

В. Й. Кресюн, В. Д. Лук'янчук*, О. В. Крилова*, Д. С. Кравец*,
І. Й. Сейфулліна**

РОЗПОДІЛЕННЯ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З ОКСИЕТИЛІДЕНДИФОСФОНОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА ПІРАЦЕТАМОМ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Наведені результати фармакокінетичних досліджень координаційної сполуки германію з оксиетилідендифосфоною кислотою та пірацетамом (ВІПН-1) у щурів з гострим ішемічним інсультом головного мозку. Показано, що ВІПН-1 достатньо швидко та в повному об'ємі накопичується в органах та тканинах (зокрема, у корі та стволі головного мозку) як у тварин без патології, так і з інсультом, на що вказують такі фармакокінетичні параметри, як час досягнення максимальної концентрації і максимальна концентрація ВІПН-1. Це і обумовлює реалізацію активного церебропротекторного ефекту ВІПН-1 в умовах патології, що вивчається.

Ключові слова: фармакокінетика, координаційна сполука, ВІПН-1, ішемічний інсульт головного мозку, церебропротектор.

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку гострого ішемічного ураження головного мозку, які призводять до нейродегенеративних ушкоджень нервових клітин, стало надійною методологічною підставою для пошуку та розробки нових високо ефективних та безпечних засобів фармакотерапії даного екстремального стану [1,2,10–14]. Проведеними нами раніше дослідженнями на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету (Луг. ДМУ) була виявлена висока церебропротекторна активність вперше-синтезованої сполуки германію з оксиетилідендифосфоною кислотою і пірацетамом (ВІПН-1) [8] та встановлено оптимальний режим її дозування на моделі цереброваскулярної недостатності [7].

Одеський державний медичний університет МОЗ України, 65026 Одеса

*Луганський державний медичний університет МОЗ України, 91045 Луганськ

**Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова МОН України,
65026 Одеса

© В. Й. Кресюн — чл.-кор. АМН України, В. Д. Лук'янчук — д.м.н., О. В. Крилова — асист. (krilak@mail.ru), Д. С. Кравец — к.м.н., І. Й. Сейфулліна — д.х.н., 2010.

Як відомо, знання основних фармакокінетичних параметрів на різних стадіях проходження потенційного лікарського засобу в організмі є значними у плані оптимізації фармакотерапії багатьох патологічних станів [15]. Отже, визначення кількості їх показників розподілу по органах і тканинах потенційних лікарських засобів є особливо важливим задля отримання інформації про основні напрями дії препарату, у тому числі при ішемічному інсульті головного мозку [9].

Метою даної роботи стало вивчення фармакокінетичного профілю нової координаційної сполуки германію з оксиетилідендифосфоновою кислотою та пірацетамом як засобу фармакокорекції гострого ішемічного ураження головного мозку на етапі розподілу при церебральному інсульті.

Матеріал та методи. Досліди виконані на білих статевозрілих нелінійних щурах масою тіла 200–230 г, відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [2] в лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ, що сертифікована ДФЦ для проведення доклінічних досліджень потенційних ліків (свідоцтво № 03 від 25.12.2008 р.).

Експериментальною моделлю слугував гострий патологічний процес, що розвивається у щурів в результаті одномоментної двосторонньої оклюзії загальних сонних артерій шовковою лігатурою до місця їх біфуркації на зовнішню і внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили під натрій-тіопенталовим (50 мг/кг) наркозом згідно з існуючими нормами біоетики.

Тварин було розподілено на 2 групи: 1 — контрольна, щурам якої внутрішньоочевинно вводили 1 % водний розчин ВІТІН-1 у визначеному нами раніше оптимальному дозовому режимі (114,9 мг/кг); 2 — дослідна, щурам якої вводили аналогічну дозу цієї сполуки через 20 хв після початку моделювання ішемічного інсульту головного мозку.

Визначення концентрації ВІТІН-1 за германієм проводили екстракційно-фотометричним методом ідентифікації мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин [6]. Параметри фармакокінетики на етапі розподілу визначали через 0,5, 2, 4, 8, 12 та 24 год після введення ВІТІН-1 у корі і стовбурі головного мозку (ГМ), серці, печінці, нирках, великому сальнику, м'язах, легенях та селезінці.

