

## Стан аденілнуклеотидної системи при застосуванні потенційного антигіпоксанта МІГУ-2 на моделі шахтної травми

Н.В.Вітохіна, І.Й.Сейфулліна, В.М.Ткаченко, К.М.Міщенко

ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра фармакології  
Луганськ, Україна

Стаття присвячена дослідженню впливу потенційного антигіпоксанта МІГУ-2 на стан аденілнуклеотидної системи у щурів при гіпоксичній гіпоксії на фоні гіпертермії. Було доведено, що ця сполука володіє мембраностабілізуючими властивостями, здатна нормалізувати рівень макроергів за рахунок усунення дисбалансу в дихальному ланцюзі мітохондрій та зниження проявів оксидативного стресу, які розвиваються за умов гіпоксичного синдрому. Результати досліджень буде покладено до основи подальшого вивчення властивостей координаційної сполуки германію з нікотинамідом.

**Ключові слова:** гіпоксичний синдром, координаційна сполука германію з нікотинамідом, аденілнуклеотидна система.

### ВСТУП

У теперішній час у вугільній промисловості Донбасу досить високим лишається рівень виробничого травматизму. При цьому одним із найпоширеніших патологічних процесів є розвиток так званої «шахтної травми» — симптомокомплексу, зумовленого впливом на організм водночас декількох екстремальних пошкоджуючих факторів, серед яких превалюють гіпоксія на тлі підвищеної температури навколишнього середовища [1].

Відомо, що гіпоксія як типовий патологічний процес призводить до недостатності біологічного окислення та зниження енергетичного забезпечення клітин, що може стати причиною багатьох функціональних та морфологічних порушень і навіть призвести до загибелі

клітин, тканин або організму в цілому [5, 10]. У той же час проведення раціональної фармакотерапії «шахтної травми» дозволить знизити рівень захворюваності і смертності серед працівників вугледобувної галузі. Тому немає сумнівів, що активний пошук і розробка раціональних засобів адекватної терапії гіпоксичних станів є особливо актуальною проблемою для промислового регіону Донбасу.

Раніше нами в лабораторії кафедри фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет» були проведені скринінгові дослідження, які показали, що найбільш вираженими антигіпоксичними та термопротекторними властивостями серед координаційних германійорганічних сполук володіє тетрахлорид германію з нікотинамідом під лабораторним шифром МІГУ-2 [6].

Враховуючи ключову роль біоенергетичних процесів у патогенезі гіпоксії, всебічне вивчення динаміки змін у системі аденілнуклеотидів за умов гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії при профілактичному застосуванні МІГУ-2 дозволить оцінити адекватність фармакотерапії, що проводиться.

Метою дослідження було вивчити вплив МІГУ-2 на стан аденілнуклеотидної системи у щурів при гіпоксичній гіпоксії на тлі перегріву.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проведені на 70 білих безпородних щурах обох статей вагою 180-200 г відповідно до методичних рекомендацій ДП «Державний експертний центр (ДЕЦ) Міністерства охорони здоров'я України» [2] в лабораторії кафедри фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет», що сертифікована ДЕЦ на предмет проведення доклінічних досліджень

лікарських засобів (свідоцтво №03 від 25 грудня 2008 р.) Усі тварини перебували на стандартному раціоні харчування в умовах віварію.

Патологічний стан моделювали шляхом утримання тварин у спеціальній камері при температурі 42-44°C. Кисень у камері витіснявся газоподібним азотом зі швидкістю 10 л/хв. та 0,5 л/хв. у першу та наступні хвилини до 10% об. Час експозиції склав 8 хвилин [9].

Тварини були розподілені на чотири групи: інтактна («здорові» щури), контрольна (гіпоксія без лікування), дослідна (гіпоксія+МІГУ-2), референтна (гіпоксія+трентал).

МІГУ-2 вводили одноразово у вигляді 1% водного розчину інтрагастрально за 73 хв. до початку моделювання патології в дозі 151,5 мг/кг [4]. Препарат порівняння — трентал також одноразово вводили аналогічним шляхом у дозі 125 мг/кг за 60 хв. до «посадки» тварин у камеру [9].

