

УДК 615.217.34: 547.419.5: 577.164.15

## ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ КООРДИНАЦІЙНИХ СПЛУК ГЕРМАНІЮ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ СУДОМ

В.И. Креслон, Г.Б. Антощенко  
Одеський державний медичний університет, м. Одеса

Незважаючи на високу ефективність фармакотерапії епілепсії, дане захворювання є досить поширеним від 1,5 (Японія) до 15-30 (Південна Америка) на 1000 населення, а захворюваність складає від 17,3 до 100 на 100000 населення [3]. Крім того, сьогодні існує категорія хворих на епілепсію, які є резистентними до фармакотерапії. Крім того, навіть за ефективної фармакотерапії тривале вживання препаратів пов'язане з розвитком побічних ефектів [7]. Все це обумовлює важливість створення нових протисудомних засобів.

Серед шляхів створення нових препаратів, у тому числі і психотропних, чільне місце посідає створення лікарських засобів на основі координації метал-іону з біологічно активними лігандами. За таких умов сукупність біоефектів вихідних компонентів у складі координаційних сполук веде до зменшення токсичності та збільшення біологічної активності метал-іону, відносно його неорганічної солі [6]. У даній роботі як метал було вибрано германій. У публікаціях останніх років повідомляється про синтез цілої низки похідних германію, які мають різноманітні біологічні властивості, у тому числі і нейротропну активність [2]. При цьому в останні десятиліття зусилля хіміків і фармакологів націлені на пошук фізіологічно активних речовин серед метаболітів. На відміну від ксенобіотиків, препарати метаболітної фармакології нетоксичні, легко проникають крізь біологічні бар'єри [5]. Таким чином, дана робота була присвячена вивченню нейротропних ефектів нової координаційної сполуки германію з ніотиною кислотою (МИГУ-1), нікотинамідом (МИГУ-2) і янтарною кислотою (МИГУ-3).

**Метою** роботи було дослідження активності нових координаційних сполук германію з біолігандами – ніотиною та янтарною кислотами, нікотинамідом за умов експериментальних судом.

**Матеріал і методи дослідження.** Експерименти були проведені на щурах-самцях лінії Вістар і білих мишах лінії BALB/C 57. Досліджували вплив БАР на тривалість і тяжкість судом, викликаних електрошоком у мишей [1]. Активність МИГУ-1,-2,-3 за умов блокування ГАМК-ергічних рецепторів вивчали за допомогою пікротоксину на щурах [4]. Конвульсант вводили в/оч у дозі 4 мг/кг. Реєстрували латентний період і тяжкість перебігу судом. Причому нові БАР вводили як самостійно, так і на фоні стандартного антиконвульсанту вальпроату натрію.

Нові сполуки синтезовані в Одеському державному університеті ім. І.І.Мечникова на кафедрі загальної хімії та полімерів під керівництвом проф. І.Й.Сейфуліної. МИГУ-1,-2,-3 вводили за 30 хвилин до тестувань внутрішньочеревно у широкому діапазоні доз відповідно: 1/10 ЛД<sub>50</sub> (147, 210, 290 мг/кг маси тіла), 1/20 ЛД<sub>50</sub> (74, 105, 145 мг/кг), 1/40 ЛД<sub>50</sub> (37, 53, 72 мг/кг), 1/80 ЛД<sub>50</sub> (18, 26, 36 мг/кг), 1/135 ЛД<sub>50</sub> (11, 16, 21 мг/кг). Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в аналогічному об'ємі. Результати обробляли на комп'ютері IBM 486 з використанням пакету програм "Primer Biostatistics" (США, 1994).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Введення МИГУ-1 в широкому діапазоні доз - 37, 74, 148 мг/кг не впливало ані на тривалість судом, ані на число мишей з тонічними судомами (табл. 1). Теж саме спостерігали при введенні МИГУ-2 в дозі 53 мг/кг. Збільшення дози МИГУ-2 до 105 мг/кг знижувало тривалість судом на 22,9% ( $P < 0,05$ ). В дозі 210 мг/кг МИГУ-2 знижував тривалість судом на 26,8% ( $P < 0,05$ ) і вірогідно зменшував число мишей з тонічними судомами на 42,9%,  $P_{\text{тмф}} < 0,025$ .

