УДК 661.718.6:612.23:616-092.9

ЛУК'ЯНЧУК В.Д., ПОСТЕРНАК Г.І., КРАВЕЦЬ Д.С., ШЕБАЛДОВА К.О.
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НОВОГО АНТИГІПОКСАНТУ ВІТАГЕРМ-3 ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ З ПРОГРЕСУЮЧОЮ ГІПЕРКАПНІЄЮ НА ЕТАПІ РОЗПОДІЛУ В ОРГАНИ

Резюме. *У статті проведено фармакокінетичний аналіз протекторної дії нового антигіпоксанту Вітагерм-3 за умов гострої гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією на етапі розподілу в органи.*
Установлено, що Вітагерм-3 за величинами констант швидкості прямого масопереносу, а також площ під фармакокінетичними кривими в найбільшому обсязі реєструється саме в головному мозку та серці, що відповідає вимогам до сучасних антигіпоксантів. Установлені особливості фармакокінетики Вітагерму-3 є безумовним підґрунтям, що забезпечує реалізацію низки фармакодинамічних ефектів Вітагерму-3 як антигіпоксанту.
Ключові слова: *гіпоксія, фармакокінетика, антигіпоксант, Вітагерм-3.*

Гіпоксична гіпоксія з гіперкапнією є однією з досить поширених форм гострого гіпоксичного синдрому, що формується у замкнутому гермооб'ємі і тому ще має назву гіпоксія замкнутого простору (ГЗП), яка, на жаль, нерідко зустрічається у глибоких вугільних шахтах, де при аваріях та катастрофах шахтарі опиняються в ізольованому просторі без подачі кисню. Такий стан постраждалих у випадку ненадання невідкладної допомоги шляхом застосування антигіпоксанту закінчується летально.

У даний час арсенал лікарських засобів, здатних ефективно протистояти ГЗП, украй малий, а існуючі засоби не повністю відповідають сучасним вимогам через наявність у них низької ефективності та/або небажаних побічних реакцій [1]. Тому пошук та розробка високоефективних та безпечних антигіпоксантів, які б суттєво підвищували резистентність організму при ГЗП, є актуальною задачею фармакології невідкладних станів [2, 3].

Раніше нами у скринінгових токсико- та фармакометричних дослідженнях показано [4–6], що на моделі ГЗП найбільш активною та безпечною сполукою є діетилентриамінпентаацетатогідроксогерманат (IV) (Вітагерм-3).

З огляду на те, що одним із ключових завдань доклінічних досліджень будь-якого потенційного лікарського засобу є визначення його фармакокінетичного профілю, **метою** роботи було дослідження в порівняльному аспекті фармакокінетики Вітагерму-3 на етапі його розподілу в організмі в нормі та на моделі ГЗП.

Матеріали та методи досліджень

Досліди виконані на 96 білих безпородних щурах на експериментальній моделі гострого патологічного процесу, що розвивається на тлі ГЗП, яку моделювали шляхом розміщення щурів на 30 хвилин в ізольованому гермооб'ємі (10 дм^3). Останній перевертали догори дном та поміщали в ємність із водою, щоб запобігти потраплянню в них повітря. Вітагерм-3 вводили в раніше розробленому нами дозовому режимі [6].

Концентрацію Вітагерму-3 в біосубстратах визначали за класичною методикою [7] в динаміці — через 1, 3, 6, 12, 24 год від моменту його введення в організм. Фармакокінетичні показники обчислювали в рамках однокамерної моделі зі всмоктуванням за допомогою спеціально розробленої нами комп'ютерної програми відповідно до методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [8]. Вірогідність різниць середніх значень оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Отримані в експерименті дані та розраховані на їх основі фармакокінетичні параметри, що характеризують процес розподілу Вітагерму-3, наведені в табл. 1, із якої видно, що t_{max} Вітагерму-3 в головному мозку тварин у період реоксигенації на 29,82 % менший порівняно з нормою ($P < 0,05$). Цей факт можна

© Лук'янчук В.Д., Постернак Г.І., , Кравець Д.С., Шебалдова К.О., 2014
© «Медицина невідкладних станів», 2014
© Заславський О.Ю., 2014