Визначення рівня АТФ, АДФ та АМФ в еритроцитах проводили за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинах Sorbfil (Росія) [3]. Концентрацію фосфору неорганічного ( $\Phi_n$ ) визначали в сироватці крові спектрофотометрично за допомогою біохімічного набору «Філісіт Діагностика» (Україна).

На основі отриманих результатів були розраховані наступні показники енергетичного обміну: енергетичний заряд (ЕЗ); енергетичний потенціал (ЕП); індекс фосфорилування (ІФ); порівняльний коефіцієнт ( $K_{пор}$ ); термодинамічний контроль дихання (ТКД); ступінь фосфорилування (СФ) [7, 9, 10].

Усі показники вивчалися в динаміці: через 3, 6 та 24 години з моменту реоксигенації (вилучення тварин із камери). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента [8].

ТАБЛИЦЯ 1

**Вплив МІГУ-2 на рівень аденолових нуклеотидів (мкмоль/л) в організмі щурів при гіпоксичній гіпоксії з гіпертермією в динаміці (n=7)**

Групи тварин	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактна	3771,39±60,85	2712,86±55,73	984,90±27,22
<b>3 години</b>			
Контрольна	1601,83±59,89 $P_1 < 0,001$	1336,07±34,10 $P_1 < 0,001$	1638,00±29,60 $P_1 < 0,001$
Дослідна	2601,93±36,33 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	2030,36±31,04 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	1296,75±60,17 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$
Референтна	2028,36±65,12 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	1575,00±82,31 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	1512,00±39,36 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
<b>6 годин</b>			
Контрольна	2726,03±69,22 $P_1 < 0,001$	1902,86±90,88 $P_1 < 0,001$	1770,30±57,13 $P_1 < 0,001$
Дослідна	3354,87±37,16 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	2535,00±54,72 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	1177,05±25,99 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$
Референтна	2766,70±44,17 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	2198,57±87,29 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	1450,05±64,76 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$
<b>24 години</b>			
Контрольна	3073,30±44,71 $P_1 < 0,001$	2445,00±39,22 $P_1 < 0,01$	1544,55±44,34 $P_1 < 0,001$
Дослідна	3910,71±32,84 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	2711,79±53,40 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	1061,55±41,84 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$
Референтна	3549,89±84,11 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	2658,21±63,24 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	1199,10±51,70 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$

**Примітки:**  $P_1$  — вірогідність у порівнянні з інтактною групою;  $P_2$  — вірогідність у порівнянні з контрольною групою;  $P_3$  — вірогідність у порівнянні з референтною групою.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати щодо рівня аденілнуклеотидів у динаміці при гіпоксичній гіпоксії на тлі гіпертермії, які наведені в табл. 1, свідчать, що за умов експерименту, що вивчається, у контрольній групі тварин розвивається суттєва енергетична недостатність, на що вказує вірогідне ( $P < 0,001$ ) зниження рівня АТФ у 2,35 разу в порівнянні з інтактними щурами вже на позначці 3 години. Навіть наступна тенденція до збільшення цього макроерга в динаміці в еритроцитах крові контрольних тварин не призводить до усунення існуючого дисбалансу, адже і через добу рівень аденозинтрифосфату у контролі лишається вірогідно ( $P < 0,001$ ) на 18,5% нижче за аналогічний показник у групі щурів без патології.

Профілактичне застосування МІГУ-2 при гіпоксичній гіпоксії з перегрівом запобігає зниженню АТФ у всі терміни дослідження в середньому на 26% у порівнянні з контролем ( $P < 0,001$ ).

Цікавим є той факт, що рівень АТФ у дослідній групі тварин у середньому на 16% перевищує аналогічний показник, що реєструється у тварин референтної групи впродовж усього експерименту. При цьому слід відмітити, що різниця між рівнем АТФ дослідної групи та інтактних тварин поступово нівелюється, і вже через добу вона між ними відсутня ( $P < 0,05$ ).