Введення МИГУ-3 в дозі 72 мг/кг знижувало тривалість судом на 28,7%,  $P < 0,01$  (табл. 1). В дозі 145 мг/кг МИГУ-3 зменшував число мишей з тонічними судомами на 60% ( $P_{\text{тмф}} < 0,025$ ) і скорочував тривалість судом на 50,3% ( $P < 0,001$ ). Збільшення дози МИГУ-3 до 290 мг/кг викликало скорочення тривалості судом на 65,6% ( $P < 0,001$ ), зниження числа мишей з тонічними судомами на 83,3%,  $P_{\text{тмф}} < 0,025$ .

Таблиця 1

**Вплив нових БАР на судомний синдром, спричинений максимальним електрошоком**

| БАР (мг/кг)     | Загальне число мишей | Число мишей з тонічними судом | Тривалість судом (сек.) |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <b>Контроль</b> | 10                   | 10                            | 15,7 ± 0,8              |
| МІГУ-1          | 37                   | 11                            | 14,1 ± 1,1              |
|                 | 74                   | 10                            | 14,7 ± 1,6              |
|                 | 148                  | 10                            | 16,2 ± 1,3              |
| МІГУ-2          | 53                   | 8                             | 13,9 ± 1,4              |
|                 | 105                  | 7                             | 12,1 ± 1,4 *            |
|                 | 210                  | 8 #                           | 11,5 ± 1,2 *            |
| МІГУ-3          | 72                   | 11                            | 11,2 ± 1,0 **           |
|                 | 145                  | 4 #                           | 7,8 ± 1,5 ***           |
|                 | 290                  | 3 #                           | 5,4 ± 0,8 ***           |

Примітка: 1.\* - P < 0,05; 2.\*\* - P < 0,01; 3.\*\*\* - P < 0,001 (критерій вірогідності ANOVA); 4. # - P<sub>тмф</sub> < 0,025, критерій вірогідності - точний метод

В умовах фармакологічного блокування ГАМК-ергічних рецепторів нові БАР виявляли різну активність. Так, введення МІГУ-1 в дозах 11, 37 мг/кг на моделі пікротоксिनних судом не впливало на латентний період перших судом (P>0,05) (табл. 2, рис. 1). Введення МІГУ-1 в дозі 74 мг/кг спричиняло збільшення латентного періоду перших судом на 26,1% (P<0,05). МІГУ-2 в дозах 16, 53 мг/кг не впливав на латентний період появи перших і тоніко-клонічних судом (табл. 2, рис. 1). Збільшення дози МІГУ-2 до 105 мг/кг призводило до зростання латентного періоду перших судом на 27,8% (P<0,05).

Таблиця 2

**Вплив МІГУ-1,-2,-3 на пікротоксин-викликаний судомний синдром у щурів**

| БАР (мг/кг)  | Число тварин | Латентний період (хв.) |                        | Тяжкість судом (бали) |
|--------------|--------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
|              |              | перши судом            | тоніко-клонічних судом |                       |
| Контроль     | 10           | 11,5 ± 0,8             | 15,7 ± 1,3             | 4,0                   |
| МІГУ-1 (11)  | 10           | 10,8 ± 0,9             | 14,7 ± 1,5             | 4,0                   |
| МІГУ-1 (37)  | 10           | 11,7 ± 1,0             | 16,2 ± 1,7             | 4,0                   |
| МІГУ-1 (74)  | 10           | 14,5 ± 0,7 *           | 15,6 ± 1,5             | 3,9 ± 0,2             |
| МІГУ-2 (16)  | 9            | 12,5 ± 1,2             | 14,5 ± 2,1             | 4,0                   |
| МІГУ-2 (53)  | 10           | 13,7 ± 1,7             | 15,2 ± 1,6             | 3,8 ± 0,3             |
| МІГУ-2 (105) | 10           | 14,7 ± 1,2 *           | 18,8 ± 2,5             | 3,6 ± 0,3             |
| МІГУ-3 (21)  | 11           | 13,8 ± 1,2             | 14,7 ± 1,3             | 3,6 ± 0,4             |
| МІГУ-3 (72)  | 11           | 16,8 ± 1,2**           | 17,7 ± 2,3             | 3,7 ± 0,4             |
| МІГУ-3 (145) | 12           | 17,5 ± 1,8**           | 19,6 ± 2,2 *           | 3,5 ± 0,4             |

Примітка: \* - P < 0,05; \*\* - P < 0,01; \*\*\* - P < 0,001 (критерій вірогідності ANOVA).

