

В. Д. Лук'янчук¹, Д. С. Кравець², І. Й. Сейфулліна³,
К. М. Міщенко², О. Е. Марцинко³

Порівняльна характеристика переходу потенційного церебропротектора з центральної камери кінетичної моделі розподілу до периферичних у нормі та на моделі закритої черепно-мозкової травми

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

³Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: фармакокінетика,
розподіл, органи, церебропротектор,
черепно-мозкова травма

Механічні ушкодження черепа та головного мозку, зокрема, закрита черепно-мозкова травма (ЗЧМТ), займають лідируючі позиції серед причин смертності та інвалідизації потерпілих працездатного віку, особливо у великих промислових регіонах країни, де травматизм набуває характеру епідемії. Особливістю ЗЧМТ є різноманіття клінічних проявів та стійка інвалідизація [1, 2].

Усе це вказує на актуальність проблеми пошуку та розробки засобів патогенетичного лікування ЗЧМТ, а також лікарської профілактики вторинних ушкоджень головного мозку.

Проведеними раніше комплексними дослідженнями [3–5] доведено високу фармакотерапевтичну ефективність нової координаційної сполуки на основі германію та діетилентриамінпентаоцтової кислоти з натрієм (ВІТАГЕРМ-2) у ранньому посттравматичному періоді на моделі ЗЧМТ.

Відомо, що розробка нового лікарського засобу неможлива без наявності даних щодо його фармакокінетичного профілю. Це обґрунтовує необхідність проведення даного фрагмента роботи з визначення параметрів фармакокінетики сполуки ВІТАГЕРМ-2.

Мета дослідження – дати порівняльну характеристику процесу пере-

ходу ВІТАГЕРМ-2 з центральної камери кінетичної моделі розподілу до периферичних у межах багаточасткової фармакокінетичної моделі в нормі та за умов ЗЧМТ.

Матеріали та методи. Експерименти проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 160–200 г. ЗЧМТ моделювали за методикою В. Д. Лук'янчука та співавт. [6]. ВІТАГЕРМ-2 застосовували одноразово інтраперитонеально у вигляді 1 % розчину в раніше розробленому режимі дозування [7].

Усі параметри фармакокінетики ВІТАГЕРМ-2 вивчали в порівняльному аспекті, а саме: у нетравмованих щурів (норма) та за умов ЗЧМТ відповідно до методичних рекомендацій [8].

Кількісне визначення ВІТАГЕРМ-2 у біосубстратах, які досліджували (кров, головний мозок, печінка, серце, легені, нирки), проводили за методикою [9] у динаміці через 1, 3, 6, 12 і 24 год від моменту нанесення щурам ЗЧМТ.

Отримані в експерименті параметри фармакокінетики обробляли статистично на комп'ютері з використанням програми Microsoft Excel за допомогою критерію *t* Стьюдента ($P \leq 0,05$).

Результати та їх обговорення. Після абсорбції в кров ВІТАГЕРМ-2 відповідно до градієнта концентрації розподіляється по різним органам та тканинам. Варто зауважити, що етап розподілу ВІТАГЕРМ-2, як і будь-якого препарату в організмі, є динамічним процесом, і його направленість багато в

чому визначається співвідношенням вмісту ксенобіотика в місці аплікації, а якщо мова йде про інтраперитонеальний шлях введення щурам, який прирівнюється до внутрішньовенного в людини, як це має місце у випадку з ВІТАГЕРМ-2, то треба також враховувати співвідношення концентрацій препарату в крові та органах.

Відомо, що характер розподілу лікарських засобів в організмі залежить від фізико-хімічних властивостей сполуки, ступеня васкуляризації тканин, а також, що важливо, від наявності патологічного процесу та його особливостей. Ураховуючи останній чинник, проведено дослідження етапу фармакокінетики, що характеризує перехід ВІТАГЕРМ-2 з центральної камери (кров) кінетичної моделі розподілу в периферичні (органи) у порівняльному аспекті, тобто в «нормі» та за умов моделювання екстремально-го стану (ЗЧМТ).

Отримані в експерименті та розраховані фармакокінетичні параметри, які характеризують процес переходу ВІТАГЕРМ-2 з центральної камери, тобто з системного кровотоку, у периферичні камери (органи, тканини) за умов експерименту, що досліджується, надано в таблиці.