Аналіз динаміки змін рівня АДФ в умовах експерименту, що вивчається, показує, що в контрольній групі тварин вміст нуклеотидів вірогідно ( $P < 0,001-0,01$ ) знижується в 2; 1,4 та 1,1 разу через 3, 6 та 24 години відповідно в порівнянні з інтактними тваринами.

У той же час при застосуванні МІГУ-2 на фоні гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією рівень АДФ в еритроцитах тварин на 52%, 33% та 11% ( $P < 0,001-0,01$ ) вище за рівень нуклеотидів, що реєструється в контрольній групі тварин відповідно через 3, 6 та 24 години. Крім того, введення потенційного антигіпоксанта попереджує розвиток дисбалансу аденілових нуклеотидів так, що вже за 6 годин від моделювання патології концентрація АДФ знаходиться на рівні, що реєструється в інтактній групі, і навіть у середньому в 1,2 разу перевищує значення аналогічного показника для референтного препарату в усі строки дослідження.

Виражений дефіцит високоенергетичних фосфатних зв'язків у тварин з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії без лікування підтверджується зсувом реакції енергопродукції в

бік переваги продукту деградації АТФ – аденозинмонофосфату, рівень якого в середньому в 1,7 разу ( $P < 0,001$ ) перевищує аналогічний показник у групі інтактних тварин.

Особливої уваги заслуговує той факт, що фармакотерапевтична ефективність МІГУ-2 у дослідній групі реалізується нормалізацією рівня АМФ, який у середньому в 1,4 разу нижче за відповідний показник у контрольній групі тварин і навіть вірогідно ( $P < 0,01-0,05$ ) нижче на 14% і 19% аналогічних показників у референтній групі на ранніх термінах дослідження (3 та 6 годин відповідно).

Таким чином, судячи з отриманих результатів, при гіпоксичному синдромі на тлі перегріву розвивається різкий дисбаланс у системі макроергів за рахунок порушення процесів фосфорилювання, виснаження енергетичних ресурсів клітин, розвитку окисного стресу, ушкодження мембран мітохондрій тощо, що повністю узгоджується з даними літератури [5, 9]. Вельми вагомим слід вважати те, що профілактичне застосування потенційного антигіпоксанта МІГУ-2 суттєво коригує енергодефіцитний стан організму тварин, що розвивається на тлі гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією.

Наступним етапом дослідження було вивчення концентрації  $\Phi_n$ , оскільки саме він бере безпосередню участь в окисному фосфорилюванні та регуляції клітинного дихання. Отримані дані (див. рис. 1) дозволили встановити, що в контрольній групі тварин максимальне зниження  $\Phi_n$  реєструється через 3 години після реоксигенації (на 46% нижче рівня аналогічного показника «здорових» тварин). Це, на нашу думку, може свідчити про можливе включення  $\Phi_n$  до регуляторної системи, спрямованої на стабілізацію окисного фосфорилювання.

У дослідній групі щурів на позначці 3 години значення показника, що вивчається, переви-

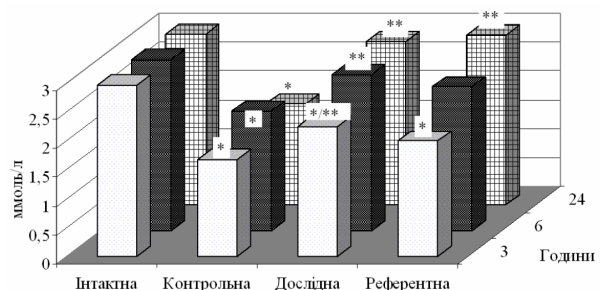


Рис. 1. Вплив МІГУ-2 на концентрацію неорганічного фосфору ( $\Phi_n$ ) в сироватці крові щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії в динаміці.

Примітки: \* – вірогідно в порівнянні з інтактною групою; \*\* – з контрольною групою; \*\*\* – з референтною групою.

щують аналогічні в контролі на 34%, а в подальші терміни реєструється їх збільшення до рівня  $\Phi_n$  в інтактній групі. Це можливо розглядати як здатність МІГУ-2 впливати на адекватне заповнення системи аденілових нуклеотидів високоенергетичними фосфатними зв'язками, що направлено на стабілізацію окисного фосфорилування та нормалізацію синтезу АТФ в умовах патології, що вивчається.