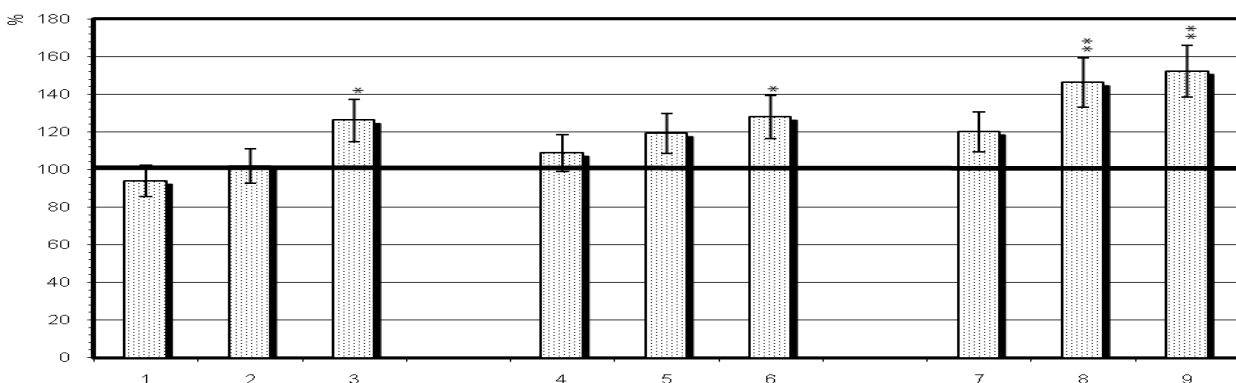


Рис. 1. Вплив введення МІГУ-1, МІГУ-2 і МІГУ-3 на латентний період перших судом, викликаних введенням пікротоксину (4 мг/кг в/оч)

Позначення:

за віссю абсцис - дози БАР (мг/кг):

- 1 - МІГУ-1 (11);
- 2 - МІГУ-1 (37);
- 3 - МІГУ-1 (74);
- 4 - МІГУ-2 (16);
- 5 - МІГУ-2 (53);
- 6 - МІГУ-2 (105);
- 7 - МІГУ-3 (21);
- 8 - МІГУ-3 (72);
- 9 - МІГУ-3 (145).

за віссю ординат - латентний період перших судом, викликаних введенням пікротоксину у порівнянні з даним показником в контрольній групі, прийнятих за 100%.

Примітка: \* - P<0,05; \*\* - P<0,01 (критерій вірогідності ANOVA).

Введення МІГУ-3 в дозі 21 мг/кг не впливало на латентний період судом і на тяжкість судом (табл. 2, рис. 1). Ін'єкція МІГУ-3 в дозі 72 мг/кг збільшила латентний період перших судом на 46,1% ( $P < 0,01$ ). В дозі 145 мг/кг МІГУ-3 викликав зростання латентного періоду перших судом на 52,2% ( $P < 0,01$ ), тоніко-клонічних судом – на 24,8% ( $P < 0,05$ ). МІГУ-1,2,3 в жодній з досліджених доз не впливали на тяжкість судом.

Згідно попередніх досліджень, було виявлено, що вальпроат натрію в дозі 100 мг/кг не впливав на перебіг пікротоксин-викликаних судом; в дозі 200 мг/кг - збільшував латентний період перших судом на 16,7% і латентний період тоніко-клонічних судом на 20,6% ( $P < 0,05$ ), однак не впливав на тяжкість судом (табл. 3). Введення вальпроату натрію в дозі 300 мг/кг збільшувало латентний період перших судом на 59,2%, тоніко-клонічних судом на 64,7%, а також знижувало тяжкість судом в 2 рази ( $P < 0,05$ ).