Фармакокінетичні показники, що характеризують процес розподілу ВІТІН-1, обчислювали за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп'ютерної програми [5] у рамках багаточасткової моделі зі всмоктуванням, відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [3]. Розраховували наступні фармакокінетичні параметри: максимальна концентрація (C_{max}) сполуки в органі (тканині) та час її досягнення (t_{max}), періоди напівабсорбції ($t_{1/2a}$) та напівелімінації, константи швидкості прямого (K_p) та зворотнього (K_r) масопереносу, об'єм розподілу (V_d), площа під фармакокінетичною кривою (AUC), середній час перебування препарату в органі (тканині) (MRT).

Вірогідність відмінностей визначали за t -критерієм Стюдента.

Результати та їх обговорення. На підставі отриманих в експерименті даних були побудовані базові фармакокінетичні криві, наведені на рис. 1–2, які характе-

ризують динаміку зміни концентрації ВІТІН-1 у сироватці крові, органах та тканинах, що вивчаються, в залежності від часу дослідження.

У подальшому на основі експериментальних даних були розраховані основні фармакокінетичні параметри, які характеризують процес розподілу потенційного

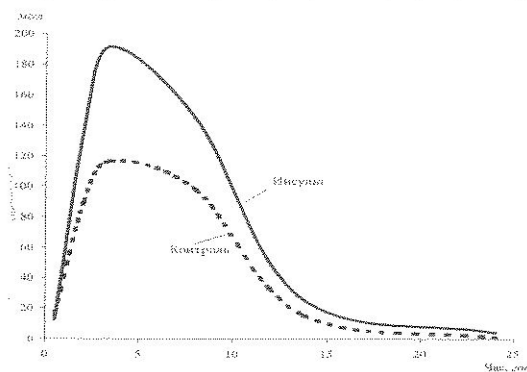


Рис. 1. Фармакокінетика ВІТІН-1 в сироватці крові щурів при його внутрішньоочеревинному введенні з розрахунку 114,9 мг/кг в умовах ішемічного інсульту.

церебропротектора по органах і тканинах. Германійорганічна сполука, що вивчається, з різною швидкістю надходить до усіх біосубстратів, про що свідчить період її напівабсорбції ($t_{1/2}$). Так, у групі контрольних тварин за значенням $t_{1/2}$ органи і тканини можна розташувати у наступній зростаючій послідовності: стовбур ГМ, печінка, серце, кора ГМ, легені, великий сальник, нирки, селезінка, м'язи (рис. 3). При аналізі цих даних є усі підстави стверджувати, що в умовах патологічного стану, що вивчається, швидкість надходження ВІТІН-1 в органи і тканини модифікується у порівнянні з контрольною групою тварин. Так, у стовбур головного мозку, серце та нирки сполука, що вивчається, надходить досить швидко; у кору ГМ, великий сальник та печінку — у середній мірі, а у легені та м'язи — з найменшою швидкістю. При цьому слід зазначити, що швидкість надходження ВІТІН-1 майже в усі органи та тканини (за виключенням великого сальника, м'язів та нирок) у тварин з ішемією головного мозку знижується на 16–40 % порівняно з контролем. Це, на нашу думку, пов'язано зі змінами мікро-циркуляції та регіонарного кровообігу у цих тканинах, що обумовлено порушенням центрального механізму регуляції гемоциркуляції в умовах гострої церебральної недостатності. Крім того, цей факт також можна пояснити порушенням гістогематичних бар'єрів внаслідок ушкодження цілісності біомембран продуктами перекисного окислення ліпідів, що утворюються в значній кількості при гострому ішемічному інсульті головного мозку.