Для більш детальнішого вивчення енергетичного стану організму щурів нами було досліджено співвідношення між компонентами аденілнуклеотидної системи. Отримані результати наведені в табл. 2.

Аналіз змін ЕЗ, що характеризує насиченість системи аденілових нуклеотидів високоенергетичними зв'язками, свідчить, що значення цього параметра знижуються (в середньому на 18,5%) у тварин контрольної групи в порівнянні з нормою. Цей факт свідчить про перевагу енерговитратних процесів над енергосинтезом в умовах формування гіпоксичного синдрому, що є вельми небезпечним, оскільки нестача

енергії може спровокувати загибель клітини.

При профілактичному застосуванні МІГУ-2 ЕЗ у середньому на 13% вірогідно ( $P < 0,001$ ) вище за аналогічний показник у контрольній групі. Особливої уваги заслуговує той факт, що дослідна група за цим показником знаходиться на рівні референтного препарату, оскільки через добу між показниками ЕЗ дослідної та референтної груп відсутні вірогідні відмінності. Отримані нами в даній серії експерименту дані надають можливість зробити висновок про те, що профілактичне застосування МІГУ-2 вже на ранніх термінах дослідження сприяє нормалізації балансу між процесами енергосинтезу та енерговитрат.

При дослідженні ЕП, що характеризує швидкість дихання мітохондрій, було встановлено зниження цього показника в контрольній групі на 14% у порівнянні з інтактними щурами на першому терміні дослідження (3 години), потім спостерігається деяка тенденція до його вирівнювання (6 годин), але і через добу він лишається вірогідно ( $P < 0,05$ ) нижче за нор-

ТАБЛИЦЯ 2

Вплив МІГУ-2 на показники енергетичного обміну в динаміці у щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії (n=7), умов. од.

	Групи тварин	ЕЗ	ЕП	ІФ	$K_{\text{нор}}$	ТКД	СФ
3 години	Інтактна	0,69±0,01	1,39±0,04	1,02±0,02	1373,07±52,97	2,77±0,01	0,48±0,03
	Контрольна	0,50±0,01 $P_1 < 0,001$	1,20±0,04 $P_1 < 0,05$	0,54±0,01 $P_1 < 0,001$	1967,75±77,73 $P_1 < 0,001$	0,82±0,01 $P_1 < 0,001$	0,74±0,05 $P_1 < 0,01$
	Дослідна	0,61±0,01 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	1,28±0,02 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	0,78±0,02 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	1662,45±80,42 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$	1,59±0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	0,55±0,04 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$
	Референтна	0,55±0,01 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	1,31±0,07 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,66±0,03 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	1969,00±88,77 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	1,04±0,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	0,64±0,05 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
6 годин	Контрольна	0,58±0,01 $P_1 < 0,001$	1,46±0,09 $P_1 > 0,05$	0,75±0,04 $P_1 < 0,001$	2576,18±165,87 $P_1 < 0,001$	1,08±0,06 $P_1 < 0,001$	0,71±0,05 $P_1 < 0,01$
	Дослідна	0,65±0,01 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	1,33±0,03 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	0,91±0,02 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$	1560,59±41,16 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	2,16±0,07 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	0,51±0,05 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$
	Референтна	0,60±0,01 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	1,27±0,04 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,76±0,02 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	1844,60±107,36 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	1,54±0,11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	0,52±0,03 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
24 години	Контрольна	0,61±0,01 $P_1 < 0,001$	1,26±0,03 $P_1 < 0,05$	0,77±0,01 $P_1 < 0,001$	1945,65±75,64 $P_1 < 0,001$	1,59±0,04 $P_1 < 0,001$	0,74±0,04 $P_1 < 0,01$
	Дослідна	0,656±0,005 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	1,45±0,03 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	1,04±0,02 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	1532,68±60,53 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	2,58±0,11 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	0,52±0,02 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$
	Референтна	0,66±0,01 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	1,34±0,05 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,93±0,04 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	1599,43±62,46 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$	2,24±0,08 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	0,46±0,01 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$

Примітки:  $P_1$  – вірогідність у порівнянні з інтактною групою;  $P_2$  – вірогідність у порівнянні з контрольною групою;  $P_3$  – вірогідність у порівнянні з референтною групою.

