

К. Ф. Шемонаєва<sup>1</sup>, В. Й. Кресюн<sup>1</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>2</sup>

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ СХЕМ РОЗПОДІЛУ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615:547.419.5:612-092.9

Е. Ф. Шемонаева<sup>1</sup>, В. И. Кресюн<sup>1</sup>, И. И. Сейфуллина<sup>2</sup>

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СХЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ С БИОЛИГАНДАМИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,*

*Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина*

Изучены особенности фармакокинетических схем распределения координационных соединений германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1) и оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4). Анализ гистерезиса показал, что замена в структуре БАВ германия на оксиэтилидендифосфонат германия привела к более быстрому распределению в тканях головного мозга и печени после введения МИГУ-4 и более скорого появления фармакологического эффекта, поскольку отсутствует петля гистерезиса. График гистерезиса после введения обоих соединений в сердце имеет петлю, что свидетельствует о медленном обмене и появлении фармакологического эффекта значительно позже.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, гистерезис, германий, оксиэтилидендифосфонат германия, никотиновая кислота.

UDC 615:547.419.5:612-092.9

K. F. Shemonayeva<sup>1</sup>, V. Y. Kresyun<sup>1</sup>, I. Y. Seyfullina<sup>2</sup>

### COMPARATIVE PARAMETERS OF PHARMACOKINETICS SCHEME DISTRIBUTION OF COORDINATION GERMANIUM COMPOUNDS

*<sup>1</sup> The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine,*

*<sup>2</sup> I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine*

**Objective.** Comparative characteristics of the distribution of MIGU-1 and MIGU-4 and the determination of the central and peripheral chambers of the kinetic distribution scheme.

**Materials and methods.** After compounds intra-abdominal introduction to the "Vistar" line rat-males 140–150 g (at 37.5 mg/kg of germanium) in 0.25; 0.5; 1; 2; 4; 8; 24 hours blood plasma sampled, brain, liver, heart. Concentration of complexes was determined by the extraction-photometric method. Chart of the ratio of the concentration of substances between blood plasma and other test tissues were constructed. The obtained graphs made it possible to characterize the presence of a simultaneous effect or its deformation.

**Results.** With the introduction of MIGU-4 concentration germanium between the blood plasma and brain, liver, rapid distribution (no hysteresis loop) is carried out, which indicates the rapid achievement of pharmacological effect, but with the introduction of MIGU-1 there is a hysteresis loop, which indicates a slow exchange between tissues, so the pharmacological effect may manifest much later. With the introduction of both BAS, the graph of the ratio of germanium content in the heart and blood plasma has a hysteresis loop, it is a slow exchange between the tissues, so the pharmacological effect may appear much later.

**Conclusions.** Studying the phenomenon of hysteresis made it possible in the brain, liver and heart to reveal the features and speed of the processes of distribution of BAS MIGU-1 and MIGU-2, to predict the time of onset of the pharmacological effect and side effects.

**Key words:** pharmacokinetics, hysteresis, germanium, oxyethylidendiphosphonate germanium, nicotinic acid.

Незважаючи на велику кількість лікарських засобів, що використовуються сьогодні для фармакотерапії, не всі вони відповідають сучасним вимогам. Тому виникає необхід-

ність пошуку та створення нових, більш активних і безпечних препаратів [1]. Пошук нових лікарських засобів розвивається за такими напрямками, як-от: хімічний синтез біологіч-

но активних речовин (БАР), виділення БАР з лікарської сировини, біотехнологія (клітинна і генна інженерія) тощо. Особливе значення має цілеспрямований пошук нових БАР, що полягає у створенні лікарських речовин із задале-



гідь заданими фармакологічними властивостями. Синтез нових сполук з передбачуваною активністю найчастіше проводиться в тому класі хімічних сполук, де вже знайдені речовини, що мають певну спрямовану фармакологічну дію. Досить часто використовують природні речовини, що беруть участь у здійсненні певних функцій організму [2].