Діаметрально протилежно змінюється тісно зв'язана з періодом напівабсорбції зворотнопропорційною залежністю константа швидкості прямого масопереносу, яка характеризує швидкість надходження препарату з центральної камери (крові) у периферичні — органи та тканини. У тварин контрольної групи ВІТІН-1 з найбільшою швидкістю надходить у стовбур ГМ, печінку, серце, із середньою — у

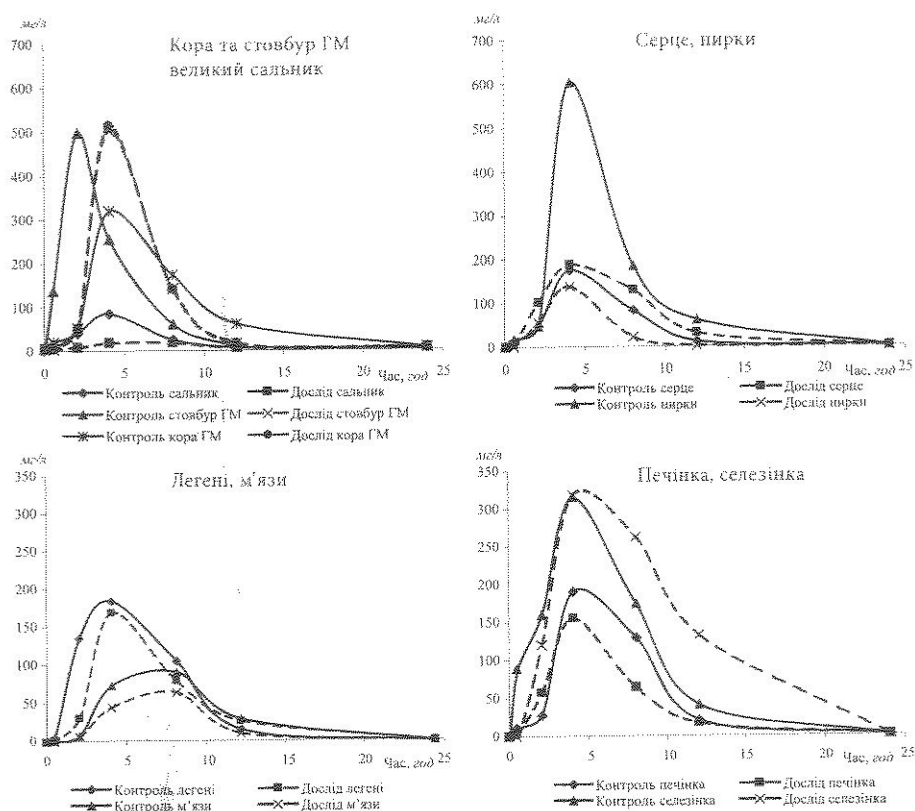


Рис. 2. Фармакокінетика ВІТІН-1 у різних органах щурів при його внутрішньоочеревинному введенні з розрахунку 114,9 мг/кг в умовах ішемічного інсульту.

кору ГМ і легені та з найменшою — у великий сальник, нирки, м'язи, селезінку (рис. 4). При гострій ішемії головного мозку (порівняно з контрольною групою) швидкість надходження потенційного церебропротектора в кору ГМ, великий сальник, м'язи та нирки збільшується на 1,5, 13,0, 17,0 та 40,0 %, відповідно, а у легені, стовбур ГМ, печінку, селезінку та серце — зменшується у 2,0, 1,9, 1,8, 1,1 та 0,6 рази, відповідно (див. рис. 4).

На особливу увагу в плані вивчення можливостей реалізації протиішемічного ефекту заслуговує аналіз таких фармакокінетичних показників, як максимальна концентрація ВІТІН-1 та час її досягнення в органах та тканинах (зокрема, в "органах-мішенях", які в умовах церебрального інсульту піддаються найбільшому ураженню, тобто в різних структурах ГМ).

Максимальна концентрація ВІТІН-1 у тварин контрольної групи у стовбурі ГМ, нирках, селезінці і корі ГМ становить 250,0–450,0 мг/кг, у меншому ступені препарат накопичується у серці, легенях та печені, де C_{max} становить 124,0–140,51