му. Незначне коливання значень ЕП відносно до норми на перших термінах дослідження завершується тим, що на позначці 24 години у групі тварин при застосуванні координаційної сполуки, що досліджується, ЕП є на 15% вище рівня, який реєструється в контролі ( $P < 0,01$ ).

Особливо слід відмітити, що вірогідних відмінностей між значеннями ЕП через 6 та 24 години в дослідній та інтактній групах не було зареєстровано.

Наступним аналізувався показник ІФ, який характеризує відношення АТФ до суми АДФ та АМФ. За результатами обчислень встановлено його вірогідне ( $P < 0,001$ ) зниження в 1,3-1,9 рази в контрольній групі на всіх термінах дослідження в порівнянні з інтактними тваринами, що також підтверджує наявність дисбалансу в системі енергозабезпечення при даному патологічному стані.

За умов профілактичного застосування потенційного антигіпоксанта МІГУ-2 рівень ІФ вірогідно ( $P < 0,001-0,01$ ) збільшується в порівнянні з контролем на 44%, 21% та 35% (через 3, 6 та 24 години відповідно), а також перевищує значення аналогічного показника при застосуванні референтного препарату в середньому на 16,5% і вже через добу наближається до рівня, що був зареєстрований у «здорових» тварин. Отримані результати підтверджують здатність МІГУ-2 підвищувати рівень високоенергетичних фосфатних зв'язків у системі аденілових нуклеотидів.

При розгляданні  $K_{\text{пор}}$ , що характеризує відношення прямої та зворотної реакції перетворення АДФ в умовах гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією, відмічається збільшення його значень на 43%, 88% та 42% через 3, 6 та 24 години відповідно в порівнянні з таким показником в інтактній групі тварин, що пов'язано з інтенсифікацією процесів розпаду АТФ. У той же час, за результатами наших досліджень профілактичне застосування МІГУ-2 в повному обсязі сприяє нормалізації значень цього показника, і на останньому терміні дослідження різниця між інтактною та дослідною групами не є вірогідною.

При дослідженні змін параметра, що характеризує залежність швидкості дихання від стану фосфорилування загалом — ТКД), було встановлено, що у тварин з гіпоксичною гіпоксією на тлі перегріву ТДК у середньому на 58% нижче за норму. У дослідній групі рівень ТДК майже в 2 рази перевищує значення, зареєстровані в контрольній групі на перших двох термінах дослідження, а вже за добу наближається до рівня, що реєструється в інтактних щурів. Цікавим, на наш погляд, виявився той факт, що цей показник у дослідній групі на всіх тер-

мінах дослідження в 1,2-1,5 рази більше, ніж у групі, де з профілактичною метою застосовували трентал.

Здатність клітини до синтезу АТФ із АДФ та неорганічного фосфору характеризується СФ. Відмічено, що в контролі реєструється вірогідне ( $P < 0,01$ ) збільшення цього показника в середньому на 52% у порівнянні з аналогічним показником «здорових» тварин. Це слід розцінювати як активацію захисно-адаптаційних механізмів, що сприяють збереженню синтезу макроергів навіть при їх підвищеному використанні в умовах гіпоксичного пошкодження. Профілактичне застосування МІГУ-2 при гіпоксичній гіпоксії на тлі гіпертермії в 1,4 рази знижує СФ у порівнянні з показниками контрольної групи на всіх термінах дослідження. Цей факт, а також зростання рівня АТФ підтверджує можливість МІГУ-2 сприяти оптимізації процесів енерговитрат та нормалізації енергосинтезу при даному патологічному стані. Крім того, особливо потрібно зазначити, що при профілактичному застосуванні МІГУ-2, також як і при введенні тренталу, значення СФ вірогідно не відрізняються від таких у інтактній серії досліджень, що свідчить про здатність МІГУ-2 нормалізувати синтез макроергів на рівні відомого референтного антигіпоксанта.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень дають можливість стверджувати, що профілактичне застосування МІГУ-2 в якості потенційного антигіпоксанта нормалізує рівень макроергів, що, на нашу думку, пов'язане з наявністю виразних мембраностабілізуючих властивостей у даної сполуки та реалізується усуненням дисбалансу в дихальному ланцюзі мітохондрій та зниженням вираженості оксидативного стресу, що має суттєве значення у формуванні гіпоксичного синдрому при шахтній травмі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Денисенко В.И. Социальные и гигиенические аспекты здоровья шахтеров Донбасса / В.И.Денисенко, С.В.Ветров // Охорона праці. — 2010. — №8. — С. 25-27.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рек. / Під ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2002. — 567 с.
3. Захарова Н.Б.Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках силуфол / Н.Б.Захарова, В.И.Рубин // Лабораторное дело. — 1980. — №12. — С. 735-738.