Згідно вище наведених результатів МІГУ-1,-2 в дозе 1/20, а МІГУ-3 в дозі 1/40  $LD_{50}$  збільшували латентний період гострих пікротоксिनних судом (табл. 2, рис. 1). Для комбінування з вальпроатом натрію було обрано підпорогові дози нових БАР, які склали: для МІГУ-1 - 37 мг/кг, для МІГУ-2 - 53 мг/кг і для МІГУ-3 - 36 мг/кг. Вальпроат натрію застосовували в дозі, яка подовжувала латентний період судом, але не впливала на тяжкість судом – 200 мг/кг. Сумісне введення вальпроату натрію і МІГУ-1 збільшувало латентний період перших судом на 16,7%, тоніко-клонічних судорог - на 29,4% ( $P < 0,05$ ), однак не впливало на тяжкість судом відносно тварин, які перед введенням конвульсанту вводили фізіологічний розчин (табл. 3).

Таблиця 3

**Однчасне застосування нових БАР з вальпроатом натрію на моделі гстрих пікротоксिनних судом**

| БАР (мг/кг)   |                    | Число тварин | Латентний період (хв.)           |                                  | Тяжкість судом (бали)         |
|---|--------------------|--------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|   |                    |              | перших судом                     | тоніко-клонічних судом           |                               |
| Контроль  |                    | 10           | 12,00 ± 1,41                     | 17,00 ± 1,00                     | 4                             |
| Вальпроат натрію  | 100 P <sub>1</sub> | 9            | 12,50 ± 1,29<br>> 0,05           | 18,00 ± 2,00<br>> 0,05           | 4,0<br>> 0,05                 |
|   | 200 P <sub>1</sub> | 10           | 14,00 ± 0,82<br>< 0,05           | 20,50 ± 2,32<br>< 0,05           | 4,0<br>> 0,05                 |
|   | 300 P <sub>1</sub> | 10           | 19,10 ± 1,80<br>< 0,01           | 28,00 ± 1,41<br>< 0,01           | 2,0 ± 0,46<br>< 0,01          |
| Вальпроат (200) + МІГУ-1 (37) P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> |                    | 10           | 14,00 ± 1,55<br>< 0,05<br>> 0,05 | 22,00 ± 3,22<br>< 0,05<br>> 0,05 | 4,0<br>> 0,05<br>> 0,05       |
| Вальпроат (200) + МІГУ-2 (53) P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> |                    | 9            | 15,33 ± 2,35<br>< 0,05<br>> 0,05 | 24,75 ± 3,22<br>< 0,05<br>> 0,05 | 3,8 ± 0,7<br>> 0,05<br>> 0,05 |
| Вальпроат (200) + МІГУ-3 (36) P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> |                    | 10           | 19,80 ± 2,70<br>< 0,01<br>< 0,05 | 27,00 ± 1,41<br>< 0,01<br>< 0,05 | 2,4 ± 0,6<br>< 0,05<br>< 0,05 |

Примітка: 1. P<sub>1</sub> - у порівнянні з щурами, яким вводили фізіологічний розчин і пікротоксин; 2. P<sub>2</sub> - у порівнянні з щурами, яким вводили вальпроат натрію (200 мг/кг) і пікротоксин.

За умов сумісного введення вальпроату натрію і МІГУ-2 відзначалось збільшення латентного періоду перших судом на 27,8% і тоніко-клонічних судом на 45,6% ( $P < 0,05$ ), водночас тяжкість судом вірогідно не змінювалась порівняно з контрольними тваринами (табл. 3). Сумісне введення вальпроату натрію і МІГУ-1 або МІГУ-2 вірогідно не впливало на латентний період і тяжкість судом відносно тварин, яким вводили тільки вальпроат натрію.

Сумісне введення вальпроату натрію і МІГУ-3 в субефективних дозах збільшувало латентний період перших судом на 65,0% ( $P < 0,01$ ), тоніко-клонічних судом на 58,8% ( $P < 0,01$ ), а також відзначалось зниження тяжкості судом на 40% ( $P < 0,05$ ) відносно контрольних

тварин. Різниця була також вірогідною відносно тварин, які отримували тільки вальпроат натрію в дозі 200 мг/кг (табл. 3).