Так було розроблено та вивчено фармакологічні властивості координаційних сполук з біолігандами на основі відомого есенціального елемента германію — МІГУ-1 (координаційна сполука германію з нікотиною кислотою) та МІГУ-4 (координаційна сполука оксидилідендифосфонату германію з нікотиною кислотою). Указані сполуки мають мембранопротекторні властивості та виявляють психо-, гепато-, кардіотропну та іншу дію [3]. Виявлені фармакологічні властивості зумовили необхідність вивчення фармакокінетичних параметрів сполук, особливостей закономірності їхнього розподілу в організмі [4; 5].

Для безпечного й ефективного застосування лікарського препарату у пацієнтів необхідно володіти характеристикою залежності між дозою, концентрацією лікарського препарату в крові та клінічним ефектом (ефективністю і небажаними явищами). Крім того, знання залежності доза-ефект може служити раціональним підґрунтям для глобальної характеристики при розробці лікарського препарату. Для зіставлення фармакологічного ефекту від введення препарату з його знаходженням в організмі найчастіше використовують концентрацію в плазмі крові.

Існує кілька підходів до аналізу характеристики зв'язку

«концентрація-ефект» [6]. Один з них застосовується в тих випадках, коли фармакологічний ефект є тією чи іншою функцією концентрації препарату в плазмі, тобто в центральній камері. Проте цей підхід виявляється непридатним тоді, коли фармакологічний ефект і концентрація препарату в плазмі крові досягають максимуму одночасно. Однак у практиці застосування лікарських засобів існує багато прикладів, коли спостерігається відставання між розвитком максимального ефекту та моментом досягнення його максимальної концентрації в плазмі крові. У цих випадках фармакокінетичні криві залежно спостережуваного ефекту від концентрації утворюють петлю, яку називають петлею гістерезису. При цьому одна і та ж концентрація препарату в сироватці крові може відповідати двом різним значенням ефекту.

Для усунення подібної неоднозначності характеристики необхідно порівнювати вираженість ефекту не з концентрацією препарату в плазмі крові, а з його концентрацією в одній з периферичних камер моделі, яка відповідає тим органам і тканинам, де відбувається специфічна взаємодія препарату з рецепторами. Надмірне спрощення та виключення ключових етапів перерозподілу препаратів може призвести до хибного трактування результатів. Найтісніший зв'язок спостерігається там, де реєструється пряма кореляція між концентрацією препарату в плазмі крові й ефектом. Такі дослідження було проведено щодо визначення розподілу БАР МІГУ-1 та МІГУ-4. З'явилася можливість виявити та порівняти ефективність сполук залежно від структури та розподілу.

**Мета** роботи полягає в проведенні порівняльної характеристики розподілу МІГУ-1 та МІГУ-4 та визначенні центральних і периферичних камер кінетичної схеми розподілу.

### **Матеріали та методи дослідження**

Вивчення фармакокінетики зазначених БАР проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–150 г. Сполуки вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси (ЕД<sub>50</sub>). Через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 год після декапітації тварин під барбітуровим наркозом відбирали зразки цільної крові, з якої готували плазму, тканин головного мозку, печінки, серця. Вміст комплексів визначали за германієм екстракційно-фотометричним методом [7]. Отримані дані обробляли статистично з використанням математичного аналізу за загальноприйнятими методиками. Для розрахунку фармакокінетичних параметрів використали камерні моделі [6]. Також було побудовано графіки співвідношення концентрації БАР між плазмою крові (тест-об'єкт) та іншими тканинами експериментальних тварин (тест-тканина) як можливими відсіками біофази дії [6]. Одержані графіки дозволили характеризувати наявність одночасного ефекту або його деформацію, тобто наявність або відсутність петлі гістерезису.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз побудованих графіків співвідношення концентрації германію в плазмі крові та інших тканинах показав, що значний гістерезис при зміні відношення концентрації германію в плазмі крові (тест-об'єкт), з одного боку, і голов-



ному мозку та серці (тест-тканина) після введення МІГУ-1 з другого — дозволив визначити ці тканини як периферичний відсік кінетичної схеми розподілу. Відсутність петлі гістерезису на графіках зміни концентрації германію від часу в печінці та плазмі крові після введення МІГУ-1 дала змогу визначити їх як центральний відсік кінетичної схеми розподілу (рис. 1).

