

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2008
УДК 591.044: 541.572.5: 661.718.6

Скрининг потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами в ряду координационных соединений германия с различными биолигандами

В.Д.Лукьянчук, Н.В.Витохина, И.И.Сейфуллина,
В.Н.Ткаченко, Е.М.Мищенко

Луганский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии
(заведующий — профессор В.Д.Лукьянчук)
Луганск, Украина

В ходе скрининговых исследований потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами в ряду координационных соединений германия с различными биолигандами было установлено, что наибольшей фармакологической активностью обладает соединение под лабораторным шифром МИГУ-2. Данное заключение было сделано на основании лучшей выживаемости животных, более высокой эффективности профилактики, превосходящей референтный препарат (пентоксифиллин), а также благоприятного течения клинической картины.

Ключевые слова: гипоксия, гипертермия, координационные соединения германия.

Введение

Актуальность поиска новых лекарственных средств, повышающих устойчивость организма к гипоксии, вызывающей необратимые изменения в жизненно важных органах (головной мозг, сердце, почки, печень), бесспорна.

В настоящее время всевозрастающий интерес химиков-синтетиков и фармакологов к хелатным соединениям биометаллов с органическими лигандами, проявляющими многогранность биологической активности, обуславливает изыскание и разработку новых лекарственных средств. Особый интерес в этом плане представляют смешанолигандные соединения германия с витаминами, аминокислотами и другими биолигандами, которые представляют собой новый класс координационных соединений [1-5].

При образовании комплексных соединений витаминов и аминокислот с неорганическими веществами, в частности металлами, изменяются их химические и биологические свойства. Причем витамины, находясь в составе таких комплексных соединений, обнаруживают биологическую активность, не свойственную витаминам в свободном состоянии, а ионы металлов в сочетании с витаминами и аминокислотами становятся менее токсичными и

способны катализировать различные биохимические процессы [2-5].

Целью данной работы явилось проведение скрининговых исследований для выявления наиболее активного субституента с антигипоксической активностью и термопротекторными свойствами в ряду координационных соединений германия с различными биолигандами.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 92 белых беспородных крысах обоего пола массой 170-190 г в полном соответствии с методическими рекомендациями Государственного Фармакологического Центра (ГФЦ) МЗ Украины [6] в лаборатории кафедры фармакологии Луганского государственного медицинского университета, сертифицированной ГФЦ на предмет проведения доклинических исследований лекарственных средств (удостоверение №07 от 29 сентября 2005 г.).

Испытывались следующие соединения: молекулярный комплекс тетрахлорида германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1); молекулярный комплекс тетрахлорида германия с никотиномидом (МИГУ-2); координационное соединение на основе германийантарной кис-

Противогипоксическая активность соединений под лабораторным шифром МИГУ на модели гипоксической гипоксии с гипертермией

Таблица 1

Препарат	Выживаемость, %	Эффективность профилактики, %	Достоверность (P)
Контроль (n=14)	14,29	-	-
Пентоксифиллин (n=21)	57,14	42,85	p1<0,025
МИГУ-1 (n=7)	71,43	57,14	p1<0,025 p2>0,05
МИГУ-2 (n=14)	92,86	78,57	p1<0,025 p2<0,05
МИГУ-3 (n=7)	57,14	42,85	p1>0,025 p2>0,05
МИГУ-4 (n=7)	42,86	28,57	p1>0,025 p2>0,05
МИГУ-5 (n=7)	64,29	50,0	p1=0,025 p2>0,05
МИГУ-6 (n=7)	57,14	42,85	p1>0,025 p2>0,05
МИГУ-8 (n=7)	71,43	57,14	p1<0,025 p2>0,05

Примечания: p1 — относительно контроля; p2 — относительно референта (пентоксифиллин).

лоты (МИГУ-3); координационное соединение германия на основе никотиновой и оксиэтилендифосфоновой кислот (МИГУ-4); координационное соединение на основе германия, никотинамида и оксиэтилендифосфоновой кислоты (МИГУ-5); координационное соединение на основе германия, магния и оксиэтилендифосфоновой кислоты (МИГУ-6); координационное соединение на основе германия, никотиновой и лимонной кислот (МИГУ-8).

В качестве экспериментальной модели использован патологический процесс, развивающийся у животных при воздействии гипоксической гипоксии с гиперкапнией в условиях нагревающего микроклимата ($t=42^{\circ}\text{C}$). Такое экстремальное кислороддефицитное состояние моделировали с помощью специальной камеры, в которой содержание кислорода составляло 10 об. %, что достигалось путем вытеснения кислорода газообразным азотом со скоростью 10 л/мин. в первую минуту, а затем со скоростью 0,5 л/мин. на протяжении 8 мин. [7-9].

Животные были распределены на 9 групп. 1 группа, контрольная — гипоксия + физиологический раствор; 2 группа, референтная — гипоксия + пентоксифиллин; 3 группа — гипоксия + МИГУ-1; 4 группа — гипоксия + МИГУ-2; 5 группа — гипоксия + МИГУ-3; 6 группа — гипоксия + МИГУ-4; 7 группа — гипоксия + МИГУ-5; 8 группа — гипоксия + МИГУ-6; 9 группа — гипоксия + МИГУ-8.

