

В. Д. Лук'яничук, І. О. Житіна, Д. С. Кравець,
І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко, О. Г. Песарогло

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЖИМУ ЗАСТОСУВАННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО НЕЙРОПРОТЕКТОРА ОК-7 ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет»,
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Смертність від цереброваскулярних захворювань в Україні протягом тривалого часу посідає друге місце у структурі загальної смертності населення, є однією з найвищих у світі, а також частою причиною тимчасової непрацездатності й інвалідності. Це дає підстави вважати оптимізацію фармакотерапії даної патології однією з найактуальніших проблем сучасної медицини [1; 2]. Перспективним напрямом розробки нових лікарських засобів вважаються синтез і вивчення координаційних сполук металів, зокрема германію з біолігандами [3].

Раніше проведені нами скринінгові дослідження потенційних церебропротекторів на моделі гострої ішемії головного мозку показали, що найефективнішою є координаційна сполука германію з калієм і 2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбоною кислотою (під лабораторним шифром ОК-7) [4].

Метою даного фрагмента фармакометричного дослідження є визначення оптимального режиму дозування потенційної протиішемічної сполуки ОК-7 з використанням математичного апарату за умов гострої ішемії головного мозку.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на білих нелінійних щурах масою 190–230 г відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ Украї-

ни [5] у лабораторії кафедри Державного закладу «Луганський державний медичний університет». Експериментальною моделлю гострої ішемії головного мозку слугував патологічний процес, що розвивається у тварин при двосторонній одномоментній оклюзії загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки під натрій-тіопенталовим наркозом (50 мг/кг).

Сполуку, яка вивчалася, вводили у вигляді 1 % водного розчину внутрішньочеревинно одноразово у дозах 50 та 100 мг/кг безпосередньо та через 30 та 60 хв після моделювання патології.

Критерієм ефективності ОК-7 в умовах експерименту слугувала виживаність (у відсотках) щурів через 48 год після оперативного втручання.

Аналіз залежності виживаності тварин проводили методом двофакторного експерименту [6], сутність якого полягає в екстраполяції експериментальних даних на поліном виду

$$a_0 + a_1d_1 + a_2d_2 + a_{11}d_1^2 + a_{22}d_2^2 + a_{12}d_1d_2$$

з подальшим розрахунком його коефіцієнтів за допомогою спеціально розробленої нами комп'ютерної програми [7–10].

Оптимальну дозу і час введення потенційного церебропротектора обчислювали шляхом прирівнювання частинних похідних першого порядку шу-

каного полінома до нуля з подальшим знаходженням максимуму функції в аналізованому інтервалі доз і часу [11; 12] застосування ОК-7 в умовах експерименту.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених фармакометричних досліджень з визначення залежності виживаності тварин в умовах гострої ішемії головного мозку на фоні введення потенційного протиішемічного засобу в різних часових і дозових режимах наведені в табл. 1.

Для дослідження залежності виживаності тварин від

Таблиця 1
Середня виживаність щурів з ішемією головного мозку залежно від часу і дози внутрішньочеревинного введення ОК-7, n=8

Серія дослідів	d ₁	d ₂	Вживаність, %
1	-1	-1	0,00
2	-1	0	0,00
3	-1	+1	0,00
4	0	-1	42,86
5	0	0	71,43
6	0	+1	58,71
7	+1	-1	14,29
8	+1	0	28,57
9	+1	+1	28,57

Примітки: 1. d₁ — час введення ОК-7: -1 — безпосередньо, 0 — через 30 хв, +1 — через 60 хв.

2. d₂ — доза ОК-7: -1 — 0 мг/кг, 0 — 50 мг/кг, +1 — 100 мг/кг.



Константи для розрахунку коефіцієнтів полінома

C _J	a _i	Серія експерименту								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	a ₀	-1	-1	-1	-1	+5	+2	+2	+2	+2
6	a ₁	+1	+1	-1	-1	0	+1	-1	0	0
6	a ₂	+1	-1	+1	-1	0	0	0	+1	-1
6	a ₁₁	+1	+1	+1	+1	-2	+1	+1	-2	-2
6	a ₂₂	+1	+1	+1	+1	-2	-2	-2	+1	+1
4	a ₁₂	+1	-1	-1	+1	0	0	0	0	0

$$V(d_1, d_2) = a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2, \quad (1)$$

де $V(d_1, d_2)$ — функція залежності виживаності тварин від дози ОК-7 і часу його введення; d_1 — час введення ОК-7, хв; d_2 — доза ОК-7, мг/кг; $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$ — коефіцієнти.

