.33250/18.03.191. Ukrainian.

3. Litvinenko DF, Kozir VA, Martsynko OE, Poshuk potentsiynykh antyhipoksantiv sered oryhinalnykh heterometalichnykh kompleksiv ta 3d-metaliv na osnovi lymonnoyi ta vynnoyi kyslot na modeli hostroyi hipoksiy i zhiperkapniyeyu [Search for potential antihypoxants among original heterometallic complexes of germanium and 3d-metals based on citric and tartaric acids in a model of acute hypoxia with hypercapnia]. Farmakolohya ta likarska toksykolohya. 2016; 6(51): 60-5. Ukrainian.

4. Patent № 157231 Ukrayina; opubl. 19.09. 2024. Sposib oderzhannya supramolekulyarnoy isoliniamidiydihidrokso-μ-bis(hlyukonato)dyhermanatu(IV), shcho proyavleaye protyhipoksychnu actyvnist [Method for obtaining supramolecular salt of niamidedihydroxo-bis(gluconato) digermanate(IV), exhibiting antihypoxicactivity] / Lukianchuk VD, Seyfullina IY, Martsynko OE, Yadlovsky OE, Finik OA. - Byul. No. 38. Ukrainian.

5. Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv (Metodychni recomendatsiyi) [Preclinical studies of medicinal products. (Methodological recommendations)]. / za red. OV. Stefanova. Kyiv: Avitsena; 2001. 567 p. Ukrainian.

6. Lowing RK. Differences in the interpretation of the GLP requirements by OECD monitoring authorities: the point of view from the pharmaceutical. Ann. Ist. Super. Sanita. 2008; 4 (44): 395-402.

7. Prozorovskiy VB. Tablichnyy ekspress – metod opredeleniya srednikh effektivnykh mer vozdeystviya na biologicheskiye ob'ekty [Tabular express method for determining average effective measures of influence on biological objects]. Toxicological Bulletin. 1998. 1: 28-32. Russian.

8. Sidorov KK. O klassifikatsii toksishcheskikh yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [On the classification of toxic poisons for parenteral administration]. Toksikologiya novykh prom. khim. veshchestv. 1973;13:47–60. Russian.

9. Lukianchuk VD, Shebaldova KO, Kravets DS, Bobkova LS Doslidzhennya farmakometrychnykh pokaznykiv rezhymu dozuvannya antyhipoksanta VITAHERM-3 [Study of pharmacometric indicatorsof the dosage regimen of the antihypoxant vitagerm-3]. Farmakolohya ta likars'ka toksykolohya. 2013;4-5 (7): 66-69. Ukrainian.

10. Litvinenko DF. Poshuk potentsiynoho antyhipoksanta sered novykh koordynatsiynikhs poluk hermaniyu ta doslidshennya hermaniyu ta doslidzhennya yoho farmakinetyky [Search for a potential antihypoxant among new coordination compounds of germanium and study of its pharmacinetics]. Avtoreferat dys. …kand. med. nauk. [Farmacolohia]. Kyiv. 2020. 23 p. Ukrainian.

11. Lukianchuk VD, Bobkova LS, Yadlovsky OE, Martsynko OE Farmakometrychni doslidzennya novoho potentsiynoho antyhipoksanta na osnovi hlyukonatohermanatnoho kompleksu tsynku. [Pharmacometric studies of a new potential antihypoxant based on zinc gluconate germanate complex]. Farmakolohya ta likars'ka toksykolohya. 2025; 19 (2): 136-46. DOI:10.33250/19.02.136. Ukrainian.

12. Lukianchuk VD, Savchenkova LV, Nemyatykh OD, Radionov VM Poshuk ta eksperymentalne vyvchennya potentsiynykh protyhipoksychnykh zasobiv. Metodychni recomendatsiyi. [Search and experimental study of potential antihypoxic agents. Methodological recommendations]. Kyiv: DFTS MOZ Ukrayiny; 2002. 27 p. Ukrainian.

13. Lychkovs'kyy EI, Sverdan PL Teoriya naukovykh doslidzhen, u farmatsiyii medytsyni. [Theory of scientific research in pharmacy and medicine]. Znannya; 2012. 476 p. Ukrainian.