Отже, введення МІГУ-1 у широкому діапазоні доз не виявило захисної дії в умовах електросудомного шоку. Сполуки МІГУ-2 і 3, починаючи відповідно з 105 мг/кг та 72 мг/кг, скорочували тривалість судом, а у дозах 210 мг/кг та 145 мг/кг відповідно попереджували розвиток тонічних судом, викликаних електрошоком. За ефективністю в умовах електросудомного шоку сполука МІГУ-3 майже в 2 рази перевищувала МІГУ-2.

За умов гострих пікротоксिनних судом МІГУ-1 і 2 збільшували латентний період корчей у дозах 74 мг/кг і 105 мг/кг відповідно, а МІГУ-3 – 72, 145 мг/кг. В той же час самостійне застосування нових БАР в умовах фармакологічного блокування ГАМК-ергічних рецепторів не змінювало тяжкість судом. З трьох нових БАР лише МІГУ-3 у субефективній дозі 36 мг/кг потенціював дію вальпроату натрію, що виявлялось у збільшенні латентного періоду і зменшенні тяжкості судом, викликаних пікротоксином. Згідно з даними літератури, протисудомна дія вальпроату натрію пов'язана з гальмуванням деградації ГАМК (1990). Вищенаведені факти дозволяють зробити висновок, що нові БАР виявляють непряму (опосередковану) ГАМК-міметичну активність. Вказати точку дії ГАМК-міметичної активності МІГУ-1,-2,-3 в межах даної роботи неможливо.

### Висновки

1. Виявлено, що координаційні сполуки германію у великих дозах виявляють помірний антагонізм з пікротоксином. МІГУ-2,-3 виявляють протисудомну дію на моделі електросудомного шоку, причому МІГУ-3 значно перевищує МІГУ-2 за протисудомним ефектом.
2. Зареєстрована ефективність нових координаційних сполук германію, на тлі стандартного антиконвульсанту вальпроату натрію, причому МІГУ-3 потенціює протисудомну дію вальпроату натрію в умовах гострих пікротоксінних судом.
3. Протисудомна активність сполук, що вивчались, реалізується, ймовірно, за рахунок їх непрямої ГАМК-міметичної активності.
4. Нові сполуки германію мають певну проти судомну активність, що відкриває перспективу їх застосування в комплексній терапії епілепсії.

### Література

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. // [пер. с англ.] – М. : Высшая школа, 1991. – 398 с.
2. Годован В. В. Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.05 „Фармакологія” / В. В. Новосад. — Одеса, 2008. — 32 с.
3. Epilepsy surveillance among adults-19 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005 / R. Kobau, H. Zahran, D. J. Thurman, M. M. Zack, I [et al.] // MMWR Surveill. Summ. – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 1-20.
4. Godlevsky L. S. Causes and consequences of pathogenic processes in evolution: implications from experimental epilepsy in animals / L. S. Godlevsky, G. van Luijtelaa, A. A. Shandra, A. M. Coenen // Med. Hypotheses. – 2002. – Vol. 58, N 3. – P. 237-243.
5. Guyton J. R. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety / J. R. Guyton // Curr. Opin. Lipidol. – 2007. – Vol. 18, N 4. – P. 415-420.
6. Oral single- and repeated-dose toxicity studies on Geranti Bio-Ge yeast, organic germanium fortified yeasts, in rats / J. S. Lee, J. I. Park, S. H. Kim, S. H. Park, [et al.] // J. Toxicol. Sci. – 2004. – Vol. 29, N 5. – P. 541-553.
7. Shih J. J. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal / J. J. Shih, J. G. Ochoa // Neurologist. – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 122-131.

