

В. Д. Лук'янчук, А. А. Шутка, І. Й. Сейфулліна,
О. Е. Марцинко, А. Г. Песарогло

ПОРІВНЯЛЬНА ПРОТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ

Луганський державний медичний університет,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Вступ

За останнє десятиріччя в Україні різко зросла кількість природних і техногенних, у тому числі виробничих аварій і катастроф у різних галузях промисловості, особливо у вугільній. Дана проблема є актуальною для великого промислового регіону Донбасу, де вугільні шахти становлять значну частину всієї промисловості [1].

Через важкі умови праці, недосконалу систему безпеки, застаріле обладнання, можливе раптове ускладнення аварійної ситуації при виконанні гірничо-рятувальних робіт у гірників може виникнути гостре теплове ураження на тлі різкого зниження вмісту кисню у вдихуваному повітрі, що призводить до довгострокової втрати працездатності, а інколи навіть до летального кінця [3].

Лікування патологічних станів, викликаних поєднаною дією на організм гіпоксичної гіпоксії та гіпертермії, нині проводиться лише за допомогою симптоматичних засобів, що не дають

бажаного терапевтичного ефекту. Науково обгрунтовані патогенетичні засоби терапії таких киснедефіцитних патологічних станів у арсеналі лікарів відсутні, що позначається на ефективності надання медичної допомоги потерпілим. Відсутні також лікарські засоби для профілактики впливу на організм вказаних екстремальних факторів, що вельми необхідно при проведенні аварійно-рятувальних робіт рятувальниками в аварійних ситуаціях, особливо у глибоких вугільних шахтах.

У зв'язку з цим перспективним напрямком розвитку вітчизняної фармакологічної науки є пошук оригінальних лікувально-профілактичних засобів фармакокорекції киснедефіцитних станів серед представників нових хімічних сполук, яким можуть бути притаманні антигіпоксичні та термопротекторні властивості.

Дослідження останніх років, проведені в лабораторіях кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечни-

кова і кафедри фармакології Луганського державного медичного університету (ЛугДМУ), дозволили експериментальне обгрунтування доцільності й ефективності профілактичного застосування представників нового класу координаційних сполук германію з різними біолігандами для запобігання порушень, які розвиваються в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією [2; 8; 10].

У літературі наводяться численні дані про те, що координаційні сполуки германію з біолігандами різної хімічної будови мають низьку токсичність і високу фармакологічну активність, яка обумовлена мембранопротекторним, антиоксидантним і антигіпоксичним ефектами з унікальними фармакокінетичними характеристиками [6–9].

Мета нашої роботи — на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії на фоні перегріву провести скринінг вискооефективного та безпечного протигіпоксичного засобу серед нових координаційних сполук германію з різними біолігандами.



Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 77 безпородних щурах обох статей згідно з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України в лабораторії кафедри ЛугДМУ, сертифікованій ДФЦ для проведення доклінічних досліджень лікарських засобів (посвідчення № 7 від 29.09.2005) [5]. Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, що розвивається в експериментальних тварин при одночасному впливі гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією ($t = 42^\circ\text{C}$). Такий гострий киснедефіцитний стан моделювали за допомогою спеціальної камери, в якій вміст кисню становить 10 об'єм.%, що досягається шляхом подачі в гермокамеру газоподібного азоту зі швидкістю 10 л/хв протягом першої хвилини і надалі зі швидкістю 0,5 л/хв протягом 8 хв [11].

