

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО СИНТЕЗИРОВАННЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ С ЗАДАННЫМИ НЕЙРОТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Стречень С.Б., Видавская А.Г., Трегуб Т.В.,
Погорелая И.В., Полуденко А.А.

Одесский государственный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Начало XXI столетия ознаменовано существенными достижениями в познании действия на организм человека различных микроэлементов и элементоорганических соединений. В связи с этим значительно интенсифицированы исследования фармакокинетики и фармакодинамики различных соединений германия, которые обладают многогранной биологической активностью, в том числе, выраженной нейротропной активностью. Особую значимость приобретают исследования соединений германия с органическими веществами, которые имеют самостоятельную нейротропную активность, являются высокоэффективными и малотоксичными.

В этом плане наиболее перспективным является изыскание и создание экзогенных комплексных соединений на основе естественных метаболитов – биолигандов и био-металлов, которым в конкретном случае является германий. Теоретически обоснован и осуществлён целенаправленный синтез нового класса БАВ с заданными фармакологическими свойствами – трёхкомпонентных координационных соединений оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотиномидом (МИГУ-5) и элементом магнием (МИГУ-6).

Разработана методика определения микроколичеств германия в биологических объектах, изучены фармакокинетические параметры синтезированных БАВ.

Исследования проводились на 270 половозрелых белых крысах – самцах одинакового возраста. Комплексы вводили внутрибрюшинно из расчёта 37,5 мг германия на 1 кг массы тела. Микроколичества германия определяли в органах и тканях экстракционно-фотометрическим методом по светопоглощению фенилфлуороната германия.

Согласно анализу математических моделей фармакокинетических процессов в рамках однокамерной модели без всасывания рассчитывали кинетические константы МИГУ-4 в печени, почках, селезёнке, лёгких и плазме; МИГУ-6 – в плазме, жировой ткани. В рамках однокамерной модели со всасыванием – константы МИГУ-5 в жировой ткани, печени, почках, крови, плазме, селезёнке и сердечной ткани; МИГУ-6 – в мышечной ткани, лёгких и в головном мозгу. В рамках двухкамерных моделей без всасывания – кинетические процессы МИГУ-4 в головном мозгу, мышечной, жировой и сердечной тканях; МИГУ-6 – в почках, крови, печени, селезёнке и сердечной ткани, а со всасыванием – МИГУ-4 в крови, МИГУ-5 в лёгких и мышечной ткани.

Исследуемые комплексы относятся к биологически активным веществам (БАВ), быстро всасывающимся в органы и ткани. Через 15 мин. После введения – германий был обнаружен во всех органах и тканях. Наиболее высокая скорость всасывания характерна для МИГУ-4, где процессы поступления в органы и ткани завершаются основным в течение 15 мин исследования. Наименьшая скорость абсорбции характерна для МИГУ-5, где всасывание завершается в течение 2 часов исследования. МИГУ-6 занимает промежуточное положение между ними, где процессы поступления завершаются, в основном, в течение часа.

Изучаемые БАВ обладают выраженными липофильными свойствами, они хорошо проникают через клеточные мембраны и гемато-энцефалический барьер быстро распределяются в органах и тканях. Интенсивность проникновения комплексов в тест-ткани характеризуется высокой тканевой доступностью для исследуемых БАВ, наиболее высокая тканевая доступность (отношение содержания германия к его содержанию в плазме) отмечается в мышечной ткани > почках > лёгких > печени и жировой ткани для МИГУ-5; t_f составляет от $26,57 \pm 1,98$ до $8,72 \pm 1,26$, соответственно. Для МИГУ-4 и для МИГУ-6 высокая тканевая доступность определена в почках и печени, а также в жировой ткани для МИГУ-6.

Кажущийся объём распределения для исследуемых комплексов превышает максимальную концентрацию германия в тканях.

Распределение комплексов в организме животных имеет свои особенности. Наибольшее содержание германия, при введении МИГУ-4, обнаружено в почках, печени и жировой ткани; наименьшее – в головном мозгу. По уровню содержания германия, при введении МИГУ-4, исследуемые ткани расположились в такой последовательности: почки > печень > жировая ткань > кровь > селезенка; МИГУ-5 – почки > мышечная ткань > печень > жировая ткань > селезенка; МИГУ-6 – почки > печень > жировая ткань > мышечная ткань > селезенка. Таким образом, наибольшее содержание германия, при введении МИГУ-4 и 6 отмечалось в почках, печени и жировой ткани, при введении МИГУ-5 – в почках и мышечной ткани.

Исследуемые БАВ характеризуются различным соотношением концентрации германия в изучаемых тканях и плазме крови. Непропорциональная взаимосвязь определяется при введении МИГУ-4, для мышечной и жировой ткани, на графике появляется петля гистерезиса. Таким образом, они относятся периферическому отсеку кинетической схемы распределения. При введении МИГУ-5, селезенка, головной мозг, печень, мышечная ткань и кровь; а при введении МИГУ-6, головной мозг, лёгкие и мышечная ткань также относятся к периферическому отсеку кинетической схемы распределения. При их дозировании БАВ необходимо учитывать, что концентрация комплексов в плазме крови не определяет его концентрацию в вышеперечисленных органах и тканях крыс. В других тканях соблюдается пропорциональность, на графике соотношения концентрации германия в плазме к его содержанию в тест-ткани нет гистерезиса, следовательно, они относятся к центральному отсеку кинетической схемы распределения, что важно учитывать при дозировании комплексов.

Характерным для МИГУ-4 и 5 является накопление германия в форменных элементах. Так для МИГУ-4 содержание германия в крови выше его концентрации в плазме в 3,3 раза, для МИГУ-5 – в 2,3 раза.

Процессы элиминации характеризуются широким диапазоном значений скорости выведения из органов и тканей крыс. Константа элиминации колеблется для МИГУ-4 от 0,11 ч⁻¹ в головном мозгу до 1,18 ч⁻¹ в жировой ткани; для МИГУ-5 – от 0,02 ч⁻¹ в лёгких до 0,38 ч⁻¹ в почках; для МИГУ-6 от 0,11 ч⁻¹ в сердечной ткани до 0,73 ч⁻¹ в селезенке. Среднее время пребывания комплексов в организме составляет для МИГУ-4 от 6 до 25 час; для МИГУ-5 от 2 до 42 час; для МИГУ-6 от 7 до 28 час.

Экскреция германия из организма экспериментальных животных завершается в течение 96 час. При введении МИГУ-4 и 5 преобладает билиарная экскреция. Причем при введении МИГУ-5 преобладание подавляющее (45%). А при введении МИГУ-6 ренальная экскреция преобладает незначительно. Не обнаружены в организме крыс органы и ткани, являющиеся депо медленного обмена, следовательно, исследуемые БАВ не склонны к кумуляции.

Изучена фармакокинетика, новых синтезированных БАВ, при однократном внутривенном введении, определены их основные кинетические константы. В результате проведенного эксперимента установлено, что исследуемые комплексы имеют выраженные отличия между собой по всем, изучаемым аспектам.