Встановлено, що в щурів після отримання черепно-мозкової травми період напіврозподілу ВІТАГЕРМ-2 на 10,4 %

менший порівняно з «нормою». Поясненням таких змін фармакокінетичного параметра може бути пошкодження гістогематичних бар'єрів під дією механічної травми. Одним з механізмів зменшення часу переходу ВІТАГЕРМ-2 з центральної камери до периферичних за умов порушення проникності гістогематичних бар'єрів може бути активація неконтрольованого збільшення вмісту вільних радикалів, яке спричиняє інтенсифікацію процесу переоксидації фосфоліпідів мембран клітин за умов ЗЧМТ, які відділяють у капілярах кров від тканин, що васкуляризують останні.

При інтенсифікації процесів ліпоперекиснення в мембранах клітин гістогематичних бар'єрів відбувається різке збільшення проникності для речовин з різною молекулярною масою, а отже, не виключено, що для ВІТАГЕРМ-2 також. При цьому варто зробити два акценти, по-перше, гематоенцефалічний бар'єр є одним з різновидів гістогематичного, а по-друге, усі вказані вище ланки механізму формування тканинної проникності відбуваються, що є вже добре відомим фактом, на фоні структурно-функціональної неспроможності компонентів системи антиоксидантного захисту організму в ранньому періоді травматичної хвороби головного мозку.

Обговорюючи причини зменшення періоду напіврозподілу ВІТАГЕРМ-2

Таблиця

Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес переходу ВІТАГЕРМ-2 з центральної камери в периферичні за внутрішньоочеревинного введення в дозі 123 мг/кг (n = 7)

Параметр	Позначка, розмірність	Група тварин		P
		«Норма»	Закрита черепно-мозкова травма	
Період напіврозподілу	$t_{1/2, \alpha}$, хв	1,25 ± 0,11	1,12 ± 0,10	P < 0,05
Константа швидкості прямого масопереносу	K_{12} , хв ⁻¹	0,29 ± 0,02	0,33 ± 0,03	P > 0,05
Константа швидкості зворотного масопереносу	K_{21} , год ⁻¹	0,34 ± 0,02	0,46 ± 0,03	P < 0,05
Об'єм розподілу в центральній камері	V_d , л	0,73 ± 0,05	0,77 ± 0,06	P > 0,05
Площа під кінетичною кривою	AUC, мг·год·мл ⁻¹	304,61 ± 24,32	250,53 ± 21,12	P < 0,01

між кров'ю та органами в разі ЗЧМТ, не можна обійти увагою ще одну обставину, від якої залежить величина фармакокінетичного параметра, що аналізується. Справа в тому, що згідно з класичними уявленнями про механізм кровопостачання внутрішніх органів і тканин за умов такого важкого невідкладного стану, як ЗЧМТ, має місце порушення судинного тонуусу, у результаті чого виникає виразна вазодилатація як резистивних, так і венозних судин, що, як відомо, є основою патогенезу колапсу, який є невід'ємним компонентом шокowego стану при травмах різного генезу.

Аналіз швидкості прямого масопереносу ВІТАГЕРМ-2, тобто його перехід з крові в органи, показує (таблиця), що на тлі механічного пошкодження головного мозку величина даного фармакокінетичного параметра збільшується на 13,79 % порівняно з «нормою», але ця різниця не є вірогідною ($P > 0,05$). Проте встановлена тенденція до збільшення прямого масопереносу ВІТАГЕРМ-2 у разі ЗЧМТ у певному сенсі віддзеркалює характер змін раніше проаналізованого параметра – періоду напіврозподілу потенційного церебропротектора за умов експерименту. Тому не доцільно піддавати обговоренню зміни величин констант швидкостей прямого масопереносу в порівнюваних групах.

Результати визначення констант швидкості зворотного масопереносу (таблиця) свідчать, що черепно-мозкова травма призводить до достовірного ($P < 0,05$) збільшення величини даного параметра відносно групи «здорових» тварин на 35,29 %.

На нашу думку, основним механізмом збільшення зворотного масопереносу ВІТАГЕРМ-2 у разі ЗЧМТ є, головним чином, зміщення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в бік перекисних процесів, які сприяють збільшенню проникності практично всіх гістогематичних бар'єрів як для різних ендogenous речовин, так і для ВІТАГЕРМ-2.