Відсутність петлі гістерезису на графіках зміни кон-

центрації германію від часу в головному мозку та печінці й плазмі крові після введення МІГУ-4 дозволила визначити їх як центральний відсік кінетичної схеми розподілу (див. рис. 1). Наявність петлі гістерезису на графіках зміни концентрації германію від часу в серці після введення МІГУ-4 дала змогу визначити їх як периферичний відсік кінетичної схеми розподілу (рис. 2).

Масообмін між кров'ю і тканинами здійснюється швидко в разі відсутності петлі гістерезису. Так, при введенні МІГУ-4 між плазмою та такими органами, як головний мозок і печінка, здійснюється швидкий розподіл (відсутність петлі гістерезису), що свідчить на користь швидкого досягнення фармакологічного ефекту.

При введенні МІГУ-1 на графіках зміни концентрації германію від часу в головному

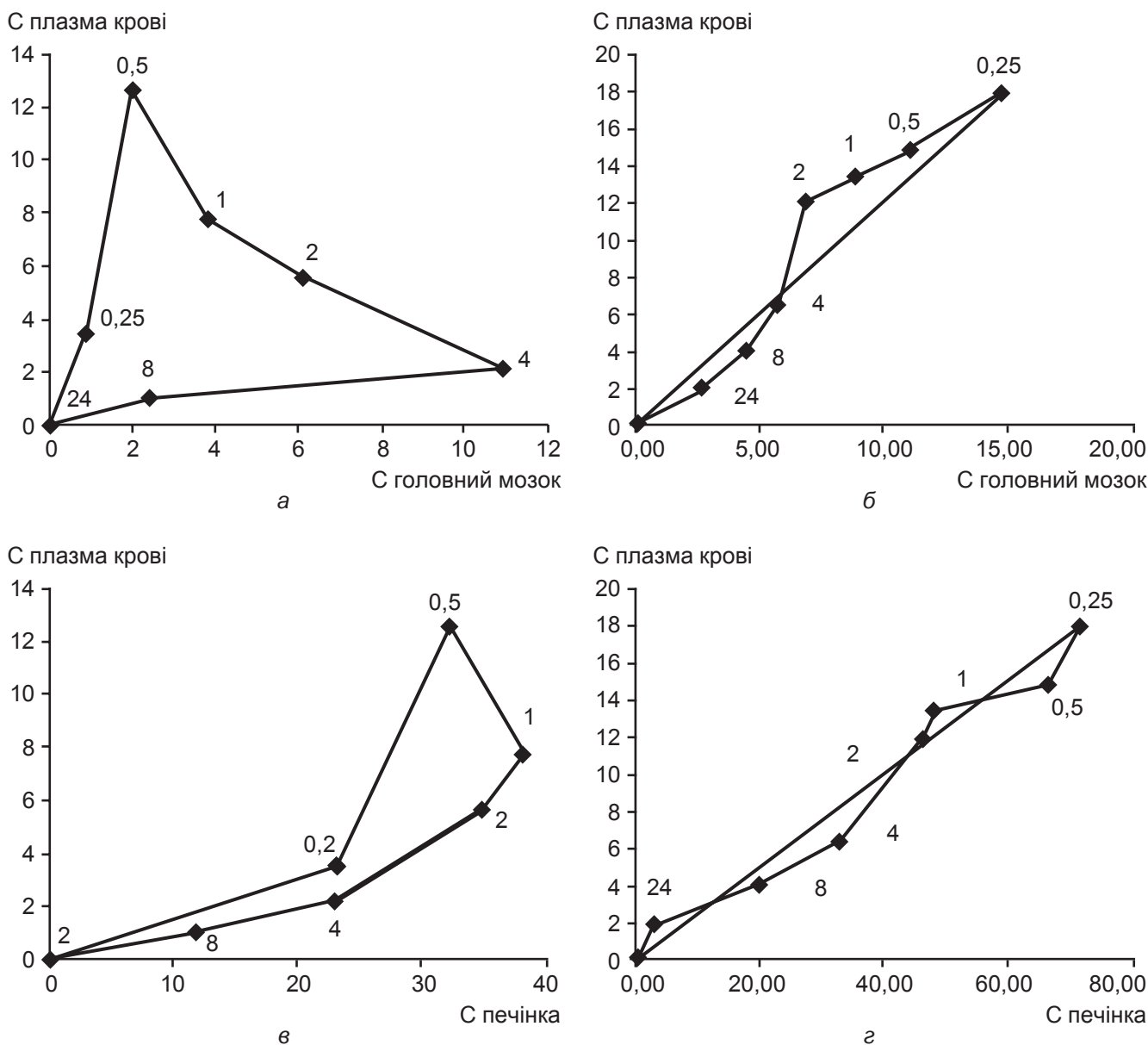