Проводили скринінгове дослідження таких координаційних сполук: германійбурштинової кислоти (МІГУ-3), координаційної сполуки на основі германію, нікотинової та оксіетилідендифосфонової кислот (МІГУ-4), координаційної сполуки на основі германію, нікотинамідів й оксіетилідендифосфонової кислоти (МІГУ-5), комплексної сполуки на основі германію, нікотинової та лимонної кислот (МІГУ-8), які вводили внутрішньочеревинно одноразово у вигляді 1%-го водного розчину дозою 150 мг/кг за 60 хв до початку моделювання патологічного стану. Координаційну сполуку на основі германію нікотинамідів та лимонної кислоти (ОК-2), комплексну сполуку на основі германію, нікотинової та винної кислот (ОК-3), комплексну сполуку на основі германію, яблучної та нікотинової кислот (ОК-5), координаційну сполуку на основі германію

з нікотинамідом і яблучної кислоти (ОК-6) застосовували також одноразово внутрішньочеревинно у вигляді 1%-го водного розчину, але дозою 100 мг/кг за 60 хв до «посадки» тварин у камеру. Структурні формули сполук, що досліджувалися, зображені на рисунку. Усі вищезазначені сполуки синтезовані на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова. При виборі режиму дозування виходили з багаторічного досвіду співробітників кафедри фармакології ЛугДМУ у сфері дослідження фармакологічних властивостей координа-

ційних сполук германію з різними біолігандами, зокрема, за умов киснедефіцитних станів різного генезу [4; 5].

Тваринам контрольної групи (патологія без лікування) вводили таким же чином еквівалентний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду за 60 хв до початку моделювання гострої гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з перегрівом. Як препарат порівняння був використаний пентоксифілін («Дарниця», Україна) у вигляді 2%-го розчину дозою 124 мг/кг, високу протигіпоксичну та термопротекторну активність якого ідентифіковано раніше [11].