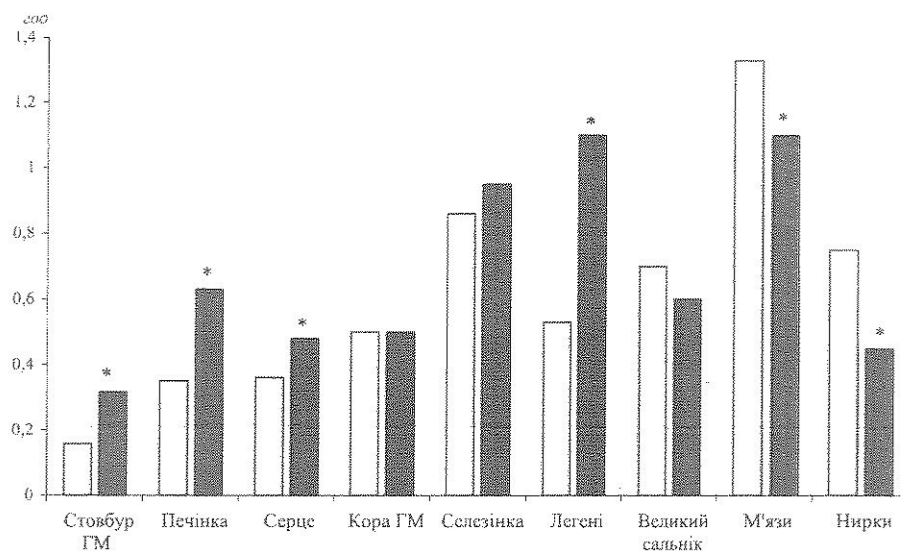


Рис. 3. Період напівабсорбції ($t_{1/2}$) ВІТН-1 у щурів контрольної групи (світлі стовпчики) та при ішемічному інсульті (темні стовпчики); * — $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

мг/кг. У м'язах і великому сальнику виявляється лише незначна кількість препарату (таблиця).

Ці дані свідчать, що тропність ВІТН-1 до різних органів та тканин неоднакова. Разом з тим слід зазначити, що потенційний церебропротектор у значній мірі накопичується в органах та тканинах, найбільш уразливих в умовах гострого ішемічного інсульту, тобто в стовбурі та корі ГМ. Все це дозволяє зробити припущення, що ВІТН-1 буде ефективним при застосуванні не тільки з лікувальною метою (як це було встановлено нами при розробці оптимального дозового режиму), але й з метою профілактики, зокрема при загрозі розвитку повторних ішемічних інсультів. Однак це є тільки припущенням і потребує більш поглибленого вивчення цього питання.

Слід відзначити, що в умовах церебральної патології у корі ГМ C_{max} ВІТН-1 у 1,8 рази вища порівняно з тваринами контрольної групи, що є сприятливим у плані реалізації його протиішемічного ефекту. При цьому в нирках, легенях, м'язах та великому сальнику тварин дослідної групи C_{max} приблизно в 2–3 рази нижча, ніж контрольної, що найімовірніше обумовлено збільшенням "витрат" ВІТН-1 "органами-мішенями" в умовах гострого ішемічного інсульту. В інших органах та тканинах істотних змін C_{max} в умовах ішемічного інсульту не реєструється.

При визначенні часу досягнення максимальної концентрації потенційного церебропротектора у щурів контрольної групи встановлено, що найбільш швидко препарат надходить в стовбур ГМ (0,5 год). У корі ж ГМ максимальна концентрація сполуки досягається через 1,78 год з моменту введення ВІТН-1, що, на нашу думку, обумовлено анатомічними особливостями кровопостачання цієї