пояснити тим, що нейрони головного мозку є найбільш чутливими клітинами до дефіциту кисню. Зазнають суттєвих структурно-функціональних змін клітини перш за все у проникності їх мембран для малих молекул, до яких відноситься Вітагерм-3. Тригерним механізмом мембранодеструкції нейроцитів головного мозку, з нашої точки зору, є гіпоксична активація вільнорадикальних реакцій із подальшим накопиченням продуктів ліпідопереокиснення, що призводить до порушення ліпід-білкових взаємовідносин у мембранах, а це в кінцевому підсумку сприяє зменшенню величини t_{max} та збільшенню C_{max} Вітагерму-3 в головному мозку. Це підтверджують й такі показники, як константи швидкості прямого та зворотного масопереносу.

Аналіз величини AUC Вітагерму-3 показує, що на тлі ГЗП даний показник на 5,70 % більше, ніж у нормі ($P < 0,05$).

Таким чином, порівняльний аналіз наведених фармакокінетичних параметрів, переконливо свідчить, що Вітагерм-3 має певну тропність до головного мозку, що, мабуть, і зумовлює його протигіпоксичні властивості.

Результати визначення характеру розподілу Вітагерму-3 в серці у досліджуваних умовах експерименту, які наведені в табл. 1, свідчать, що за всіма параметрами (t_{max}, C_{max}, K_{ij}, K_{ji}, AUC) зареєстрована відсутність вірогідної різниці ($P > 0,05$) між групами нормальних тварин та тих, які піддавалися дії ГЗП. На підставі цих даних можна зробити припущення, що мембрани кардіоміоцитів є більш стійкими відносно впливу гіпоксії порівняно з мембранами нейроцитів головного мозку, причиною чого є наявність більш потужної антиоксидантної системи в серцевому м'язі, ніж у тканині головного мозку. Окрім цього, важливу роль, на нашу думку, у серцевому м'язі відіграє система енергозабезпечення, що відрізняється також більшою потужністю порівняно з головним мозком, оскільки в серці, як відомо, поряд із системою аденілових нуклеотидів в енергосинтезуючих процесах активну участь бере креатинфосфат.

Результати фармакокінетичного дослідження розподілу Вітагерму-3 у легенях показали (табл. 1), що, як і у випадку його розподілу у серці, він має приблизно однаковий характер у групі нормальних та гіпоксичних щурів. Практично всі параметри (t_{max}, C_{max}, K_{ij}, K_{ji}, AUC), що вивчаються, не мають вірогідної різниці ($P > 0,05$) в обох порівнюваних групах за винятком константи швидкості зворотного масопереносу, величина якої у групі гіпоксичних тварин вірогідно ($P < 0,05$) більше порівняно з нормою. Пояснення цього факту, з нашої точки зору, лежить у площині різних функціональних змін дихальної системи на етапі реоксигенації після перенесеної гіпоксичної гіпоксії саме на фоні гіперкапнії. Остання, як відомо, є стимулюючим фактором гіпервентиляції, а це, мабуть, і є причиною того, що швидкість переносу Вітагерму-3 з пневмоцитів до системного кровообігу збільшується. При цьому не можна скидати з рахунку і таку обставину, як посилення мікроциркуляції в легенях у ранньому постгіпоксичному періоді, що в кінцевому підсумку також може сприяти збільшенню зворотного масопереносу.

Порівняльний аналіз фармакокінетичних параметрів, що характеризують процес розподілу Вітагерму-3 у печінці свідчить (табл. 1), що гіпоксія не змінює характер розподілу Вітагерму-3 у цей орган, який є доволі інертним щодо змін фармакокінетики Вітагерму-3 на тлі ГЗП.