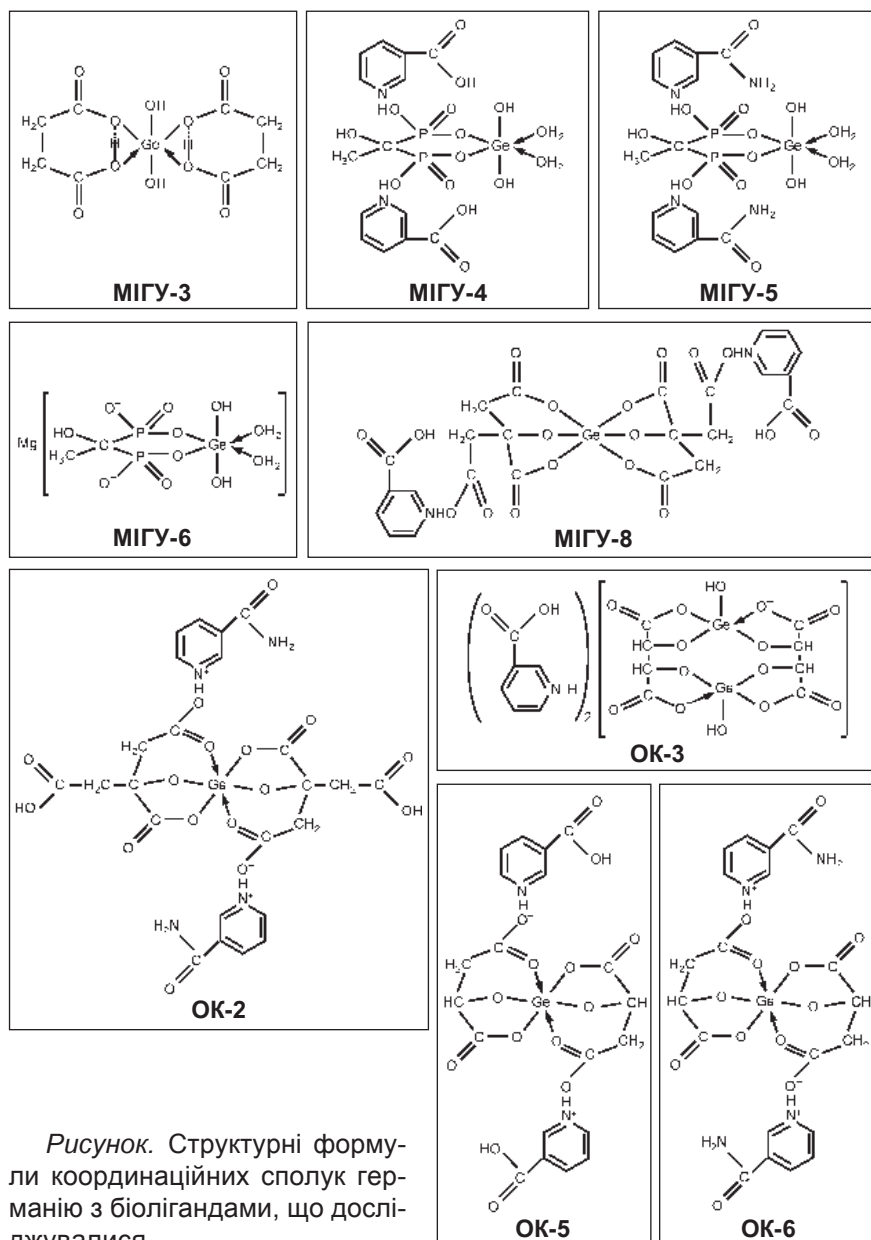


Рисунок. Структурні формули координаційних сполук германію з біолігандами, що досліджувалися

Фармакотерапевтичну ефективність координаційних сполук, що вивчаються, оцінювали за виживанням тварин, яку розраховували за формулою

$$E = A - B,$$

де E — ефективність сполуки; A — виживання щурів у дослідній групі; B — виживання щурів у контрольній групі.

Для порівняльної оцінки протигіпоксичної активності сполук, що досліджувались у скринінговій серії, нами, крім виживаності, було проаналізовано клінічну картину перебігу періоду реоксигенації щурів у динаміці.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою критерію непараметричної статистики — точно-го методу Фішера [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті первинного фармакологічного скринінгу виявлено, що найбільш ефективну протигіпоксичну активність в умовах патологічного стану, що вивчається, реалізує сполука під лабораторним шифром ОК-5, про що свідчить її здатність збільшувати виживаність тварин до 100 %, тимчасом як у контрольній групі реєструється виживаність лише на рівні 14,29 % (таблиця).

Тварини при введенні ОК-5 більш тривалий час зберігали рухову активність у камері. При цьому тахіпное спостерігалось тільки на 7–8-й хвилині, а у щурів контрольної групи — вже на 3–4-й хвилині від початку моделювання патологічного процесу. Таких проявів, як судомне посмикування кінцівок і тремор, на фоні ОК-5 не спостерігалось впродовж усього часу перебування щурів у гермокамері, а в контрольній групі такі зміни реєструвалися вже на 7-й хвилині від початку подачі в камеру азоту.

Досить високу антигіпоксичну активність виявлено і при профілактичному застосуванні сполук під лабораторними шифрами МІГУ-5 і МІГУ-8, при введенні яких зареєстровано виживаність на рівні 71,45 %. Якщо оцінювати клінічну картину при введенні даних сполук, то варто відмітити, що вона також відрізнялася більш сприятливим перебігом порівняно зі щурами контрольної серії, але поступалася клінічній картині ОК-5: на 6-й хвилині перебування у камері на фоні МІГУ-5 і МІГУ-8 не відмічалось занепокоєння й інших порушень у тварин, які активно пересувалися по камері, а тахіпное з подальшим переходом у диспное проявилось на 5–6-й хвилині моделювання патологічного про-

цесу. Загибель окремих тварин спостерігалась тільки наприкінці моделювання даного екстремального стану.

Профілактичне введення сполуки ОК-3 порівняно з контрольною групою сприяло підвищенню виживання лише на 57,16 %.

Що ж стосується таких сполук, як МІГУ-3 та МІГУ-6, то їх застосування тільки на 42,87 % сприяло виживанню тварин, а сполука ОК-2 виявила слабку антигіпоксичну дію, про що вельми яскраво свідчить ефективність профілактики (28,58 %). Сполуки під лабораторними шифрами ОК-6 і МІГУ-4 взагалі не реалізують протекторного ефекту в умовах досліджуваної форми гіпоксичного синдрому [8].