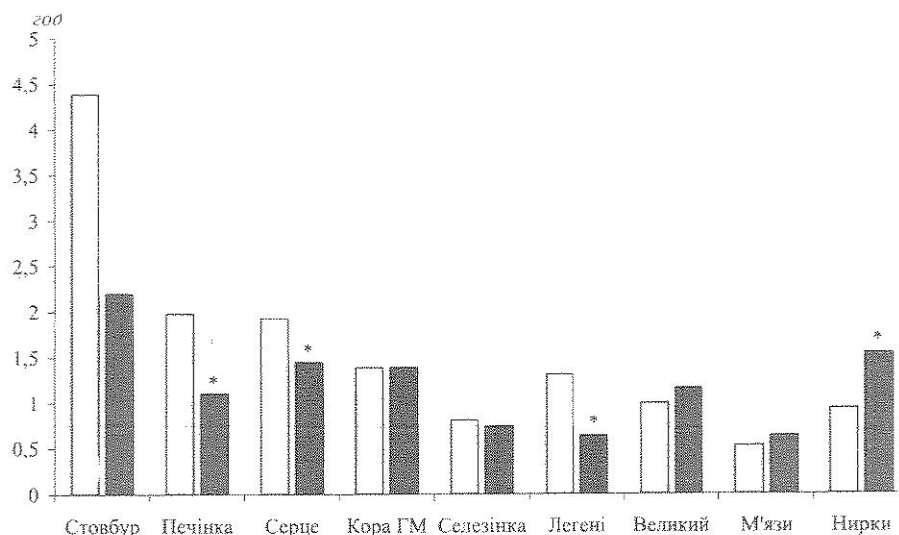


Рис. 4. Константа швидкості прямого масопереносу (K_p) ВІТІН-1 у щурів контрольної групи (світлі стовпчики) та при ішемічному інсульті (темні стовпчики); * — $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

структури ГМ, а також специфікою гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) у цій ділянці мозку. Інші органи та тканини можна розташувати у такій зростаючій послідовності: селезінка (0,81 год), серце (1,1 год), печінка (1,25 год), великий сальник (1,3 год), легені (1,6 год), м'язи (2,7 год) та нирки (4,06 год).

У тварин дослідної групи порівняно з контролем збільшується час досягнення максимальної концентрації препарату в стовбурі ГМ (0,9 год); можливо, це пов'язано з порушенням кровопостачання ГМ у результаті перев'язки обох сонних артерій. Проте слід відзначити, що найбільше значення цього параметру фармакокінетики серед усіх біосубстратів реєструється у стовбурі ГМ, що є позитивним лікувальним впливом при ішемічному інсульті, оскільки у цій структурі ГМ знаходяться дихальний та судиноруховий центри, а також деякі ядра вегетативної нервової системи. У кору ГМ ВІТІН-1 надходить швидше в дослідній групі, ніж у контрольній, на 40 хв, а час досягнення C_{max} становить 1,12 год. Не виключено, що це є наслідком підвищення проникності ГЕБ у результаті накопичення багатой кількості недоокислених продуктів, які утворюються в умовах гострої ішемії головного мозку. Час досягнення максимальної концентрації германійорганічної сполуки у серці, печінці та легенях збільшується порівняно з контрольною групою, практично не змінюється у великому сальнику і м'язах та знижується у нирках (див. табл.).

Одним з інтегральних показників, що характеризує характер розподілу лікарських препаратів в організмі та дозволяє судити про їх можливу кумуляцію, є об'єм розподілу (V_d). У тварин контрольної групи V_d центральної камери (кров)

становить 612,18 мл, що у декілька разів перевищує об'єм самої тварини; це свідчить про існування місць депонування ВІТІН-1 в організмі щурів. Більш того, це є одним із підтверджень описаних вище закономірностей характеру розподілу потенційного церебропротектора по органах і тканинах.

В умовах гострого ішемічного інсульту головного мозку відзначено істотне зниження (у 1,6 рази) об'єму розподілу в центральній камері. Такі зміни значень цього фармакокінетичного показника пов'язані з підвищенням метаболізму ВІТІН-1 в умовах церебральної патології у пошкоджених органах і тканинах, зокрема у корі та стволі ГМ. Проте не виключена можливість зниження надходження комплексної сполуки германію в органи і тканини через природні гісто-гематичні бар'єри, проникність яких може порушуватись за умов ішемічного інсульту.

Аналіз площі під фармакокінетичною кривою у координатах «концентрація — час» свідчить, що в корі ГМ, печінці, селезінці, легенях, м'язах і сальнику тварин дослідної групи значення цього показника знижуються, а у стовбурі ГМ, серці та нирках — збільшуються порівняно з контрольною групою тварин (див. табл.), що ще раз підтверджує перерозподіл ВІТІН-1 в організмі щурів в умовах гострої ішемії головного мозку та різноспрямованість змін процесів його елімінації з різних органів.

Заключним етапом фармакокінетики, який приводить до повного «зникнення» лікарського препарату з органів та тканин, є елімінація, одним з основних механізмів якої є процеси зворотного масопереносу (K_{12}) сполуки, що досліджується, в системний кровообіг. Згідно зі значеннями K_{12} , усі органи та тканини щурів контрольної групи з'являються розташовувати у такій зростаючій послідовності: кора ГМ, м'язи, легені, селезінка, нирки, великий сальник, серце, печінка, стовбур ГМ (див. табл.).

