

Математично-фармакологічний аналіз режиму дозування нового антигіпоксанта ОК-5

А.О.Шутка, Д.С.Кравець, В.Д.Лук'янчук

Луганський державний медичний університет
Луганськ, Україна

Фармакометричні дослідження з визначення оптимального режиму дозування координативної сполуки германію з яблучною та ніотиновою кислотами (ОК-5) дозволили визначити, що введення цього потенційного антигіпоксанта максимально реалізує збільшення виживаності тварин за умов гострої гіпоксичної гіпоксії в поєднанні з гіпертермією в дозі 187 мг/кг через 58,53 хв. до початку впливу гіпоксичного синдрому.

Ключові слова: режим дозування, гостра гіпоксична гіпоксія, гіпертермія, двофакторний експеримент, координативна сполука германію з яблучною та ніотиновою кислотами (ОК-5).

ВСТУП

Серед екстремальних киснедефіцитних станів провідну позицію займає гіпоксичний синдром, який лежить в основі їх патогенезу. У зв'язку із цим лікарська профілактика та фармакокорекція цього гіпоксичного синдрому залишається актуальним завданням сучасної вітчизняної та світової фармакологічної науки.

З огляду на дані літератури [1, 2], які свідчать про проблемність гіпоксичного синдрому, особливо в Донбаському регіоні, та невирішеність питання щодо фармакотерапії цього невідкладного стану, вважали за доцільне пошук та розробку нових високоефективних та безпечних антигіпоксантів серед оригінальних сполук.

Проведені нами раніше скринінгові дослідження потенційних антигіпоксантів серед координативних германійорганічних комплексів з біолігандами різної хімічної будови [3, 4] виявили найбільш активну сполуку на основі германію з яблучною та ніотиновою кислота-

ми під лабораторним шифром ОК-5, яку було синтезовано на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І.І.Мечнікова під керівництвом д.хім.н. професора І.Й.Сейфуліної. Надалі в рамках поглибленого фармакологічного вивчення ОК-5 було доцільно розробити режим дозування потенційного антигіпоксанта.

У теперішній час використовуються різні методичні прийоми визначення режиму дозування лікарських засобів, однак, на наш погляд, найбільш оптимальним є математичне моделювання, що дозволяє виключити різноманітні похибки при проведенні такого роду досліджень.

Мета дослідження — розробити математичну модель ефективності використання ОК-5 в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії та на її основі за допомогою методу двофакторного експерименту розробити оптимальний режим дозування германійорганічної сполуки, що вивчається.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди виконані на 63 білих статевозрілих нелінійних щурах масою 160-180 г відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [5] в лабораторії кафедри фармакології ЛДМУ, що сертифікована ДФЦ для проведення доклінічних досліджень потенційних ліків (свідоцтво №03 від 25.09.2008 р.). Експериментальною моделлю слугував гострий патологічний процес, що розвивається у тварин у результаті впливу гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії.

Координативну сполуку, що вивчали вводили щурам у вигляді 1% водного розчину внутрішньоочередово одноразово в різних дозах (100, 200 мг/кг) та в різний час (за 1 год., за 30 хв. до і безпосередньо перед початком моделювання патології). В якості критерію ефективності ОК-5 за умов експерименту, що моделю-

ТАБЛИЦЯ 1

Вплив внутрішньоочеревинного введення ОК-5 у різних часових і дозових режимах застосування на виживаність тварин в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії

d_1 (ум.од.)	d_2 (ум.од.)	Абсолютні значення d_1 , мг/кг	Абсолютні значення d_2 , хв.	Вживаність, %
-1	-1	0	-60 хв.	14,29
-1	0	0	-30 хв.	14,29
-1	+1	0	безпосередньо	14,29
0	-1	100	-60 хв.	42,87
0	0	100	-30 хв.	85,71
0	+1	100	безпосередньо	42,87
+1	-1	200	-60 хв.	100,00
+1	0	200	-30 хв.	85,71
+1	+1	200	безпосередньо	42,87

Примітка: d_1 – доза ОК-5: -1 – 0 мг/кг; 0 – 100 мг/кг; +1 – 200 мг/кг;
 d_2 – час введення ОК-5: -1 – через 60 хв.; 0 – через 30 хв.; +1 – безпосередньо.

вали, слугував такий інтегральний показник, як виживаність тварин (%).