Рис. 1. Співвідношення вмісту германію в головному мозку та печінці після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-1 (а, в) та МІГУ-4 (б, г) і в плазмі крові (37,5 мг/кг маси германію). На рис. 1, 2: за віссю абсцис — концентрація германію в тест-тканинах, мкг/г; за віссю ординат — концентрація германію в плазмі крові (тест-об'єкт), мкг/мл. Цифрами в годинах позначено час після введення МІГУ-1 та МІГУ-4

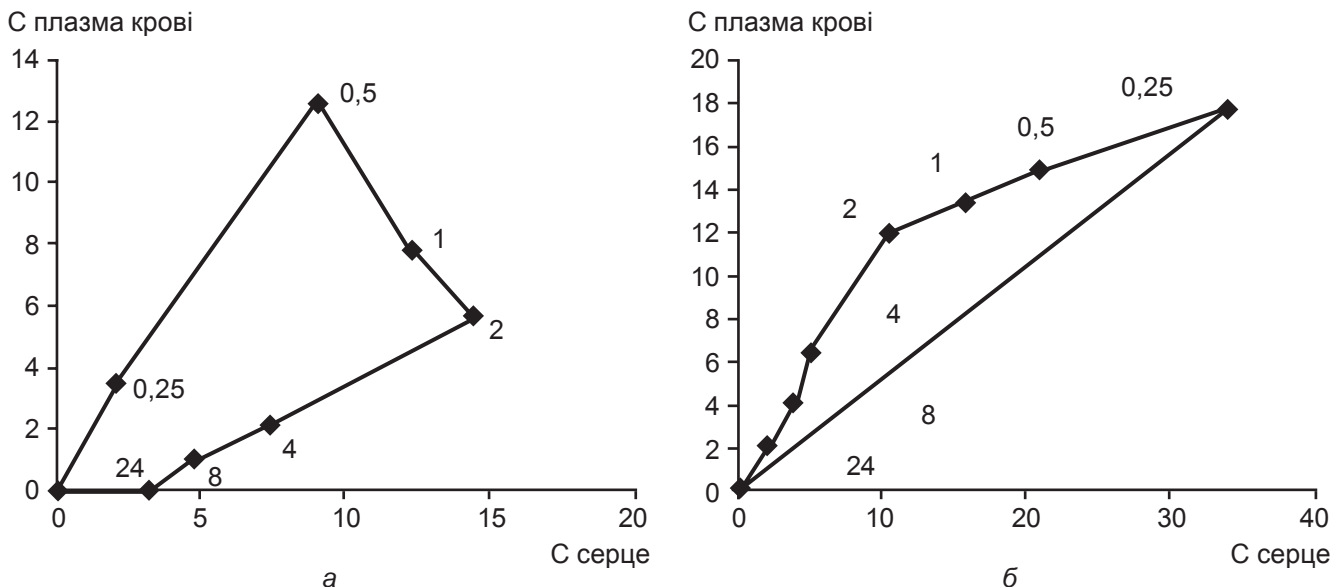


Рис. 2. Співвідношення вмісту германію в серці після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-1 (а) та МІГУ-4 (б) і в плазмі (37,5 мг/кг маси германію)

мозку і печінці спостерігається петля гістерезису, що свідчить про те, що обмін між тканинами повільний, тому фармакологічний ефект може проявитися значно пізніше.

При введенні обох БАР графік співвідношення вмісту германію в плазмі крові та серці після одноразового внутрішньоочеревинного введення має петлю гістерезису, що свідчить про повільний обмін між тканинами, тому фармакологічний ефект може проявитися значно пізніше.