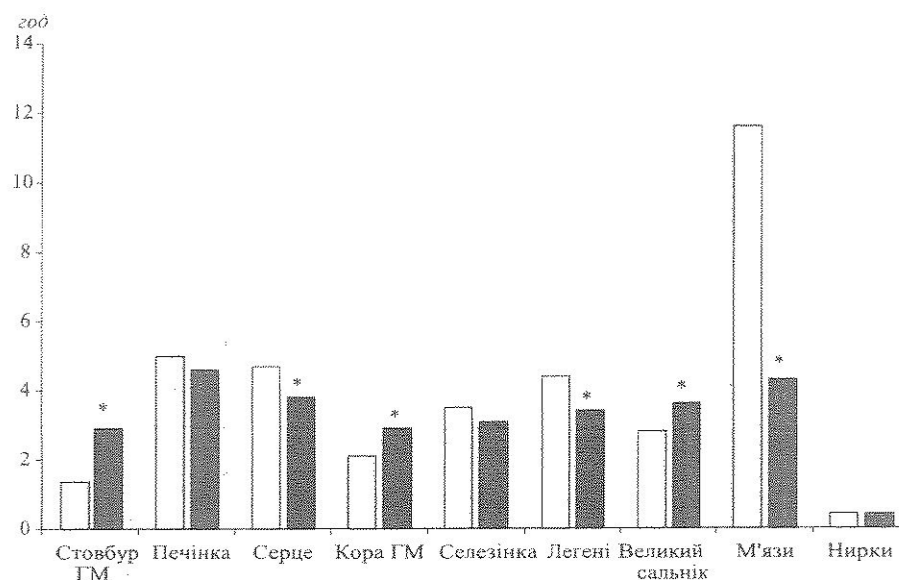
В умовах патології цей ряд має наступний вигляд: селезінка, нирки, печінка, кора ГМ, великий сальник, стовбур ГМ, легені, серце, м'язи. При цьому процеси елімінації у корі ГМ ішемічних тварин значно посилюються, а у стовбурі ГМ, навпроти, зменшуються порівняно з тваринами контрольної групи. У серці, селезінці і великому сальнику значення цього фармакокінетичного параметру не зазнають будь-яких істотних змін, тоді як у нирках та печінці відзначається достатньо різке зниження константи зворотного масопереносу, що обумовлено посиленням метаболізмом у цих життєвоважливих органах. У легенях та м'язах збільшується K_{12} ВІТІН-1, що, на нашу думку, є наслідком перерозподілення потенційного церебропротектора по органах і тканинах в умовах ішемії головного мозку.

Найбільш важливим у плані тривалості реалізації фармакологічного ефекту, є час перебування препарату в органах та тканинах. У тварин контрольної групи органи і тканини за зменшенням значень MRT ВІТІН-1 розташовуються у такій послідовності: м'язи (11,6 год), печінка (5,0 год), серце (4,7 год), легені (4,4 год), селезінка (3,5 год), кора ГМ (2,9 год), стовбур ГМ (2,9 год), великий сальник (2,8 год), нирки (0,42 год) (рис. 5). Перев'язка обох сонних артерій (порівняно з контролем) призводить до зменшення MRT у м'язах на 63 %, у легенях — на 23 %, у селезінці — на 31 %, у серці — на 20 % та у печінці — на 8 %, а у великому сальнику, корі та стовбурі ГМ відбувається його збільшення в 1,28, 1,38, 1,55 рази, відповідно.