Аналізуючи отримані результати досліджуваних координаційних сполук у порівняльному аспекті антигіпоксичної активності, варто звернути увагу на їх здатність по-різному впливати як на виживання тварин в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією, так і на перебіг клінічної картини цього екстремального стану.

Таким чином, на підставі отриманих результатів можна дійти висновку, що найперспективнішим для подальших більш поглиблених фармакологічних досліджень як потенційного засобу, що характеризується антигіпоксичною дією і термопротекторними властивостями, є сполука германію з яблучною і нікотиною кислотами під лабораторною назвою ОК-5.

Таблиця

Результати первинного фармакологічного скринінгу, $n=7$

Сполука	Вживаність, %	Ефективність, %	P_1	P_2
Контроль (гіпоксія)	14,29	—	—	—
Пентоксифілін + гіпоксія	85,71	71,42	$<0,02$	—
МІГУ-3 + гіпоксія	42,87	28,58	$>0,05$	$>0,05$
МІГУ-4 + гіпоксія	14,29	0	$>0,05$	$<0,02$
МІГУ-5 + гіпоксія	71,45	57,16	$<0,05$	$>0,05$
МІГУ-6 + гіпоксія	42,87	28,58	$>0,05$	$>0,05$
МІГУ-8 + гіпоксія	71,45	57,16	$<0,05$	$>0,05$
ОК-2 + гіпоксія	28,58	14,26	$>0,05$	$<0,05$
ОК-3 + гіпоксія	57,16	42,87	$>0,05$	$>0,05$
ОК-5 + гіпоксія	100,00	85,71	$<0,05$	$>0,05$
ОК-6 + гіпоксія	14,29	0	$>0,05$	$<0,02$

Примітка. P_1 — вірогідно порівняно з контрольною групою; P_2 — вірогідно порівняно з референтною групою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Яковенко Н. Л. Сколько стоит жизнь шахтера / Н. Л. Яковенко // Охрана труда. — 2005. — № 12. — С. 3-4.
2. Лукьянчук В. Д. Сравнительная оценка эффективности фармакотерапевтических средств при гипоксии на фоне гипертермии / В. Д. Лукьянчук // Врачебное дело. — 1994. — С. 47-50.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М. : Практика, 1999. — 459 с.



4. Белоусова И. П. Патогенетическое обоснование фармакокоррекции гипоксического состояния производных ксантинов : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакология» / И. П. Белоусова. — Одесса, 2000. — 21 с.

5. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. — К. : Авіценна, 2002. — 567 с.

6. Биокинетические свойства новых производных германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева [и др.] // Досягнення біології та медицини. — 2003. — № 1. — С. 38-44.

7. Кресюн В. Й. Фармакологічна характеристика сполук германію / В. Й.

Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, А. Г. Відавська // Клінічна фармація. — 2004. — № 4. — С. 65-68.

8. Чадова Л. В. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протішемічних засобів координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності / Л. В. Чадова, І. Й. Сейфулліна, В. М. Ткаченко // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 6. — С. 19-22.

9. Лукьянчук В. Д. Влияние координационного соединения германия с никотиновой кислотой на активность ферментов энергетического обмена при экстремальном кислорододефицитном состоянии / В. Д. Лукьянчук,

О. Д. Немяных // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. — 2003. — № 1. — С. 62-66.

10. Савченкова Л. В. Фармакологическая регуляция метаболических процессов при сочетанном воздействии на организм гипоксии и гипертермии : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакология» / Л. В. Савченкова. — К., 1991. — 25 с.

11. Скрининговое исследование поликонденсированных тиазолидинов как потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами / В. Д. Лукьянчук, С. Я. Рензак, В. Д. Атаманюк [и др.] // Ліки. — № 3/4. — С. 57-59.