

К. О. Шебалдова¹, Д. С. Кравець¹, В. Д. Лук'янчук¹,
І. Й. Сейфулліна², О. Е. Марцинко²

Порівняльна фармакокінетика ВІТАГЕРМ-3 у нормі та за умов гострої гіперкапнічної гіпоксії

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет»

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: фармакокінетика,
ВІТАГЕРМ-3, гостра гіперкапнічна гіпоксія

Гостра гіпоксія в поєднанні з гіперкапнією є однією з форм кисеньдефіцитних станів, що відрізняються тяжким перебігом і нерідко закінчуються фатально. Гострі гіпоксично-гіперкапнічні стани виникають, як правило, при порушенні звичайного забезпечення киснем, коли в повітрі, що вдихається, уміст кисню зменшується, а концентрація CO₂ швидко збільшується. Такі екстремальні ситуації можливі при аваріях у глибоких вугільних шахтах, коли гірники опиняються в замкнутому просторі, на підводних човнах, у підземних приміщеннях закритого типу (командні пункти, герметичні сховища) тощо. Підтримка життєздатності за умов гострого гіпоксично-гіперкапнічного стану можлива, головним чином, за умов попереднього застосування антигіпоксантів, арсенал яких, на жаль, обмежений, а існуючі засоби свою ефективність реалізують не при всіх видах гіпоксії, мають низку побічних реакцій, що у відомому сенсі також обмежує їхнє застосування.

Тому пошук нових високоефективних та безпечних антигіпоксантів є актуальною задачею фармакології, що, власне, і було підґрунтям для наших досліджень.

Проведеними нами раніше дослідженнями встановлено [1], що за умов гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією, яку відтворювали на моделі гіпоксії замкнутого простору (ГЗП), найбільшу протекторну активність проявляє калій діетилентріамінпентаацетатогідроксогерманат, сполука з лабораторним шифром ВІТАГЕРМ-3.

Визначення та аналіз фармакокінетичних параметрів потенційного лікарського засобу є невід'ємною частиною його доклінічного дослідження, оскільки отримані при цьому дані дозволяють об'єктивно з'ясувати тропність потенційного лікарського засобу до різних органів і тканин, а також встановити терапевтично важливі показники абсорбції та елімінації, що врешті-решт у подальшому дозволить проводити максимально ефективну фармакотерапію та прогнозувати можливі її ускладнення.

Мета дослідження – порівняльне вивчення фармакокінетики нового антигіпоксанта ВІТАГЕРМ-3 у нормі та за умов ГЗП.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 96 білих нелінійних щурах обох статей масою 180–200 г відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного Центру (ДФЦ) МОЗ України [2] у сертифікованій лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ.

Тварин було розподілено на дві групи: щури без патології («Норма») і дослідні тварини (ГЗП). Тваринам обох груп ВІТАГЕРМ-3 вводили одноразово внутрішньоочеревинно в попередньо визначеній середньоелективній дозі (49 мг/кг).

Експериментальною моделлю екстремального стану, що вивчається, обрано патологічний процес, який формується у тварин за умов замкнутого простору. Моделювання гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією здійснювали шляхом розміщення щурів в ізольованих гермооб'ємах (10 дм³), які перевертали до верху дном та поміщали в ємність з водою, щоб запобігти у такий спосіб попадання в них повітря. Експозиція складала 30 хв.

ВІТАГЕРМ-3 тваринам вводили за 36 хв до їхнього розміщення в гермооб'ємі.

Визначення вмісту германію в центральній камері кінетичної моделі розподілу (сироватка крові) проводили колориметричним методом [3] у динаміці через 1, 3, 6, 12 і 24 год після введення ВІТАГЕРМ-3.

У роботі досліджували низку фармакокінетичних параметрів, що характеризують різні етапи проходження ВІТАГЕРМ-3 в організмі щурів у «нормі» та після перенесеної ГЗП, а саме: абсорбцію (константа швидкості абсорбції, час досягнення максимальної концентрації, максимальна концентрація), розподілу з центральної камери в периферичні (період напіврозподілу, константи швидкості прямого та зворотного масопереносу, об'єм розподілу в центральній камері та площу під фармакокінетичною кривою), а також елімінацію (період напівелімінації, константа швидкості елімінації, загальний кліренс та середній час перебування сполуки в організмі).