Показники фармакокінетики ВІГІН-1 за умов інтравенної інфузії в мозку нурів

	Кора головного мозку	Стовбур головного мозку	Серце	Нирки	Печінка	Селезінка	Легені	М'язи	Великий сальник
	Максимальна концентрація, мг/кг								
Контрольна	245,2 ± 24,5	456,8 ± 45,7	140,5 ± 12,6	324,0 ± 29,2	124,0 ± 11,2	292,0 ± 29,2	140,0 ± 14,0	68,0 ± 6,8	72,0 ± 7,0
Дослідна	452,6 ± 45,2**	443,0 ± 44,3	146,7 ± 13,0	125,0 ± 12,5***	117,0 ± 11,7	284,0 ± 22,7	105,0 ± 9,4*	49,0 ± 4,9*	40,0 ± 4,0**
	Час досягнення максимальної концентрації, год								
Контрольна	1,8 ± 0,1	0,5 ± 0,05	1,1 ± 0,1	4,1 ± 0,4	1,25 ± 0,1	0,8 ± 0,06	1,6 ± 0,2	2,7 ± 0,3	1,3 ± 0,1
Дослідна	1,1 ± 0,1**	0,9 ± 0,1**	1,5 ± 0,1*	2,7 ± 0,3**	1,9 ± 0,2*	0,9 ± 0,08	2,4 ± 0,2**	2,6 ± 0,2	1,23 ± 0,1
	Площа під фармакокінетичною кривою, мг/(мл·год)								
Контрольна	11,8 ± 1,8	5,4 ± 0,5	4,9 ± 0,4	2,1 ± 0,2	5,2 ± 0,6	7,9 ± 0,8	5,3 ± 0,5	4,5 ± 0,4	2,0 ± 0,2
Дослідна	11,4 ± 1,4	10,1 ± 1,0**	5,0 ± 0,4	2,9 ± 0,3*	5,0 ± 0,5	7,3 ± 0,7	4,7 ± 0,5	2,5 ± 0,2**	1,2 ± 0,1**
	Константа швидкості зворотного масопереносу, год ⁻¹								
Контрольна	0,01 ± 0,001	0,64 ± 0,06	0,29 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,06 ± 0,006	0,05 ± 0,004	0,03 ± 0,003	0,24 ± 0,026
Дослідна	0,18 ± 0,018***	0,24 ± 0,019***	0,31 ± 0,027	0,08 ± 0,008***	0,09 ± 0,009**	0,06 ± 0,006	0,27 ± 0,021***	0,43 ± 0,038***	0,19 ± 0,019
	Період напівелімінації, год								
Контрольна	69,3 ± 6,93	1,08 ± 0,11	2,38 ± 0,23	3,01 ± 0,30	2,03 ± 0,18	11,55 ± 1,15	13,86 ± 1,38	23,1 ± 2,31	2,88 ± 0,25
Дослідна	3,85 ± 0,34***	2,88 ± 0,25**	2,23 ± 0,20	8,66 ± 0,86**	7,7 ± 0,77**	11,55 ± 1,15	2,56 ± 0,25**	1,61 ± 0,16**	3,64 ± 0,36

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ порівняно з контрольною групою.



Іс. 5. Середній час перебування (MRT) ВІПН-1 в організмі щурів контрольної групи (світлі стовпчики) та при ішемічному інсульті (темні стовпчики); * — $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Таким чином, представлені в порівняльному аспекті фармакокінетичні дані та розрахований фармакокінетичний профіль сполуки ВІПН-1 на етапі розподілу в нормі і при церебральному інсульті дають можливість стверджувати, що застосування цього потенційного церебропротектору з лікувальною метою істотно модифікує значення фармакокінетичних показників на етапі розподілу по органах та тканинах. При цьому спрямованість цих змін обумовлює реалізацію активного церебропротекторного ефекту ВІПН-1 за умов цієї патології.

Література

1. Ганнушкіна І. В. О некоторых нерешенных вопросах патофизиологии нарушений мозгового кровообращения // Инсульт. — 2007. — № 19. — С. 3–11.
2. Ганнушкіна І. В., Антєлава А. Л., Баранчикова М. В. и др. Новое в патогенезе нарушений мозгового кровообращения / // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1997. — № 6. — С. 4–8.
3. Головенко Н. Я., Лукьянчук В. Д., Жук О. В. и др. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частные модели). — Киев: Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. — 70 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / Під ред. А. В. Стефанова. — К.: ДФЦ, 2002. — 567 с.
5. Кравець Д. С. Оптимизация методических приемов расчета параметров хемиобиокинетики с помощью прикладных программ для ЭВМ // Укр. мед. альманах. — 2000. — 1, № 2. — С. 90–91.