У процесі планування експерименту враховували дані для визначення коефіцієнтів залежності між дозою препарату і часом його введення та ефективністю його використання. На практиці визначення такої залежності можливе за допомогою багатьох варіантів на основі статистичного аналізу, але основна трудність полягає у виборі вектора стану, елементи якого дійсно могли б характеризувати поведінку реального процесу, а також в отриманні залежності, яка могла б допускати не тільки інтерполявання, а й екстраполявання рішення за межі зони визначення коефіцієнтів цієї залежності. При цьому кожен варіант дає можливість побудувати модель, адекватну процесу за обраним критерієм. Проведення такого роду досліджень дозволяє отримати декілька математичних залежностей між режимом дозування лікарського засобу та його ефективністю. У зв'язку із цим надалі вважали за доцільне враховувати окремі найбільш вагомі критерії, проводити порівняння найкращих моделей та для вибору максимально раціональної з них ставити додаткові кількісні та якісні вимоги з подальшим визначенням оптимального режиму дозування, під яким розуміють мінімальну дозу при максимальній ефективності препарату, що вивчається. Тому, на наш погляд, найбільш оправданим є використання методу покрового регресивного аналізу.

Математичне моделювання залежності виживання тварин від дози та часу введення ОК-5 шура проводили методом двофакторного експерименту за допомогою екстраполяції дослідних даних на поліном 2-го порядку вигляду $a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2$ з подальшим

розрахунком його коефіцієнтів із залученням спеціально розробленої на нашій кафедрі комп'ютерної програми [7-9] з використанням спеціальних констант [11].

Оптимальну дозу та час введення потенційного антигіпоксанта з урахуванням існуючого досвіду в цій частині фармакометрії [7-9] визначали шляхом прирівнювання часних похідних 1-го порядку шуканого полінома до нуля і знаходження екстремуму (максимуму) функції в інтервалі, що аналізується, доз та часу введення ОК-5 за умов досліджуваного патологічного процесу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених фармакометричних досліджень за визначенням залежності виживаності тварин в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії і при введенні ОК-5 в різний час і різних дозах наведені в табл. 1.

Для підвищення ступеня коректності визначення оптимальної дози і часу введення ОК-5 було проведено математичне моделювання отриманої табличної залежності (табл. 1) з використанням полінома 2-го порядку, який має наступний вигляд:

$V(d_1, d_2) = a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2$, де $V(d_1, d_2)$ – функція залежності виживаності тварин від часу введення і доз ОК-5; d_1 – доза ОК-5 (мг/кг); d_2 – час введення ОК-5 (хв); $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$ – коефіцієнти.

Викладену залежність аналізували з використанням констант, наведених в табл. 2. У цьому випадку коефіцієнти полінома визначали як результат від поділення суми помноження результатів кожного дослідження за планом, що наданий у табл. 1, на вектор, наведений у відповідному стовпці, на відповідне значення C_j [11].

ТАБЛИЦЯ 2
Константи для розрахунку коефіцієнтів
полінома (1)

Значення знаменника (C_j)	9	6	6	6	6	4
a_j дослід	a_0	a_1	a_2	a_{11}	a_{22}	A_{12}
1	-1	+1	+1	+1	+1	+1
2	-1	+1	-1	+1	+1	-1
3	-1	-1	+1	+1	+1	-1
4	-1	-1	-1	+1	+1	+1
5	+5	0	0	-2	-2	0
6	+2	+1	0	+1	-2	0
7	+2	-1	0	+1	-2	0
8	+2	0	+1	-2	+1	0
9	+2	0	-1	-2	+1	0

В результаті відповідної математичної обробки фактичного матеріалу, отриманого в серії експериментальних досліджень, була одержана відповідно до методу [11] інформативна математична модель ($R_{\text{інформативності}} > 95\%$), що адекватно описує у кодованому вигляді вплив ОК-5 на виживаність і середню тривалість життя шурів в умовах патологічного стану, що моделюється.

Після усунення статистично незначущих членів отримана математична модель у вигляді рівняння регресії, яка описує залежність протигіпоксичного ефекту від доз і часу введення досліджуваного потенційного лікарського засобу: $V(d_1, d_2) = 66,778 + 12,5d_1 - 7,167d_2 - 46,167d_1^2 - 12,167d_2^2 - 4d_1d_2$, де $V(d_1, d_2)$ — функція, що описує виживаність тварин залежно від застосованої дози і часу введення ОК-5; d_1 і d_2 — доза і час введення ОК-5 відповідно.

Надалі проводили інтерпретацію результатів дослідження на основі аналізу отриманого рівняння регресії. При цьому перш за все було доцільно встановити вклад окремих чинників (дози і часу введення) впливу ОК-5 на виживаність тварин в умовах експерименту, що вивчається.