Фармакокінетичні показники розраховували за двочастковою моделлю зі всмоктуванням за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп'ютерної програми [4].

Результати та їх обговорення. На підставі отриманих даних побудовано фармакокінетичні криві, що представлено на рисунку, з якого видно, що в обох порівнювальних групах ВІТАГЕРМ-3 визначається в максимальних концентраціях у межах від 7,45 до 8,22 мг/л на відрізку часу, що становить відповідно 1,47 та 1,62 год.

Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес абсорбції ВІТАГЕРМ-3 за умов експерименту, що представлені в таблиці 1, свідчать, що в тварин, яких не піддавали дії гіпоксії, тобто в «нормі», показник константи швидкості абсорбції на 27,2 % більший, ніж у щурів з гіпоксично-гіперкапнічним станом. Це, на нашу думку, може бути наслідком порушень при гострій гіперкапнічній гіпоксії енергозабезпечення транспортних механізмів, що відповідають за перенос молекул ВІТАГЕРМ-3 крізь мембрани клітин очеревини.

Підґрунтям для таких міркувань є відомості, що за умов гіпоксії, а тим більше такої її гострої форми як ГЗП, має місце роз'єднання процесів окиснення та фосфорилування. Це, певна річ, викликає дисбаланс у системі аденілових нуклеотидів, тобто призводить до зниження швидкості аеробного окиснення субстратів з одного боку, а, з іншого, – до порушення функціонування всіх АТФ-залежних ферментних комплексів, що беруть участь у мембранотранспортних механізмах.

Слід зауважити, що потенційний антигіпоксик ВІТАГЕРМ-3 є гідрофільною речовиною, а, отже, він спроможний проникати крізь клітинні та субклітинні мембрани шляхом саме активного транспорту, що, як відомо, є енергозалежним процесом. До цього варто додати, що ВІТАГЕРМ-3 відрізняється досить великою молекулярною масою та просторовою структурою.

Аналіз періоду напівабсорбції в обох порівнювальних групах свідчить, що різниця значень цього параметра є достовірною. Як видно з таблиці 1, час

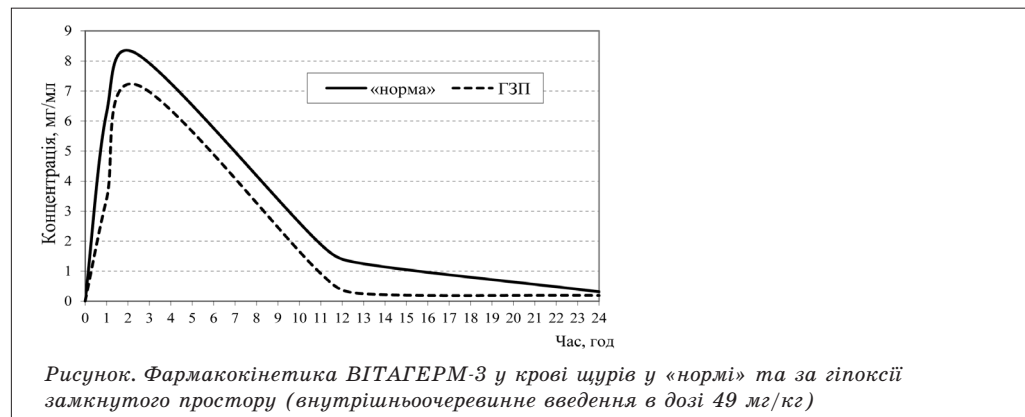


Рисунок. Фармакокінетика ВІТАГЕРМ-3 у крові щурів у «нормі» та за гіпоксії замкнутого простору (внутрішньоочеревинне введення в дозі 49 мг/кг)

Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес абсорбції ВІТАГЕРМ-3 за умов його внутрішньоочеревинного введення в дозі 49 мг/кг, n = 7

| Параметр | Позначення, розмірність | Група тварин | | P |
|--|-------------------------------|-------------------|-----------------|----------|
| | | «Норма» | ГЗП | |
| Константа швидкості абсорбції | $K_{01}, \text{год}^{-1}$ | $1,87 \pm 0,12$ | $1,47 \pm 0,10$ | $< 0,05$ |
| Період напівабсорбції | $t_{1/2a}, \text{год}$ | $0,370 \pm 0,003$ | $0,47 \pm 0,03$ | $< 0,05$ |
| Час досягнення максимальної концентрації | $t_{\text{max}}, \text{год}$ | $1,62 \pm 0,15$ | $1,47 \pm 0,14$ | $> 0,05$ |
| Максимальна концентрація | $C_{\text{max}}, \text{мг/л}$ | $8,22 \pm 0,73$ | $7,45 \pm 0,69$ | $> 0,05$ |

Примітка. P – порівняно з «нормою». n – кількість тварин у групі.

напівабсорбції за умов гіпоксичного пошкодження більший ($P < 0,05$) порівняно з «нормою». Виявлені зміни K_{01} та $t_{1/2a}$, з нашої точки зору, можуть бути наслідком порушень функціонування мембранотранспортних систем під впливом низки первинних та вторинних продуктів ПОЛ, а також продуктів ендотоксикозу, що в надлишковій кількості продукуються за умов ГЗП, особливо в поєднанні із гіперкапнією.

Що стосується аналізу часу досягнення максимальної концентрації, то варто зазначити, що різниця між «нормою» та групою тварин з гіпоксією є недостовірною. Однак у здорових тварин цей показник дещо більший, ніж при ГЗП. Також не має достовірної різниці ($P > 0,05$) між величинами максимальних концентрацій в обох групах порівняння.

Наступним етапом дослідження фармакокінетики ВІТАГЕРМ-3 є вивчення його розподілу із центральної камери

до периферичних. Розраховані фармакокінетичні параметри представлені в таблиці 2.

Показано, що в групі тварин з моделлю гіпоксичного синдрому величина періоду напіврозподілу на 4,22 % менша, ніж у нормі, але ця різниця не є вірогідною ($P > 0,05$). Що ж стосується величини константи швидкості прямого масопереносу, то вплив гіпоксії на цей показник є також недостовірним ($P > 0,05$). Аналогічні дані отримані й при визначенні величини константи швидкості зворотного масопереносу в «нормі» та за умов патологічного стану.

Аналіз величин, що характеризують об'єм розподілу в центральній камері, також свідчить, що в обох групах цей параметр знаходиться на однаковому рівні ($P > 0,05$).

Цікаво було дослідити в порівняльному аспекті площу під фармакокінетичною кривою в «нормі» та при ГЗП.

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес розподілу ВІТАГЕРМ-3 з центральної камери в периферичні за умов його внутрішньоочеревинного введення в дозі 49 мг/кг, n = 7

| Параметр | Позначення, розмірність | Група тварин | | P |
|---|--------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| | | «Норма» | ГЗП | |
| Період напіврозподілу | $t_{1/2\alpha}, \text{хв}$ | $1,73 \pm 0,19$ | $1,66 \pm 0,17$ | $> 0,05$ |
| Константа швидкості прямого масопереносу | $K_{12}, \text{хв}^{-1}$ | $0,42 \pm 0,03$ | $0,44 \pm 0,04$ | $> 0,05$ |
| Константа швидкості зворотного масопереносу | $K_{21}, \text{год}^{-1}$ | $0,40 \pm 0,03$ | $0,42 \pm 0,04$ | $> 0,05$ |
| Об'єм розподілу в центральній камері | $V_d, \text{л}$ | $0,86 \pm 0,05$ | $0,79 \pm 0,06$ | $> 0,05$ |
| Площа під фармакокінетичною кривою | AUC, мг · год.мл ⁻¹ | $326,87 \pm 30,73$ | $332,31 \pm 31,24$ | $> 0,05$ |

Примітка. Тут і в табл. 3: P – порівняно з «нормою».

Як видно із таблиці 2, цей параметр знаходиться у відповідності до вже проаналізованих показників, які характеризують процес розподілу ВІТАГЕРМ-3 із центральної камери до периферичних.

Таким чином, узагальнення отриманих результатів цього фрагмента досліджень дозволяє заключити, що ВІТАГЕРМ-3, незалежно від наявності в організмі гіпоксичних змін, розподіляється із центральної камери в периферичні приблизно однаково.

