

В. Д. Лук'янчук<sup>1</sup>, Є. М. Поліщук<sup>1</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>2</sup>,  
Н. В. Рисухіна<sup>1</sup>, О. Е. Марцинко<sup>2</sup>, О. А. Чебаненко<sup>2</sup>

## **Порівняльна оцінка фармакологічної активності координаційних сполук біс(цитрато)германатів та станатів на моделі закритої черепно-мозкової травми**

<sup>1</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет»  
<sup>2</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

*Ключові слова:* координаційні сполуки германію та олова, закрита черепно-мозкова травма

Важливою проблемою сучасної медицини залишається пошук та розробка засобів адекватної фармакокорекції багатоконпонентних порушень при травматичному пошкодженні головного мозку внаслідок закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ). Проблема ЗЧМТ останніми десятиліттями набула неабиякого соціального значення. Травматичне пошкодження головного мозку, як причина інвалідизації та смертності, беззаперечно лідирує серед травм людини різних локалізацій, а в осіб молодого віку ЗЧМТ займає перше місце в структурі смертності, випереджаючи навіть пухлини та серцево-судинні захворювання [1].

Відомо, що травматичне ушкодження головного мозку запускає складний каскад метаболічних порушень, результатом якого є розвиток енергетичного дефіциту та процесів ендогенної інтоксикації. Внаслідок цього виникають вторинно зумовлені структурно-функціональні порушення нейронів, найчастіше ішемічного характеру [2]. Даний каскад метаболічних порушень реалізується із залученням низки біохімічних, патофізіологічних механізмів і проявляється тяжким перебігом клінічної симптоматики [3, 4]. Саме на корекцію такого типу ушкоджень і спрямована патогенетично обґрунтована медикаментозна терапія ЗЧМТ.

Сьогодні фахівці всього світу приділяють велику увагу фармакологічним властивостям координаційних сполук германію, які мають широкий спектр

фармакотерапевтичної дії [5–8], у тому числі церебропротекторну [9, 10]. Саме реалізація такого роду фармакодинамічних ефектів для корекції відповідних ланок патогенезу ЗЧМТ видається ефективною в ранньому періоді ЗЧМТ.

*Мета дослідження* – провести скринінг високоефективного засобу церебропротекторної дії на моделі ЗЧМТ серед уперше синтезованих комплексних сполук германію та стануму.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 200–220 г обох статей згідно з методичними рекомендаціями ДП «Державний експертний центр МОЗ України» [11] у лабораторії кафедри фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет» (ЛугДМУ), сертифікованій ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Експериментальною моделлю ЗЧМТ був патологічний процес, що розвивається у тварин на тлі нанесення дозованого за силою та орієнтованого за локалізацією удару вільнопадаючим вантажем масою 45 г на тім'яну ділянку черепа щурів, що знаходилися під легким ефірним наркозом та були зафіксовані у вдосконаленій камері Когана за допомогою спеціального пристрою оригінальної конструкції [12]. Клінічна картина ЗЧМТ, що моделюється, відповідає ушкодженню головного мозку середнього ступеня [13].

Усі тварини були розподілені на групи по 6 щурів у кожній: інтактну, контрольну, референтну та 10 дослідних груп. Щурам дослідної серії внутрішньо-очеревинно вводили досліджувані сполуки у вигляді 1 % розчину в дозах

120 та 20 мг/кг (табл. 1) через 30 хв після нанесення дозованого удару. Відмінності в дозуванні сполук, що вивчаються, зумовлені ступенем попередньо визначеної токсичності. Як препарат порівняння було обрано загальновідомий та добре вивчений фармакотерапевтичний засіб церебропротекторної дії, що широко застосовують у неврологічній практиці та експериментальній фармакології – пірацетам (Дарниця, Україна), який тваринам референтної групи вводили в дозі 100 мг/кг у вигляді 20 % розчину також через 30 хв після моделювання патології. Контрольній серії щурів після нанесення ЗЧМТ внутрішньоочеревинно вводили еквів'ємну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду. При виборі режиму дозування вищезазначених сполук виходили з багаторічного досвіду роботи співробітників кафедри фармакології ЛуГДМУ у сфері пошуку та розробки засобів фармакокорекції екстремальних станів гіпоксичного генезу [9–11], а також вивчення фармакодинаміки препаратів метаболічного типу дії [14, 15].

У скринінгових дослідженнях використовували різнометальні біс(цитрато)германати(станати), що синтезовані вперше в лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом доктора хімічних наук, професора І. Й. Сейфулліної: № 1 – магній біс(цитрато)германат, № 2 – манган біс(цитрато)германат, № 3 – ферум біс(цитрато)германат, № 4 – кобальт біс(цитрато)германат, № 5 – нікель біс(цитрато)германат, № 6 – цинк біс(цитрато)германат, № 7 – магній біс(цитрато)станат, № 8 – кобальт біс(цитрато)станат, № 9 – нікель біс(цитрато)станат, № 10 – цинк біс(цитрато)станат.

Фармакотерапевтичну ефективність усіх досліджуваних сполук оцінювали за 24 год після початку моделювання ЗЧМТ за маркерними показниками ендогенної інтоксикації посттравматичного генезу – умістом молекул середньої маси (МСМ) [16] та кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-реактивів [17] у крові щурів.