Згідно з аналізом полінома, найбільший вклад у реалізацію протигіпоксичної активності вносить доза досліджуваної координаційної сполуки германію з яблучною та нікотиною кислотами, про що свідчить коефіцієнт 30,952 при другому членові математичної залежності. Позитивний вплив часу введення потенційного антигіпоксанта буде реалізований у тому випадку, якщо його відносне значення (d_2) буде негативним, що повністю відповідає режиму введення ОК-5, який використовувався, тобто після моделювання гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією.

Використовуючи величини d_1 і d_2 , нами отримана розрахункова виживаність тварин за

умов екстремального стану, що моделюється при введенні ОК-5 в обчисленому режимі дозування, яка склала 70%.

Для підтвердження адекватності отриманих даних нами була проведена додаткова серія досліджень з вивчення виживаності тварин в умовах експерименту, що вивчається, при введенні ОК-5 у розробленому режимі дозування. При цьому було встановлено, що виживаність виявилася приблизно на рівні розрахункової і склала 75%, що є вельми аргументованим підтвердженням адекватності розробленого нами режиму дозування потенційного антигіпоксанта.

Як показав аналіз даних (рис. 1), екстремум математичної залежності знаходиться в інтервалі доз $[0,75; 1]$ і часу $[-1; -0,75]$ введення.

З метою визначення значень дози і часу введення ОК-5 за умов форми гіпоксичного синдрому, що моделюється, провели математичний аналіз залежності. Для цього були знайдені приватні похідні $V(d_1, d_2)_{d_1}$ і $V(d_1, d_2)_{d_2}$ [9]: $V(d_1, d_2)_{d_1}$, $V(d_1, d_2)_{d_2}$, які прирівнювали до нуля та розв'язували систему лінійних рівнянь: $V(d_1, d_2)_{d_1} = 0$; $V(d_1, d_2)_{d_2} = 0$.

У результаті таких математичних змін були отримані значення похідних d_1 і d_1 , які склали 0,870 і -0,951 відповідно.

Отже, отримані відносні значення d_1 , d_2 повною мірою належать інтервалам, визначеним при аналізі полінома і залежності виживаності тварин від часу введення та дози ОК-5 за умов гіпоксичного синдрому (табл. 1).

Для більш наочного уявлення математичної отриманої моделі, було побудовано її графічне зображення, що представлено на рис. 1.

Виходячи з умов математичного моделювання, залежності виживаності тварин від параметрів, котрі характеризують режим дозування ОК-5 в умовах експерименту, що вивчаються,

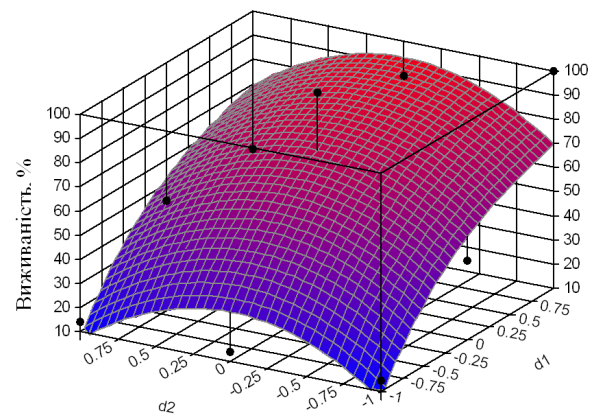


Рис. 1. Графічна залежність виживаності тварин від часу введення та дози ОК-5 за умов гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії.



Рис. 2. Графічна залежність між абсолютними та відносними величинами доз ОК-5, використаними в експерименті.

носять відносний характер. Для переведення відносних одиниць d_1 і d_2 в абсолютні враховували умови математичного моделювання, за яких виходили з того, що: для d_1 значення -1 відповідає 0 мг/кг, 0 — 100 мг/кг, +1 — 200 мг/кг; для d_2 значення -1 відповідає введенню сполуки, що вивчається, через 60 хв., 0 — через 30 хв., а +1 — безпосередньо перед моделюванням гіпоксичного синдрому. Згідно із цим була побудована графічна залежність між абсолютними та відносними величинами дози, представлена на рис. 2.

З метою полегшення подальших математичних розрахунків, нами, виходячи з рівняння прямої, проведеної через дві крапки: $\frac{y-y_1}{y_2-y_1} = \frac{x-x_1}{x_2-x_1}$, була встановлена шукана лінійна залежність між відносними й абсолютними значеннями дози ОК-5, тобто: $y=100 \cdot x-100$, де y відповідає абсолютній величині дози, а x — відносній.