4. Лук'янчук В.Д. Використання комп'ютерного математичного моделювання в розробці режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом при гіпоксичному синдромі / В.Д.Лук'янчук, Н.В.Вітохіна, Д.С.Кравець // Фармацевтичний журнал. — 2010. — №3. — С. 94-98.
5. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2004. — №2. — С. 2-11.
6. Лукьянчук В.Д. Скрининг потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами в ряду координационных соединений германия с различными биолгандами / В.Д.Лукьянчук, Н.В.Витохина, Д.С.Кравець // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаяєва. — 2008. — Т.4, 9. — С. 120-123.
7. Немятих О.Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. к.фарм.н.: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.Д.Немятих. Національний фармацевтичний університет МОЗ України. — Харків, 2004. — 21 с.
8. Рафаэлес Э.Э. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов / Э.Э.Рафаэлес, Н.И.Николаев. — К.: Наук. думка, 1971. — 157 с.
9. Савченкова Л.В. Экспериментальне обґрунтування шляхів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в нагріваючому мікрокліматі: Автореф. дис... д.мед.н.: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Л.В.Савченкова. — К., 1999. — 35 с.
10. Чадова Л.В. Стан енергетичного обміну у тварин з гострим порушенням мозкового кровообігу та його фармакокорекція координаційною сполукою германію з нікотиною кислотою / Л.В.Чадова // Фармацевтичний журнал. — 2006. — №5. — С. 91-97.

**Н.В.Витохина, И.И.Сейфуллина, В.Н.Ткаченко, К.М.Мищенко. Состояние аденилнуклеотидной системы при применении потенциального антигипоксанта МИГУ-2 на модели шахтной травмы. Луганск, Украина.**

**Ключевые слова:** гипоксический синдром, координационное соединение германия с никотинамидом, аденилнуклеотидная система.

Статья посвящена исследованию влияния потенциального антигипоксанта МИГУ-2 на состояние аденилнуклеотидной системы у крыс при гипоксической гипоксии на фоне гипертермии. Было доказано, что это соединение обладает мембраностабилизирующими свойствами и способно нормализовать уровень макроэргов за счет устранения дисбаланса в дыхательной цепи митохондрий и снижения проявлений оксидативного стресса, которые развиваются в условиях гипоксического синдрома. Результаты исследований будут положены в основу дальнейшего изучения свойств координационного соединения германия с никотинамидом.

**N.V.Vitokhina, I.I.Seifullina, V.N.Tkachenko, K.M.Mishchenko. Adenyl nucleotide system in case usage of potential antihypoxant MIGU-2 on the model of mine-trauma. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** Hypoxic syndrome, coordinative compound of germanium with nicotinamide, adenyl nucleotide system.

The article is devoted to study of the influence of potential antihypoxant MIGU-2 on adenyl nucleotide system in rats with hypoxic hypoxia and hyperthermia. The constituent has membrane stabilizing properties and able to normalize the level of high-energy compounds by reducing of imbalance in respiratory chain of mitochondrions and by decreasing of the oxidative stress in hypoxic syndrome. The results of researches will be used for further investigation of coordinative compound of germanium with nicotinamide.

Надійшла до редакції 25.02.2011 р.