Особливу увагу було приділено дослідженню розподілу Вітагерму-3 у нирки. Установлено, що тільки за величиною K_{ji} відсутня різниця між групами нормальних і гіпоксичних щурів. Так, K_{ji} при ГЗП вірогідно ($P < 0,05$) більша (на 38,24 %), ніж у нормі. Пояснити це можна з позицій провідної ролі нирок у регуляції кислотно-лужної рівноваги в організмі, що має особливе значення за умов гострої форми гіпоксичного синдрому, який моделюється. Як нам видається, при ГЗП нирки підсилюють секрецію протонів водню, а отже, й водорозчинних молекул Вітагерм-3 з водою, що в кінцевому підсумку позначається на швидкості зниження вмісту цього препарату в тканині нирок. Окрім цього, можуть бути реалізовані й такі захисно-адаптаційні

Таблиця 1. Фармакокінетична характеристика розподілу Вітагерму-3 в органи щурів при його внутрішньоочеревинному введенні в дозі 48,7 мг/кг

Орган	Фармакокінетичний параметр									
	Час досягнення максимальної концентрації (t_{max}, год)		Максимальна концентрація (C_{max}, мкг/мл)		Константа швидкості прямого масопереносу (K_{1i}, $ч^{-1}$)		Константа швидкості зворотного масопереносу (K_{i1}, $ч^{-1}$)		Площа під фармакокінетичною кривою (AUC, мг · год · $мл^{-1}$)	
	Норма	ГЗП	Норма	ГЗП	Норма	ГЗП	Норма	ГЗП	Норма	ГЗП
Головний мозок	4,56 ± 0,44	3,20 ± 0,25*	6,12 ± 0,51	7,83 ± 0,52*	0,49 ± 0,03	0,67 ± 0,04*	0,37 ± 0,02	0,22 ± 0,01*	37,23 ± 3,69	49,92 ± 3,87*
Серце	3,23 ± 0,31	3,57 ± 0,29	7,43 ± 0,68	7,24 ± 0,64	0,52 ± 0,04	0,50 ± 0,04	0,49 ± 0,03	0,45 ± 0,03	42,14 ± 3,96	41,37 ± 4,18
Легені	3,12 ± 0,21	3,52 ± 0,20	3,71 ± 0,31	3,52 ± 0,33	0,35 ± 0,03	0,34 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,46 ± 0,03*	37,22 ± 2,54	38,06 ± 2,77
Печінка	3,15 ± 0,27	3,64 ± 0,55	4,33 ± 0,37	3,97 ± 0,41	0,32 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,29 ± 0,02	0,25 ± 0,02	24,27 ± 1,36	24,01 ± 1,41
Нирки	3,17 ± 0,21	3,27 ± 0,22	3,54 ± 0,21	4,12 ± 0,37	0,21 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,47 ± 0,02*	24,12 ± 1,12	25,32 ± 1,23

Примітка: * — P < 0,05 порівняно з нормою.

механізми, як підсилення мікроциркуляції у нирках та реакція на гіпоксію, про що вже йшлося при обговоренні характеру розподілу Вітагерм-3 у легенях.

Отримані в експерименті результати слугували основою для складання рядів за всіма досліджуваними органами тварин обох порівнюваних груп за окремими фармакокінетичними показниками, що вивчаються. На наш погляд, така ілюстрація отриманих даних дозволяє не тільки їх узагальнити, але й дати доволі коректну порівняльну оцінку щодо розподілу Вітагерму-3 в органи.

Результати з визначення t_{max} досягнення максимальної концентрації у всіх органах, що вивчаються, можуть бути наведені у вигляді таких убуваючих рядів: головний мозок > серце > нирки > печінка > легені в нормі, а при гіпоксії: печінка > серце > легені > нирки > головний мозок.

Ранжування величини C_{max} (табл. 1) дозволяє отримати такі ряди. В нормі: серце > головний мозок > печінка > легені > нирки, а при ГЗП: головний мозок > серце > нирки > печінка > легені.

За величиною Кji Вітагерму-3 убуваючі ряди мають такий вигляд у нормі: серце > головний мозок > легені > печінка > нирки, а при ГЗП: головний мозок > серце > легені > печінка > нирки.

Що стосується порівняльного аналізу Кji у всі органи, що досліджувались, то нами отримані такі убуваючі ряди: серце > головний мозок > нирки > легені > печінка в нормі, а при ГЗП: нирки > легені > серце > печінка >головний мозок.

На завершення дуже важливо навести убуваючі ряди щодо розподілу Вітагерму-3 по органах за таким ключовим параметром, як AUC. Норма: серце > головний мозок > легені > печінка > нирки. У той же час при ГЗП: головний мозок > серце > легені > нирки > печінка.