Порівняльний аналіз величин періоду напівелімінації показує, що в щурів з ГЗП цей показник на 23,30 % ($P < 0,05$) менше порівняно з «нормою» (табл. 3). Ці дані знаходять своє пояснення, якщо звернутися до раніше наведених результатів (табл. 1), згідно з якими на тлі гострої гіпоксичної гіпоксії в поєднанні з гіперкапнією має місце суттєве ($P < 0,05$) зниження K_{01} при одночасному збільшенні $t_{1/2,\alpha}$. Причиною цього можуть бути функціональні порушення основних органів, що відповідають за метаболічні (печінка) та екскреторні (нирки) процеси за умови їхнього гіпоксичного пошкодження.

Порівняльний аналіз константи швидкості елімінації, яка, як відомо, знаходиться в зворотній пропорційній залежності до періоду напівелімінації, показує, що величина K_{el} під впливом гіпоксичного чинника вірогідно ($P < 0,05$) збільшується (на 27,27 %) відносно «норми». Про це свідчать дані, наведені в таблиці 3. Трагування цих даних, на нашу думку, не потребує спеціальних пояснень, оскільки зміни K_{el} підпорядковуються таким же чинникам впливу, як і $t_{1/2}$. Разом з тим, варто

зазначити, що, оскільки найбільша питома вага в екскреторних процесах будь-якого ксенобіотика, у тому числі й ВІТАГЕРМ-3, належить нирковій складовій, то стає зрозумілим, що за умов ГЗП, тобто на тлі різкого енергодефіциту, страждають енергозалежні процеси реабсорбції. У кінцевому підсумку це може впливати й на прискорення (відносно «норми») швидкості елімінації.

На особливу увагу заслуговує порівняльна оцінка такого важливого, з точки зору елімінаційних процесів, фармакокінетичного параметру, як загальний кліренс. Із таблиці 3 видно, що рівень Cl_T за умов експерименту в обох групах є практично незмінним ($P > 0,05$). Цей експериментально доведений факт можна пояснити одночасним зменшенням K_{01} та збільшенням K_{el} у тварин з ГЗП, що й призводить у кінцевому підсумку до деякої рівноваги цих процесів та нівелює будь-яку різницю показника Cl_T в обох групах.

І, зрештою, порівняльна оцінка середнього часу знаходження в організмі ВІТАГЕРМ-3 за умов експерименту чітко вказує на те (табл. 3), що на тлі гострого кисеньдефіцитного стану даний показник вірогідно ($P < 0,05$) зменшується порівняно з «нормою». Ці дані можна пояснити тим, що в групі гіпоксичних тварин має місце певне пригнічення процесів всмоктування ВІТАГЕРМ-3 та прискорення його елімінації, що призводить до зменшення MRT ВІТАГЕРМ-3 в організмі щурів із ГЗП.

Підсумовуючи результати визначення фармакокінетичного профілю елімінації ВІТАГЕРМ-3 у «нормі» та при ГЗП, вважаємо за потрібне підкреслити, що на фоні гіпоксичного пошко-

Таблиця 3

Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес елімінації з центральної камери ВІТАГЕРМ-3 при його внутрішньочеревинному введенні в дозі 49 мг/кг, n = 7

| Параметр | Позначення, розмірність | Група тварин | | P |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------|-------------|--------|
| | | «норма» | ГЗП | |
| Період напівелімінації | $t_{1/2}$, год | 8,24 ± 0,65 | 6,32 ± 0,51 | < 0,05 |
| Константа швидкості елімінації | K_{el} , год ⁻¹ | 0,08 ± 0,01 | 0,11 ± 0,01 | < 0,05 |
| Загальний кліренс | Cl_T , мл/хв | 0,83 ± 0,05 | 0,89 ± 0,07 | > 0,05 |
| Середній час перебування в організмі | MRT, год | 12,50 ± 1,11 | 9,09 ± 0,96 | < 0,05 |

дження організму суттєвим змінам піддаються такі параметри, як $t_{1/2}$ та K_{el} . Ці дані свідчать про беззаперечну необхідність враховувати їх при проведенні клінічних досліджень та в подальшому при наданні допомоги постраждалим від ГЗП на дошпитальному етапі. Безумовно, що корекція режиму дозування ВІТАГЕРМ-3 за умов невідкладної допомоги має бути в

суворій відповідності до стану постраждалого, тобто, величина дози ВІТАГЕРМ-3 має бути прямо пропорційною тяжкості гіпоксії.