Таким чином, заміна германію (МІГУ-1) на оксиетилідендифосфонат германію (МІГУ-2) привів до зміни фармакокінетичних показників, розподілу сполук, швидкості обміну між плазмою крові та тканинами (головний мозок, печінка, серце). Знання цих процесів допоможе прогнозувати час фармакологічного ефекту та/або час появи можливої побічної дії.

### Висновки

Вивчення явища гістерезису дало можливість у головному мозку, печінці та серці ви-

явити особливості й швидкість процесів розподілу БАР МІГУ-1 та МІГУ-2, спрогнозувати час настання фармакологічного ефекту і побічної дії.

Заміна в структурі координаційних сполук германію на оксиетилідендифосфонат германію привела до більш швидкого розподілу БАР у тканинах головного мозку та печінки і більш швидкої появи фармакологічного ефекту.

**Перспективи подальших досліджень.** При вивченні фармакокінетики нових БАР необхідно приділяти увагу процесам гістерезису, що дає можливість у подальшому визначити залежність доза-ефект і раціональне дозування майбутніх лікарських засобів.

**Ключові слова:** фармакокінетика, гістерезис, германій, оксиетилідендифосфонат германію, нікотина кислота.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Костылева М. Н. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. *Фармакоэкономика*. 2014. Т. 7, № 1. С. 26–31.
2. Региональные особенности элементного гомеостаза как показатель экологофизиологических факто-

ров / А. В. Скальный, С. А. Мирошников, С. В. Нотова и др. *Экология человека*. 2014. № 9. С. 14–17.

3. Годован В. В. Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонової кислоти з біолігандами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Одеса, 2008. 32 с.

4. Шемонаева Е. Ф. Фармакокінетика координаційних сполук германію з біолігандами: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Одес. гос. мед. ун-т. Одеса, 2002. 236 с.

5. Видавская А. Г. Фармакокінетика новых биологически активных веществ на основе оксиэтилидендифосфоната германія с никотиновой кислотой, никотиамидом и магнием: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Одес. гос. мед. ун-т. Одеса, 2002. 181 с.

6. Каркищенко Н. Н. Альтернативы биомедицины. Москва: Межкадаемическое издательство ВПК, 2007. 58 с.

7. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, В. Й. Кресюн та ін. *Одеський медичний журнал*. 2000. № 6 (62). С. 7–11.

### REFERENCES

1. Kostyleva M.N. Evaluation of medication safety in clinical practice. *Pharmacoeconomika* 2014; 7 (1): 26-31.
2. Skalny A.V., Miroshnikov S.A., Notova S.V. et al. Regional features of elemental homeostasis as an indicator of environmental and physiological fac-



tors. *Ekologiya cheloveka* 2014; 9: 14-17.

3. Godovan V.V. Pharmacological peculiarities of new germanium salts of diphosphonic acids with bioligands. Abstract of medical doctor thesis, Odessa, 2008. 32 p.

4. Shemonaeva E.F. *Farmakokinetika koordinatsionnykh soedineniy germaniya s bioligandami* [Pharmacokinetics of focal germanium compounds bioligands]. Thesis for Candidate of med-

ical doctor degree 14.03.05. The Odessa State Medical University, 2002. 236 p.

5. Vidavskaya A.G. *Pharmakokinetika novykh biologicheski aktivnykh veshchestv na osnove oksietilendifosfonata germaniya s nikotinovoy kislotoy, nikotinamidom i magniyem* [Pharmacokinetics of new biologically active substances based on germanium oxyethylendiphosphonate with nicotinic acid nicotinamid and magnesium]. Thesis for Candidate of medical doctor degree 14.03.05. The Odessa State Medical University, 2002. 181 p.

6. Karkishchenko N.N. *Alternativy biomeditsiny* [Alternatives to biomedicine]. Mezhakademicheskoe izdatelstvo VPK, Moscow. 2007. 58 p.

7. Vidavska A.G., Shemonaeva K.F., Kresyun V.Y. et al. Extraction-fotometric estimation of volumetric identification of microdoses of Germanium in tissues of experimental animals. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2000; 6 (62): 7-11.

Надійшла до редакції 13.09.2019

Рецензент д-р мед. наук,

проф. П. Б. Антоненко,

дата рецензії 18.09.2019

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