Таким чином, отримані дані дозволяють дійти висновку, що Вітагерм-3 за величинами констант швидкості прямого масопереносу, а також площ під фармакокінетичними кривими в найбільшому обсязі реєструється саме в головному мозку та серці, що відповідає вимогам до сучасних антигіпоксантів. Установлені особливості фармакокінетики Вітагерм-3 є безумовним підґрунтям, що забезпечує реалізацію низки фармакодинамічних ефектів Вітагерму-3 як антигіпоксанту.

Список літератури

1. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // Клиническая фармакология. Избранные лекции. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. — 602 с.

2. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 384 с.

3. Эффект пептидов животного происхождения, оцениваемый по чувствительности к гипоксии, некоторым этиологическим характеристикам и показателям крови крыс / Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семенов [и др.] // Биомедицина. — 2013. — № 1. — С. 6-15.

4. Порівняльні скринінгові дослідження в ряду координаційних сполук германію на моделі гіпоксії замкнутого простору / В.Д. Лук'янчук, І.Й. Сейфулліна, К.О. Шебалдова [та ін.] // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. — 2013. — № 1. — С. 81-84.

5. Шебалдова К.О. Токсикометричний профіль нового антигіпоксанта Вітагерм-3 / К.О. Шебалдова, О.Е. Марцинко, О.Г. Песарогло // Науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 18 червня 2013 р.: Тези. — м. Тернопіль, 2013. — С. 184.

6. Лукьянчук В.Д. Фармакометрические исследования нового антигипоксанта ВИТАГЕРМ-3 по разработке режима дозирования / В.Д. Лукьянчук, Е.А. Шебалдова, Д.С. Кравец // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2013. — № 4. — С. 66-69.

7. Назаренко В.А. Аналитическая химия германия. — М.: Наука, 1973. — 240 с.

8. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) // Н.Я. Головенко, В.Д. Лукьянчук, О.В. Жук, В.Г. Зиньковский, Д.С. Кравец, М.С. Жук. — К.: Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. — 70 с.

Отримано 10.12.13

Лукьянчук В.Д., Постернак Г.И., , Кравец Д.С., Шебалдова Е.А.
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АНТИГИПОКСАНТА ВИТАГЕРМ-3 В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ГИПЕРКАПНИЕЙ НА ЭТАПЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ОРГАНЫ

Резюме. В статье проведен фармакокинетический анализ протекторного действия нового антигипоксанта Витагерм-3 в условиях острой гипоксии с прогрессирующей гиперкапнией на этапе распределения в органы.

Установлено, что Витагерм-3 по величинам констант скорости прямого массопереноса, а также площадей под фармакокинетическими кривыми в наибольшем объеме регистрируется именно в головном мозге и сердце, что соответствует требованиям к современным антигипоксантам. Установленные особенности фармакокинетики Витагерма-3 являются безусловным основанием, обеспечивающим реализацию ряда фармакодинамических эффектов Витагерма-3 как антигипоксанта.

Ключевые слова: гипоксия, фармакокинетика, антигипоксант, Витагерм-3.

Lukyanchuk V.D., Posternak G.I., Kravets D.S., Shebaldova K.O.
State Institution «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF PROTECTIVE EFFECT OF NEW ANTIHYPOXANT VITAGERM-3 IN ACUTE HYPOXIA WITH PROGRESSIVE HYPERCAPNIA ON THE STAGE OF DISTRIBUTION IN ORGANS

Summary. The article provides the pharmacokinetic analysis of protective effect of new antihypoxant Vitagerm-3 in acute hypoxia with progressive hypercapnia on the stage of distribution in organs.

It is found that concentration of Vitagerm-3 by the values of the rate constants of direct mass transfer, as well as area under pharmacokinetic curves is highest in the brain and heart that meets the requirements to modern antihypoxants. Determined features of Vitagerm-3 pharmacokinetics are unconditional basis, ensuring the implementation of a number of pharmacodynamic effects of Vitagerm-3 as antihypoxant.

Key words: hypoxia, pharmacokinetics, antihypoxant, Vitagerm-3.