Таким чином, на кінетику ВІТАГЕРМ-3 значний вплив має екстремальний кисеньдефіцитний стан, що розвивається за умов ГЗП. Цей факт експериментально доведено при дослідженні всіх етапів фармакокінетики ВІТАГЕРМ-3.

1. 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.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / під ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2002. – 567 с.
3. Кресюн В. Й. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / Кресюн В. Й., Відавська А. Г., Шемонаєва К. Ф. // Одеський медичний журнал – 2000. – № 6 (62). – С. 7–11.
4. Кравец Д. С. Оптимизация методических приемов расчета параметров хемобиокинетики с помощью прикладных программ для ЭВМ / Кравец Д. С. // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 90–91.

**Е. А. Шебалдова, Д. С. Кравец, В. Д. Лук'янчук,
І. Й. Сейфулліна, Е. Э. Марцинко**

Сравнительная фармакокинетика ВІТАГЕРМ-3 в норме и в условиях острой гиперкапнической гипоксии

На модели острой гипоксической гипоксии, развивающейся у крыс в замкнутом пространстве, в сравнительном аспекте исследованы основные показатели фармакокинетики потенциального антигипоксанта – ВІТАГЕРМ-3.

Установлено, что на фоне гипоксического повреждения организма существенным изменениям подвергаются такие параметры, как период полужизни и константа скорости элиминации, а именно: увеличивается величина $t_{1/2}$ и уменьшается значение K_{el} , что свидетельствует о необходимости учитывать эти изменения в последующем при оказании помощи пострадавшим от гипоксии замкнутого пространства на догоспитальном этапе.

Также показано, что на кинетику ВІТАГЕРМ-3 существенное влияние оказывает изучаемое экстремальное кислороддефицитное состояние. Этот факт экспериментально доказан при исследовании всех этапов фармакокинетики ВІТАГЕРМ-3 в обеих группах сравнения: всасывания, распределения и элиминации.

Ключевые слова: фармакокинетика, ВІТАГЕРМ-3, острая гиперкапническая гипоксия

К. О. Shebaldova, D. S. Kravets, V. D. Lukyanchuk, I. I. Seifullina, E. E. Martsinko Comparative pharmacokinetics VITAGERM-3 in the normals and in the conditions of acute hypercapnic hypoxia

Identification and analysis of pharmacokinetic parameters of the potential drug is an integral part of their pre-clinical studies. The data obtained allow objectively ascertain potential drug tropism to different organs and tissues, and to establish therapeutically important indicators of absorption and elimination, which, in turn, allow to select the most efficient drug therapy and predict its possible complications. Therefore, the aim of the study was to compare pharmacokinetics of the new antihypoxants VITAGERM-3 in health and under acute hypercapnic hypoxia. The main pharmacokinetic parameters of the potential antihypoxant – VITAGERM-3 were studied under the model of acute hypoxic hypoxia in confined space on rats. It has been found that in hypoxic condition the significant changes in parameters of half elimination period and elimination constant, namely: increasing the value of $t_{1/2}$ and decreases the value of K_{el} , were observed. The changes need to be taken into account in the provision of assistance to victims of hypoxia enclosed space in the prehospital stage after clinical researches. It was found also that the kinetics VITAGERM-3 significantly affected under extreme oxygen deficit condition. This fact is proved experimentally in the study of all phases of pharmacokinetics VITAGERM-3 in both groups of rats, namely on the stages of absorption, distribution and elimination.

Key words: pharmacokinetics, VITAGERM-3, acute hypercapnic hypoxia

Надійшла: 28.11.2013 р.

Контактна особа: Лук'янчук Віктор Дмитрович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», буд. 1, кв. 50-річчя Оборони Луганська, м. Луганськ, 91045. Тел.: +38 0 642 63 02 77.