### Реферати

#### ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ СУДОМ Кресюн В.Й., Антоненко П.Б.

Дане дослідження присвячене вивченню протисудомної активності вперше синтезованого класу біологічно активних речовин (БАР) -

#### STUDY OF ACTIVITY OF GERMANIUM COORDINATED COMPOUNDS AT EXPERIMENTAL SEIZERS Kresyun V.I., Antonenko P.B.

The present work is based on the study of anticonvulsant activity of a newly synthesized class of biologically active substances (BAS) – co-

координованих сполук германію з біологідами такими, як нікотина і бурштинова кислоти (відповідно МІГУ-1 і 3), і нікотинамідом (МІГУ-2). Було встановлено, що вказані БАР у великих дозах виявляють помірний антагонізм з пікротоксином. МІГУ-2,3 виявляли проти судомну активність за умов електросудомного шоку, причому МІГУ-3 значно перевищував за проти судомною активністю МІГУ-2. Також було показано ефективність нових БАР в поєднанні зі стандартним антиконвульсантом вальпроатом натрію, причому МІГУ-3 потенціював дію вальпроату за умов гострих пікротоксичних судом. Протисудомна активність нових сполук ймовірно реалізувалась за рахунок непрямой ГАМК-міметичної дії. Нові сполуки германію мають певну проти судомну активність, що відкриває перспективу їх застосування в комплексній терапії епілепсії.

**Ключові слова:** германій, нікотинава кислота, бурштинова кислота, протисудомна дія.

ordinating compounds of germanium and bioligands, such as nicotinic and amber acids (correspondently MIGU-1 and 3) as well as nicotinamid (MIGU-2). It was revealed that the BAS in high doses showed moderate antagonism with picrotoxin. MIGU-2,-3 have proved anticonvulsant activity at electroconvulsive shock, while MIGU-3 significantly exceeded MIGU-2 on anticonvulsant effect. It was proved the effectiveness of the BAS in combination with standard anticonvulsant valproate sodium, while MIGU-3 potentiated valproate action in picrotoxin-induced acute seizures. Anticonvulsant action of new substances are realized perhaps by means of indirect GABA-agonist activity. The new germanium compounds have certain anticonvulsant activity that open's perspective the purpose investigation for complex therapy of epilepsy.

**Key words:** germanium, nicotinic acid, amber acid, anticonvulsant action.

УДК : 616.342-002.44+616.233-002-036.12]-053.84:612.015.11

## МЕСТО ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

К.Б. Новохатня

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

*Работа является фрагментом НИР кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии ХМАПО “Центральные механизмы реализации ulcerогенных факторов и их патогенетическая коррекция у студентов дуоденальной язвой”. Номер государственной регистрации 0105U002866.*

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) – одно из наиболее частых заболеваний внутренних органов [7]. Сообщения последних лет свидетельствуют о расширении возрастных рамок ЯБДК в сторону молодого возраста [9]. Одновременно с этим у лиц молодого возраста существенно возрос процент сопутствующей патологии, и частности сочетания дуоденальной язвы с хроническим бронхитом (ХБ) [2]. Сочетание этих двух заболеваний отражается на течении, клинической картине заболевания, определяет особенности терапевтических мероприятий [3].

В возникновении как ЯБДК, так и ХБ существенное значение имеет дисбаланс между факторами агрессии и защиты. В развитии воспалительного процесса и его хронизации видная роль отводится окислительному стрессу [8].

Однако, механизмы формирования окислительного стресса остаются не до конца изученными в развитии дуоденальной язвы в сочетании с ХБ у лиц молодого возраста [1, 4, 5, 6]. Одновременно с этим, в последние годы в патогенезе, как язвенной болезни, так и ХБ видное место отводится оксиду азота.

**Целью** работы было изучение роли оксида азота в формировании окислительного стресса при дуоденальной язве с сопутствующим ХБ у лиц молодого возраста.

**Материал и методы исследования.** В условиях стационара Харьковской областной студенческой больницы обследованы 48 больных ЯБДК (36 мужчин и 12 женщин). Пациенты были разделены на I, основную группу (23 человека, 17 мужчин и 6 женщин) с сопутствующим ХБ и II, группу сравнения (25 человек, 19 мужчин и 6 женщин) – без сопутствующей патологии. Диагноз ЯБ и ХБ выставлен согласно МКБ-10. Возраст обследованных лиц колебался от 18 до 30 лет (23,0±3,5 года). Контрольную группу составляли 15 практически здоровых лиц. Все группы обследованных сопоставимы по полу и возрасту.