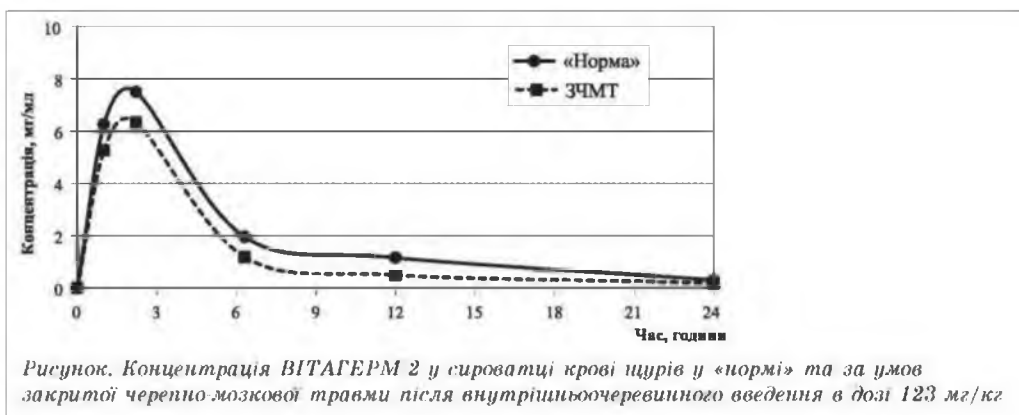
Вкрай важливою кількісною характеристикою розподілу в організмі будь-якого ксенобіотика, у тому числі й

лікарського засобу, є уявний об'єм розподілу. Цей фармакокінетичний параметр вказує, як відомо, на гіпотетичний об'єм рідини, у якому може розподілитися вся введена доза лікарського засобу, щоб утворилася концентрація, яка дорівнює початковій уявній концентрації в крові. Іншими словами, уявний об'єм розподілу вказує на відношення введеної дози, тобто загальної кількості препарату в організмі, до його концентрації в крові.

Розраховані величини об'ємів розподілу ВІТАГЕРМ-2 у центральній камері в обох порівнюваних групах наведено в таблиці, з якої видно, що даний показник за умов експерименту залишається незмінним. Цей факт можна пояснити тим, що швидкості прямого та зворотного масопереносу в обох досліджуваних групах суттєво не відрізняються. Це сприяє досягненню приблизно однакового рівня концентрації ВІТАГЕРМ-2 між кров'ю та органами як у нормі, так і в разі ЗЧМТ.

Приблизно однакові величини V_d на тлі травми голови та в «нормі» можуть свідчити про здатність ВІТАГЕРМ-2 накопичуватись в органах і тканинах. Іншими словами, потенційний церебропротектор має тенденцію до матеріальної кумуляції, не дивлячись на те, що є сполукою гідрофільною. Цей факт, на перший погляд, може видаватися дещо алогічним. Проте слід наголосити на порівняно великій молекулярній масі ВІТАГЕРМ-2 та великій просторовій структурі молекули цієї сполуки, і саме як координаційної, яка включає три компоненти: германій, натрій та діетилентриамінпентаоксову кислоту.

Таке пояснення знаходить своє підтвердження в загальновідомому факті, що навіть водорозчинні сполуки з великою молекулярною масою здатні до кумуляції. У цьому сенсі доречно згадати головну причину суттєвого обмеження показань до застосування такого водорозчинного препарату, як Гемодез, основу хімічної будови якого складає високомолекулярний полівінілпіролідон, який має виразні кумулятивні властивості в органах і, особливо, у нирках [10, 11].



Важливо порівняти такий фармакокінетичний параметр, як площа під кінетичною кривою, яка побудована за результатами визначення кінетики концентрації ВІТАГЕРМ-2 у крові щурів у «нормі» та в разі ЗЧМТ. Параметр розраховано на підставі кривої, що побудована в координатах «концентрація – час» і наведена на рисунку.

Вважаємо за необхідне наголосити, що даний фармакокінетичний параметр має суттєві відмінності в обох порівнюваних групах. Так, у тварин, що отримали механічну травму голови, величина АUC на 17,75 % менша порівняно з «нормою» ($P < 0,01$).

Отже, за отриманими величинами АUC в обох групах, що порівнюються, можна дійти висновку, що ЗЧМТ дійсно є тим реальним чинником, який модифікує фармакокінетику ВІТАГЕРМ-2. Підґрунтям для такого роду твердження є саме різниця між величинами АUC в «нормі» та в разі ЗЧМТ, оскільки

даній параметр є інтегральним і достатньо об'єктивно віддзеркалює сукупний стан таких фармакокінетичних параметрів ВІТАГЕРМ-2, що характеризують процеси абсорбції, елімінації та етап розподілу потенційного церебропротектора в організмі щурів.