Аналіз залежності (1) проводили з використанням констант, поданих в табл. 2. При цьому коефіцієнти полінома визначали як частку від розподілу суми похідних результатів кожного експерименту за планом (див. табл. 1) на вектор, наведений у відповідному стовпці, на відповідне значення C_J , що необхідне для обчислення коефіцієнтів полінома (1).

У результаті проведеної обробки фактичного матеріалу, одержаного в серії експериментальних досліджень, визначена відповідно до методу [6] інформативна математична модель ($P_{\text{інформативності}} > 95\%$), що адекватно описує у кодованому вигляді вплив досліджуваної сполуки на виживаність щурів в умовах гострої церебральної ішемії. Після усунення статистично незначних членів дістали математичну модель у вигляді рівняння регресії, яка описує залежність фармакологічного ефекту від дози і часу введення потенційного церебропротектора:

$$V(d_1, d_2) = 63,841 + 11,905d_1 + 5,022d_2 - 45,762d_1^2 - 9,262d_2^2 + 3,57d_1d_2,$$

де $V(d_1, d_2)$ — функція, яка описує виживаність тварин залежно від дози і часу введення сполуки.

Надалі на підставі одержаного полінома необхідно було визначити оптимальну дозу і час введення ОК у дослі-

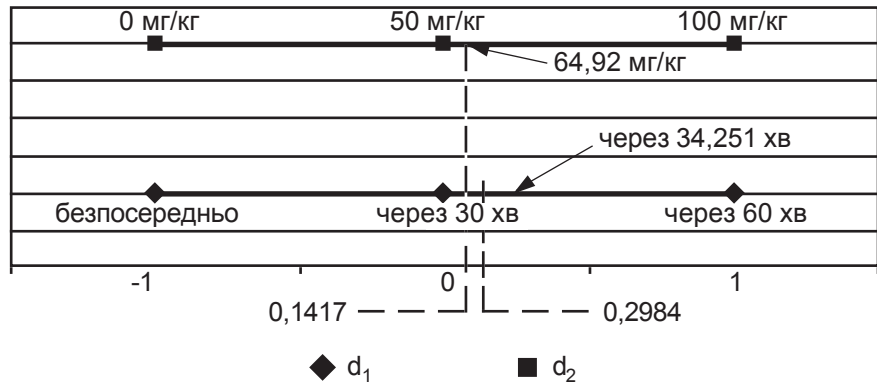


Рис. 1. Схема переведення величин d_1 і d_2 з відносних в абсолютні

джуванних умовах експерименту.

З цією метою за допомогою методу [13] були знайдені частинні похідні $V'(d_1, d_2)$ d_2 і $V'(d_1, d_2)$ d_1 :

$$\left\{ \begin{aligned} 11,905 - 91,524d_1 + 3,57d_2 & \quad (2) \\ 5,022 - 18,524d_2 + 3,57d_1 & \quad (3) \end{aligned} \right.$$

З рівняння (2) шляхом його прирівнювання до нуля знаходили значення d_2 , виражене через d_1 :

$$d_2 = \frac{91,524d_1 - 11,905}{3,57}. \quad (4)$$

У подальшому шляхом підстановки значення d_2 в рівняння (3) і прирівнюванням його до нуля дістали, що $d_1 = 0,1417$. Підставляючи отримане значення d_1 в рівняння (4), визначали значення d_2 , що становило 0,2984.

Для переведення відносних одиниць d_1 і d_2 в абсолютні враховували умови математичного моделювання, при яких виходили з того, що:

— для d_1 значення -1 відповідає 0 мг/кг, 0 — 50 мг/кг, +1 — 100 мг/кг;

— для d_2 значення -1 відповідає часу введення досліджуваної сполуки безпосередньо, 0 — через 30 хв, а +1 — через 60 хв після моделювання патології (див. рис. 1).