14. Yehudina ED Vazhlyvist spivvidnoshennya "doza - efekt" pry zastosuvanni NPZP. [The importance of the doze – effect relationship in the use of NSAIDs. Neuro NEWS Journal. 2025;2(157):16-19]. Ukrainian.

15. Karpachev VV. Dozy i fazy deystviya lekarstvennykh preparatov / Fundamental'nyye osnovy gomeopatichesoy farmacoterapii. [Doses and phases of action of drugs / Fundamentalprinciples of homeopathic pharmacotherapy]. Kyiv: Chetverta Khvilya; 2005. 296 p. Russian.

16. Schlicker S, Austin D, Boelkins M. Exponential and Logarithmic Function. Active calculation multivariable. 2025. Online: https://activecalculus.org.

17. Inigo M. et al. Modeling with exponential Functions. Pilot Project. Mathematics libre texts. https://surl.li/ppwlrx.

Viktor Lukianchuk[1], Ludmila Bobkova[2], Oleh Yadlovskyi[2], Olena Martsynko[3]

[1]Pylyp Orlyk International Classical University, Mykolaiv, Ukraine
[2]State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
[3]Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

TOXICO-PHARMACOMETRIC RESEARCH OF A NEW POTENTIAL ANTIHYPOXIC AGENT BASED ON A CITRATOGERMANATE COMPLEX WITH A BENZOTRIAZOLE FRAGMENT

SUMMARY. In recent years, the frequency of extreme situations – natural, technogenic, and military – has increased significantly, leading to the development of hypoxic states of varying severity in affected individuals. Unique biologically active substances among germanium coordination compounds based on naturally derived ligands offer promising prospects for the discovery and development of new, safe, and effective agents with antihypoxic activity. In this context, a germanium coordination compound based on citric acid containing a benzotriazole fragment (Maluk-6) was the focus of our investigation.

The aim – to perform a comprehensive toxicological and pharmacometric evaluation of a potential antihypoxic agent using a closed-space hypoxia (CSH) model.

Material and Methods. The compound Maluk-6 was studied. Acute toxicity was determined according to Prozorovsky's method. Acute hypoxia combined with hypercapnia (CSH) was modelled by placing animals into sealed glass chambers. The test compound (Maluk-6) and the reference drug (ethylmethylhydroxypyridine succinate) were administered intraperitoneally to mice at a dose of 100 mg/kg for preventive purposes. Antihypoxic efficacy was evaluated by monitoring clinical signs, survival time in the chamber (T), antihypoxic protection coefficient (Kp), and the relative increase in survival time (P). To establish the optimal dosing regimen, Maluk-6 was administered intraperitoneally 20 minutes prior to CSH modelling at doses ranging from 100 to 700 mg/kg. Optimal dose parameters were calculated using a defined mathematical model.

Results. It was shown that the median lethal dose (LD_{50}) of Maluk-6 after intraperitoneal administration ranged between 316–1000 mg/kg and was determined to be 708 (620–800) mg/kg, corresponding to hazard class IV. The compound Maluk-6 demonstrated significant clinical and experimental advantages in antihypoxic properties compared with the reference and control groups (according to parameters T, Kp, and P). Based on mathematical modelling (bi-exponential and polynomial functions), optimal dosing parameters were established, including doses corresponding to 50 % efficacy, maximal efficacy, and semi-maximal effect.

Conclusions. Experiments on mice under CSH conditions confirmed the high antihypoxic potential of Maluk-6, which significantly exceeded that of the reference drug (ethylmethylhydroxypyridine succinate) across all studied parameters. The results obtained from the bi-exponential model were consistent with the experimental "dose–effect" curve, confirming the reliability of the pharmacometric analysis.

KEY WORDS: closed-space hypoxia; antihypoxic activity; potential antihypoxic agent; acute toxicity; pharmacometry; citratogermanate complex; bi-exponential model; dose – effect.

Надійшла до редакції 19.12.2025
Прийнята після рецензування 11.03.2026
Подана до друку 14.05.2026

Електронна адреса для листування: duift2010@gmail.com