Висновки

1. Встановлено низку фармакокінетичних параметрів, що характеризують процес переходу потенційного засобу лікування наслідків ЗЧМТ – ВІТАГЕРМ-2 з центральної камери (кров) кінетичної моделі розподілу в периферичні (органи) при ЗЧМТ порівняно з нормою.
2. За умов ЗЧМТ відбувається достовірна модифікація кінетики ВІТАГЕРМ-2: зменшення величин періоду напіврозподілу та площі під кінетичною кривою, а також збільшення константи швидкості зворотного масопереносу.

1. Мамытова Э. М. Клинико-эпидемиологические особенности острой черепно-мозговой травмы / Э. М. Мамытова, М. М. Мамытов, М. Ж. Сулайманов // Вестник КРСУ. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 94–97.
2. Health-related quality of life during the first year after severe brain trauma with and without polytrauma / M. Lippertgruner, M. Maegele, H. Haverkamp [et al.] // Brain Inj. – 2012. – V. 21 (5). – P. 451–455.
3. Скринінговий аналіз координаційних сполук германію на моделі закритої черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'яничук, О. І. Ніженковський, В. С. Федорова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 6. – С. 63–68.
4. Лук'яничук В. Д. Влияние потенциального церебропротектора ВІТАГЕРМ-2 на комплексобразующие свойства сывороточных белков при закрытой черепно-мозговой травме [Электронный ресурс] / В. Д. Лук'яничук, А. И. Ниженковский, Д. С. Кравец // Медицина и образование в Сибири (Электронный научный журнал). – 2013. – № 2. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=953.
5. Пат. 83323 Україна. Спосіб фармакокорекції закритої черепно-мозкової травми комплексною сполукою на основі германію і діетилентриамінпентаоцтової кислоти з натрієм. В. Д. Лук'яничук, О. І. Ніженковський, В. С. Федорова, І. Й. Сейфулліна // Бюл. – 2013. – № 17.
6. Патент на корисну модель 13678, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми (В. Д. Лук'яничук, О. В. Шевчук, О. В. Бадинов. – № у 2005 09483; заяв. 10.10.05; Опубл. 17.04.06, Бюл. № 4. – 8 с.

7. Разработка дозового режима ВИТАГЕРМ-2 при закрытой черепно-мозговой травме с использованием многофакторного регрессионного анализа / В. Д. Лукьянчук, В. Й. Кресюн, А. И. Ниженковский [и др.] // Журнал АМН України. – 2013. – № 1. – С. 104–108.
8. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частотные модели) / Н. Я. Головенко, В. Д. Лукьянчук, О. В. Жук [и др.]. – Киев : Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. – 70 с.
9. Кресюн В. Й. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / В. Й. Кресюн, Г. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6 (62). – С. 7–11.
10. Шевченко А. А. Инфузионно-трансфузионная терапия (из прошлого в настоящее) / Шевченко А. А. // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5). – С. 132–139.
11. Гуменюк Н. И. Инфузионная терапия. Теория и практика / Н. И. Гуменюк, С. Н. Киркилевский. – Киев : Книга плюс, 2004. – 208 с.

В. Д. Лук'янчук, Д. С. Кравець, І. Й. Сейфулліна, К. М. Міщенко, О. Е. Марцинко
Порівняльна характеристика переходу потенційного церебропротектора з
центральної камери кінетичної моделі розподілу до периферичних у нормі та
на моделі закритої черепно-мозкової травми

Механічні ушкодження черепа та головного мозку, зокрема, закрыта черепно-мозкова травма (ЗЧМТ), займають лідируючі позиції серед причин смертності та інвалідизації потерпілих працездатного віку. Тому проблема пошуку та розробки засобів патогенетичного лікування ЗЧМТ, а також лікарської профілактики вторинних ушкоджень головного мозку є актуальною.

Раніше проведеними комплексними дослідженнями доведено високу фармакотерапевтичну ефективність нової координаційної сполуки на основі германію та діетилентриамінпентаоцтової кислоти з натрієм (ВИТАГЕРМ-2) у ранньому посттравматичному періоді на моделі ЗЧМТ.