Отже, в результаті проведеної окремої серії фармакометричних досліджень встановлено, що оптимальна протиішемічна активність, тобто забезпечення максимального лікувального ефекту при введенні мінімальної дози ОК-7 виявляється при його внутрішньочеревинному введенні в дозі 64,92 мг/кг через 34,25 хв після початку моделювання гострої ішемії головного мозку. Ці дані можуть слугувати базовими у подальших поглиблених фармакологічних дослідженнях потенційного церебропротектора ОК-7 на доклінічному етапі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Современная стратегия экстренной медицинской помощи при острой церебральной патологии / Е. А. Балатанова, И. Ф. Вольный, О. А. Пустовая [и др.] // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 2 (27). — С. 45–49.



2. Беленичев И. Ф. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Д. А. Середа // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 2 (32). – С. 76–86.

3. Кресюн В. Й. Фармакокінетичні показники координаційної сполуки германію з гепатопротекторними властивостями / В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, А. Г. Відавська // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 15–18.

4. Скринінг і порівняльна оцінка протиішемічної ефективності серед координаційних сполук германію при гострій цереброваскулярній недостатності / В. Д. Лук'ячук, І. О. Житіна, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 61–64.

5. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под. ред. чл.-корр. АМН

Украины А. В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.

6. Рафаэлес Э. Э. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов / Э. Э. Рафаэлес, Н. И. Николаев. – К. : Наук. думка, 1971. – 157 с.

7. Лук'ячук В. Д. Розробка режиму дозування пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу / В. Д. Лук'ячук, О. А. Коробков, Д. С. Кравець // Ліки. – 2000. – № 4. – С. 91–94.

8. Лук'ячук В. Д. Оптимізація режиму дозування похідного тіазолідину та математичний аналіз його протигіпоксичної дії на експериментальній моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'ячук, Є. В. Ткаченко, Д. С. Кравець // Ліки. – 2004. – № 1–2. – С. 77–82.

9. Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою / О. Д. Немятих, І. Й. Сейфулліна, А. П. Гудзенко [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 4. – С. 86–90.

10. Математичне моделювання та експериментальне обґрунтування оптимального режиму дозування координаційної сполуки германію з пірацетамом при ішемічному інсульті головного мозку / В. Д. Лук'ячук, О. В. Крилова, Д. С. Кравець [та ін.] // Одеський медичний журнал. – № 2. – 2009. – С. 17–20.

11. Кравець Д. С. Розробка дозозового режиму комбінованого вживання силібору з ацетатом α -токоферолу при інтоксикації динітроортокрезолем / Д. С. Кравець // Український медичний альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 73–75.

12. Лук'ячук В. Д. Розробка оптимального режиму дозування тіотриазоліну при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'ячук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравець // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 177–181.

13. Бронштейн И. Н. Справочник по математике / И. Н. Бронштейн, К. А. Семендяев. – М. : Наука, 1967. – 608 с.

УДК 612.332.7+612.386+612.39/241.+612.279

О. В. Сторчило

ЕФЕКТИ СУМАРНОГО ЕКСТРАКТУ І ФІТОПРЕПАРАТІВ РОЗТОРОПШІ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗИ В ТОНКУ КИШКУ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Препарати на основі розторопші досить широко застосовуються для корекції та навіть лікування цілої низки захворювань [1–4]. Раніше нами було визначено радіопротекторну дію розторопші на активність транспорту глюкози у нащадків опромінених натще самців щурів [5]. Але найчастіше викиди радіації відбуваються несподівано, і тому проблема зменшення наслідків опромінення є більш нагальною, ніж їхнє запобігання. Внаслідок цього актуальним є питання визначення ефекту плодів розторопші, вжитих після опромі-

нення. Залишається відкритим також питання про те, які саме компоненти сумарного екстракту розторопші найбільше впливають на систему транспорту глюкози. У попередніх роботах в експериментах *in vitro* вже було визначено вплив водо- та жиророзчинних фракцій розторопші на активність глюкозної транспортної системи у нащадків самців щурів, опромінених натще [6], тому метою даної роботи стало визначення впливу сумарного екстракту плодів розторопші та його водо- і жиророзчинних фракцій на транспорт глюкози в тонку кишку нащадків самців щурів, що були опромінені на-

тще, а після опромінення отримали плоди розторопші з їжею, та інтактних самиць.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на дво-місячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Щурят було отримано від інтактних самиць та опромінених натще самців, які вжили перорально по 3 г мелених плодів розторопші одразу після опромінення.

Опромінення самців щурів проводили одноразово на те-