Підставляючи розраховане раніше значення d_1 (0,870), отримали, що оптимальна доза ОК-5 складає 187 мг/кг. Аналогічним чином був розрахований і оптимальний час введення германійорганічної сполуки, що вивчається, — через 58,53 хв. до початку впливу гіпоксичної гіпоксії в поєднанні з гіпертермією.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведених комплексних фармакометричних досліджень доведено, що оптимальна протигіпоксична активність ОК-5 реалізується при його внутрішньоочеревинному введенні в дозі 187 мг/кг через 58,53 хв. після моделювання гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії, що забезпечує максимальну виживаність тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лукьянчук В.Д. Влияние координационного соединения германия с никотиновой кислотой на активность ферментов энергетического обмена при экстремальном кислорододефицитном состоянии / В.Д.Лукьянчук, О.Д.Немятых // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. — 2003. — №1. — С. 62-66.
2. Савченкова Л.В. Фармакологическая регуляция метаболических процессов при сочетанном воздействии на организм гипоксии и гипертермии: Автореф. дис. ... к.мед.н. — К., 1991. — 25 с.
3. Биокинетические свойства новых производных германия / В.И.Кресюн, И.И.Сейфуллина, Е.Ф.Шемонаева [и др.] // Досягнення біології та медицини. — 2003. — №1. — С. 38-44.
4. Кресюн В.Й. Фармакологічна характеристика сполук германію / В.Й.Кресюн, К.Ф.Шемонаєва, А.Г.Видавська // Клінічна фармація. — 2004. — №4. — С. 65-68.
5. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рек. / Под ред. члена-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. — К., 2002. — 567 с.
6. Лук'яничук В.Д. Розробка режиму дозування пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу / В.Д.Лук'яничук, О.А.Коробков, Д.С.Кравець // Ліки. — 2000. — №4. — С.91-94.
7. Кравець Д.С. Разработка дозового режима комбинированного применения силборора с ацетатом -токоферола при интоксикации динитроортокрезолом // Український медичний альманах. — 1999. — Т. 2, №4. — С. 73-75.
8. Лукьянчук В.Д., Болгов Д.М., Кравець Д.С. Разработка оптимального режима дозирования тиотриазолина при синдроме длительного раздавливания // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т.6, №3. — С. 177-181.
9. Разработка режима дозирования координационного соединения германия с никотиновой кислотой / О.Д.Немятых, И.Й.Сейфуллина, А.П.Гудзенко, Д.С.Кравець // Фармацевтический журнал. — 2002. — №4. — С. 86-90.
10. Лук'яничук В.Д., Ткаченко Є.В., Кравець Д.С. Оптимізація режиму дозування похідного тіазолідину та математичний аналіз його протигіпоксичної дії на експериментальній моделі гіпоксії замкнутого простору // Ліки. — 2004. — №1-2. — С. 77-82.
11. Рафаэлес Э.Э. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов / Э.Э.Рафаэлес, Н.И.Николаев. — К.: Наукова думка, 1971. — 157 с.

А.А.Шутка, Д.С.Кравець, В.Д.Лукьянчук.
Математически-фармакологический анализ
режима дозирования нового антигипоксанта
ОК-5. Луганск, Украина.

Ключевые слова: режим дозирования, двухфакторный эксперимент, координационное соединение германия с яблочной и никоти-

новой кислотами (ОК-5), гипоксическая гипоксия.

Фармакометрические исследования по определению оптимального режима дозирования координационного соединения германия с яблочной и никотиновой кислотами (ОК-5) позволили установить, что введение этого потенциального антигипоксанта в дозе 187 мг/кг за 58,53 мин. до начала влияния гипоксической гипоксии на фоне гипертермии в максимальной степени реализует увеличение средней продолжительности жизни животных в условиях острой гипоксической гипоксии с гипертермией.

A.A.Shutka, D.S.Kravets, V.D.Lukyanchuk. Mathematical and pharmacological analysis of mode of dosage of the new potential antihypoxant ОК-5. Lugansk, Ukraine.

Key words: mode of dosing, two-factor experiment, coordination compound of germanium with malic and nicotin acids (ОК-5), acute hypoxic hypoxia with hyperthermia.

Pharmacometric researches by definition of an optimum mode of dosing of coordination compound of germanium with malic and nicotin acids (ОК-5) permitted to establish that introduction of this potential antihypoxic protector in a doze of 187mg/kg in 58,53 mines after of the common hypoxic hypoxia in maximal degree realizes the increase in average life expectancy of animals in conditions of an acute hypoxic hypoxia with hyperthermia.

Надійшла до редакції 20.09.2010 р.