Мета дослідження – дати порівняльну характеристику процесу переходу ВИТАГЕРМ-2 з центральної камери кінетичної моделі розподілу до периферичних у межах багаточасткової фармакокінетичної моделі в нормі та за умов ЗЧМТ.

Отримані в експерименті дані дозволили встановити низку фармакокінетичних параметрів, що характеризують процес переходу потенційного засобу лікування наслідків ЗЧМТ – ВИТАГЕРМ-2 з центральної камери (кров) кінетичної моделі розподілу в периферичні (органи) в разі ЗЧМТ порівняно з нормою.

Експериментально доведено, що за умов ЗЧМТ відбувається достовірна модифікація кінетики ВИТАГЕРМ-2, а саме: зменшення величин періоду напіврозподілу та площі під кінетичною кривою, а також збільшення константи швидкості зворотного масопереносу.

Ключові слова: фармакокінетика, розподіл, органи, церебропротектор, черепно-мозкова травма

В. Д. Лукьянчук, Д. С. Кравец, И. И. Сейфуллина, Е. М. Мищенко, Е. Э. Марцинко
Сравнительная характеристика перехода потенциального церебропротектора
из центральной камеры кинетической модели распределения в
периферические в норме и на модели закрытой черепно-мозговой травмы

Механические повреждения черепа и головного мозга, в том числе закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации пострадавших трудоспособного возраста. Поэтому проблема поиска и разработки средств патогенетического лечения ЗЧМТ, а также лекарственной профилактики вторичных повреждений головного мозга является актуальной.

Ранее проведенными комплексными исследованиями доказана высокая фармакотерапевтическая эффективность нового координационного соединения на основе германия и диэтилентриаминпентауксусной кислоты с натрием (ВИТАГЕРМ-2) в раннем посттравматическом периоде на модели ЗЧМТ.

Цель исследования – провести сравнительную характеристику процесса перехода ВИТАГЕРМ-2 из центральной камеры кинетической модели распределения в периферические в пределах многочастевой фармакокинетической модели в норме и при ЗЧМТ.

Полученные в эксперименте данные позволили установить ряд фармакокинетических параметров, характеризующих процесс перехода потенциального средства лечения последствий ЗЧМТ – ВИТАГЕРМ-2 из центральной камеры (кровь) кинетической модели распределения в периферические (органы) при ЗЧМТ в сравнении с нормой.

Экспериментально доказано, что при ЗЧМТ происходит достоверная модификация кинетики ВИТАГЕРМ-2: уменьшение величин периода полураспределения и площади под кинетической кривой, а также увеличение константы скорости обратного масопереноса.

Ключевые слова: фармакокинетика, распределение, органы, церебропротекторы, черепно-мозговая травма

V. D. Lukyanchuk, D. S. Kravets, I. I. Seifullina, K. M. Mishchenko, O. E. Martsinko
Comparative characteristics of the potential cerebroprotector transition from the central chamber of kinetic distribution model to peripheral ones in norm and in traumatic intracranial injury model

Mechanical damages of the skull and brain, including closed head injury (intracranial injury), occupy a leading position among the causes of death and disability in the working-age victims. Therefore, the problem of finding and developing of the pathogenetic therapy of intracranial injury and drug prevention of secondary brain damage is definitely currently interesting nowadays.

Our comprehensive study proved earlier the high efficiency of the new pharmacotherapeutic coordination compound based on germanium and diethylenetriaminopentacetic acid with sodium (VITAGERM-2) in the early posttraumatic period at the model of intracranial injury.

The purpose of research – the comparative characteristic of the transition VITAGERM-2 from the central chamber of the kinetic model of distribution to peripheral ones within multipart pharmacokinetic model in norm and in craniocerebral injury.

The experimental data allowed to establish a number of pharmacokinetic parameters characterizing the process of transition of the potential drug for intracranial injury treatment – VITAGERM-2 from the central chamber (blood) kinetic model of distribution to the peripheral (organs) under craniocerebral injury in comparison with the norm.

The reliable modification of VITAGERM-2 pharmacokinetics by reducing the value of the half-distribution period and area under the kinetic curve, as well as an increase in the rate constant of return mass transfer was proved.

Key words: pharmacokinetics, distribution, cerebroprotectors, traumatic intracranial injury

Надійшла: 28 грудня 2015 р.

Контактна особа: Міщенко Катерина Михайлівна, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 13, бульв. Тараса Шевченка, м. Київ, 01601. Тел : + 38 0 50 657 37 87.