Координационные соединения германия вводили перорально в виде 1% раствора в дозе 100 мг/кг за 60 мин. до начала модели-

рования патологии. В качестве референтного препарата использовали 2% раствор пентоксифиллина («Дарница», Украина) в дозе 124 мг/кг при аналогичном режиме дозирования [8-9].

Критерием оценки эффективности служили выживаемость и время гибели животных, а также течение клинической картины моделируемой формы гипоксического синдрома.

Полученные в эксперименте данные обрабатывались с помощью метода Фишера [10].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эксперимента получены данные, представленные в табл. 1. При анализе полученных экспериментальных данных установлено, что самый низкий показатель выживаемости животных при моделируемой патологии наблюдался в контрольной группе и составил 14,29%; в 6 группе этот показатель превысил контроль на 28,57%, но был на 14,28% ниже, чем в группе, которой вводился референтный препарат. Выживаемость крыс в 5 и 8 группах соответствует выживаемости референтной группы — 57,14%, что на 42,85% выше, чем в контроле. При введении МИГУ-1 и МИГУ-8 выживаемость животных оказалась на 57,14% выше, чем в контроле, и на 14,29% выше, чем в референтной группе. Наиболее высокий показатель выживаемости наблюдался при введении МИГУ-2 — на 78,57% и 35,72% выше, чем в контрольной и референтной группах соответственно.

Сравнительный анализ экспериментальных данных показал, что самая высокая и достоверная эффективность профилактического применения в качестве антигипоксанта отмечалась у субституента МИГУ-2, что выражалось в повышении выживаемости животных по сравнению с таковой при использовании пентоксифиллина в 1,83 раза.

Полученные результаты исследования подтверждаются также более благоприятным течением клинической картины. У животных при профилактическом введении соединений МИГУ-2 (4 группа) и МИГУ-1 (3 группа) отмечалось более позднее развитие учащенного дыхания (в среднем на 2-3 мин.) по сравнению с контролем. У крыс этих экспериментальных групп сохранялась двигательная активность, значительно слабее был выражен цианоз кожных покровов. Тремор, судорожные подергивания конечностей развивались на 2-3 мин.

позже, чем в контрольной группе. После окончания воздействия неблагоприятных факторов у животных 3 и 4 групп отмечалась более быстрая нормализация дыхания.

Выводы

Таким образом, анализ полученных экспериментальных данных показал, что из всех потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами наибольшей эффективностью обладает соединение под лабораторным шифром МИГУ-2. Результаты настоящего скринингового исследования являются основанием для дальнейшего углубленного изучения фармакологических свойств координационного соединения на основе молекулярного комплекса тетрахлорида германия с никотиномидом в качестве потенциального антигипоксанта с термопротекторными свойствами.

Литература

1. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3-х т. Т.1. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 367 с.
2. Кресюн В.И., Сейфуллина И.И., Шемонаева Е.Ф., Видавская А.Г. Биокинетические свойства новых производных германия // *Достижения биологии та медицини*. — 2000. — №2. — С. 34-36.
3. Кресюн В.И., Шемонаева Е.Ф., Видавська А.Г. Фармакологічна характеристика сполук германію // *Клінічна фармація*. — 2004. — Т. 8, №4. — С. 64-68.
4. Кресюн В.И., Сейфуллина И.И., Голован В.В., Волошенков Б.А. Новые биологически активные вещества на основе германия // *Клінічна фармація*. — 2000. — Т. 4, №4. — С. 66-67.
5. Сейфуллина И.И., Немітих О.Д., Лук'янчук В.Д., Ткаченко Є.В. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук (огляд літератури) // *Одеський медичний журнал*. — 2003. — №6 (80). — С. 110-114.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / Під ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2002. — 567 с.
7. Савченкова Л.В. Фармакологическая регуляция метаболических процессов при сочетанном воздействии на организм гипоксии и гипертермии: Автореф. дис. ... к.мед.н. — Киев, 1991. — 25 с.
8. Білоусова І.П. Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції гіпоксичного синдрому похідними ксантину / Автореф. дис. ... к.мед.н. — Одеса, 2000. — 20 с.
9. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Білоусова І.П. Ксантини: фармакологія і можливості клінічного застосування // *Ліки*. — 1998. — №6. — С. 40-48.
10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 286 с.

В.Д.Лук'янчук, Н.В.Вітохіна, І.І.Сейфулліна, В.Н.Ткаченко, К.М.Мищенко. Скринінг потенційних антигіпоксантив з термопротекторними властивостями у ряді координаційних сполук германію з різними біолігандами. Луганськ, Україна.

Ключові слова: гіпоксія, гіпертермія, координаційні сполуки германію.

Під час скринінгових досліджень потенційних антигіпоксантив з термопротекторними властивостями у ряді координаційних сполук германію з різними біолігандами було встановлено, що найбільшою фармакологічною активністю володіє з'єднання під лабораторним шифром МИГУ-2. Даний висновок був зроблений на підставі кращої виживаемості тварин, вищої ефективності профілактики, що перевершує референтний препарат (пентоксифілін), а також сприятливого перебігу клінічної картини.

V.D.Lukyanchuk, N.V.Vitokhina, I.I.Seifullina, V.N.Tkachenko, K.M.Mishchenko. The screening of potential antihypoxic agents with thermoprotective abilities in coordinative germanium compounds with different bioligands. Lugansk, Ukraine.

Key words: hypoxia, hyperthermia, coordinative germanium compounds.