6. Кресюн В. И., Відавська А. Г., Шемонаева К. Ф. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокілківостей германію у тканинах експериментальних тварин // Одеський мед. журн. — 2000. — № 6. — С. 7–11.
7. Крылова О. В., Кравець Д. С., Лук'янчук В. Д. та ін. Математичне моделювання та експериментальне обґрунтування оптимального режиму дозування координаційної сполуки германію з пірацетамом при ішемічному інсульті головного мозку // Одеський мед. журн. — 2008. — № 2. — С. 17–20.
8. Лук'янчук В. Д., Крылова Е. В., Сейфуллина И. Й и др. Скрининг церебропротекторов в ряду новых координационных соединений германия с комплексами и гидроксикарбоновыми кислотами на модели тотальной ишемии головного мозга // Журн. экстрем. мед. им. Г. О. Моклаева. — 2008. — 9, № 4. — С. 123–126.
9. Селезнев Е. Ф. Некоторые фармакокинетические, фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические аспекты современной лекарственной терапии // Новые физико-математические и информационные технологии: III Межрегиональн. сб. науч. тр. РГМУ. — Рязань, 2004. — С. 79–88.
10. Hajat C., Hajat S., Sharma P. Effects of poststroke purexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients // Stroke. — 2000. — 31. — P. 410–414.
11. Lass A., Sohal R. Short-term vitamin E intake fails to improve cognitive or psychomotor performance of aged mice // Free Radic. Biol. Med. — 1998. — 27. — P. 220–226.
12. Love S., Barber R., Wilcock G. K. Apoptosis and expression of DNA repair proteins in ischemic brain injury in man // NeuroReport. — 1998. — 9. — P. 955–959.
13. Miles M., Horn P., Miles L. et al. Relative bioavailability of two forms of a novel water-soluble coenzyme Q10 // Nutr. Res. — 2002. — 22. — P. 919–929.
14. Pasgulin A. Epidemiology and pathophysiology of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage // J. Neurosurg. Sci. — 1998. 42, № 1, Suppl. 1. — P. 15–21.
15. Wagner J. G. Fundamentals of clinical pharmacokinetics. — Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1975. — 289 p.

Одержано 5.09.2009

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ С ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ПИРАЦЕТАМОМ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В. И. Кресюн, В. Д. Лук'янчук*, Е. В. Крылова*,
Д. С. Кравец*, И. Й. Сейфуллина**

Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины, 65026 Одесса

*Луганский государственный медицинский университет МЗ Украины, 91045 Луганск

**Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова МОН Украины,
65026 Одесса

Представлены результаты фармакокинетических исследований координационного соединения германия с оксиэтилидендифосфоновой кислотой и пирацетамом (ВИТИН-1) у крыс с острым ишемическим инсультом головного мозга. Показано, что ВИТИН-1 достаточно быстро и в полном объеме накапливается в органах и тканях (в частности, в коре и стволе головного мозга) как у животных без патологии, так и с инсультом, на что указывают такие фармако-кинетические параметры, как время достижения максимальной концентрации и максимальная концентрация ВИТИН-1. Это и обуславливает реализацию активного

церебропротекторного ефекта ВІТІН-1 в умовах изучаемої патології.

DISTRIBUTION OF COORDINATED COMPOUND OF GERMANIUM WITH OXYETHYLIDENDIPHOSPHONIC ACID AND PYRACETAMUM IN THE RAT ORGANISM IN CONDITIONS OF CEREBRAL ISCHEMIA

V. I. Kresyun, V. D. Lukyanchuk*, O. V. Krylova*, D. S. Kravets*, I.
I. Seifullina**

Odessa State Medical University Ministry of Health Ukraine, 65026 Odessa

*Lugansk State Medical University Ministry of Health Ukraine, 91045 Lugansk

** I. I. Mechnikov Odessa National University Ministry Education and Science Ukraine, 65026
Odessa

Presented are the results of pharmacokinetic studies of the coordinated compound of germanium with oxyethylidendiphosphonic acid and pyracetamum (VITIN-1) in rats with acute cerebral ischemia. VITIN-1 was shown to be promptly and fully accumulated in organs and tissue, especially, in the brain cortex and stem in healthy animals and in those with stroke, which supported by the pharmacokinetic parameters (time of achieving maximum concentration and maximum concentration of VITIN-1). This caused a realization of active cerebroprotecting effect of VITIN-1 in conditions of the pathology under study.