Таблиця 1

*Критерії кількісної оцінки загального стану експериментальних тварин*

Показник	Виразність показника	Оцінка в балах
Рухова активність	Відсутність ознаки	0
	Ознака виражена слабо	1
	Ознака виражена помірно	2
	Активний признак (що відповідає нормі)	3
Реакція на звук	Відсутність ознаки	0
	Ознака виражена слабо	1
	Ознака виражена помірно	2
	Активний признак (що відповідає нормі)	3
Реакція на больовий подразнювач	Відсутність ознаки	0
	Ознака виражена слабо	1
	Ознака виражена помірно	2
	Активний признак (що відповідає нормі)	3
Харчова поведінка	Їжу не вживає	0
	Вживає їжу в незначних кількостях	1
	Вживає їжу недостатньо	2
	Звичайний (відповідає нормі) харчовий режим	3
Питна поведінка	Воду не п'є	0
	Погано п'є воду	1
	П'є воду менше або значно більше за добову норму	2
	Звичайний питний режим	3

Оцінку загального стану експериментальних тварин проводили щодня протягом 3 діб за наступними запропонованими критеріями, що представлені в таблиці 1 [18]. Інтегральну тяжкість стану щурів виражали середньою арифметичною кількістю балів за критеріями, що наведені в таблиці 1.

Отримані результати обробляли за допомогою U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні [19]. Відмінності вважали вірогідними при значимості не менше 95 % за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0.

**Результати та їх обговорення.** Отримані в експерименті дані наведено в таблиці 2. Вони свідчать про наявність

у представників досліджуваної групи координаційних сполук германію з біолігандами фармакотерапевтичної ефективності різного ступеня. При цьому варто наголосити, що серед усіх досліджуваних субституентів максимальну здатність знижувати вміст універсальних маркерів ендогенної інтоксикації має сполука № 3 – ферум бис(цитрато)германат, на фоні введення якої концентрація МСМ знижується в 4,27 разу, а рівень ТБК-реактантів нижче на 25 % порівняно з контрольною групою. Більше того, за вмістом середньомолекулярних пептидів сполука № 3 у 1,75 разу перевершує цей показник відносно референтної групи (табл. 2).

Таблиця 2

*Вплив координаційних сполук германію та стануму з лимонною кислотою на вміст молекул середньої маси (МСМ) та ТБК-реактантів у крові щурів із ЗЧМТ, n = 6*

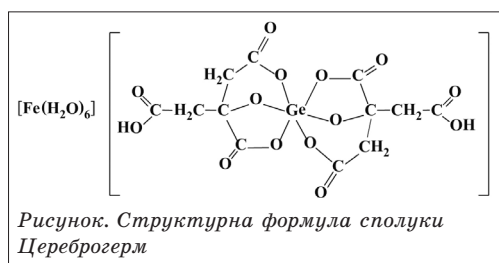
Група тварин (шифр сполуки)	Хімічна назва та формула сполуки	Статистичний показник	Рівень МСМ (у. о.)	Рівень ТБК-реактантів (ммоль/мл)
Інтактна	–	M ± m	0,07 00,003	152,8 8,82
Контрольна (ЗЧМТ)	–	M ± m P <sub>1</sub>	0,551 0,011 > 0,05	196,6 14,14 0,043
Референтна (пірацетам, 100 мг/кг)	–	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub>	0,266 0,018 0,028 0,028	155,7 8,6 > 0,05 0,028
№ 1 (120 мг/кг)	Магній бис(цитрато)германат [Mg(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ge(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,282 0,023 0,028 0,046 > 0,05	240,4 9,61 0,028 0,05 0,028
№ 2 (120 мг/кг)	Манган бис(цитрато)германат [Mn(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ge(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,14 00,018 0,028 0,028 >0,05	145,3 10,2 0,025 0,046 0,028
№ 3 (120 мг/кг)	Ферум бис(цитрато)германат [Fe(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ge(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O (Цереброгерм)	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,129 0,007 0,028 0,028 0,028	147,43 7,26 > 0,05 0,028 > 0,05
№ 4 (20 мг/кг)	Кобальт бис(цитрато)германат [Co(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ge(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,381 0,015 0,028 0,028 0,028	239,92 8,26 0,028 > 0,05 0,028

Група тварин (шифр сполуки)	Хімічна назва та формула сполуки	Статистичний показник	Рівень МСМ (у. о.)	Рівень ТБК-реактантів (ммоль/мл)
№ 5 (20 мг/кг)	Нікель біс(цитрато)германат [Ni(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ge(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,299 0,012 0,028 0,028 0,043	261,89 5,49 0,028 > 0,05 0,028
№ 6 (20 мг/кг)	Цинк біс(цитрато)германат [Zn(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ge(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,455 0,023 0,028 0,028 0,028	244,5 4,52 0,028 > 0,05 0,028
№ 7 (120 мг/кг)	Магній біс(цитрато)станат [Mg(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Sn(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,257 0,015 0,028 0,028 0,035	149,3 8,71 > 0,05 0,028 > 0,05
№ 8 (20 мг/кг)	Кобальт біс(цитрато)станат [Co(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Sn(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,391 0,027 0,028 0,028 0,028	284,79 8,83 0,028 0,046 0,028
№ 9 (20 мг/кг)	Нікелю біс(цитрато)станат [Ni(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Sn(HCitr) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,466 0,017 0,028 0,028 0,028	256,4 8,39 0,028 0,025 0,028
№ 10 (120 мг/кг)	Цинк біс(цитрато)станат [Zn(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Sn(HCitr) <sub>2</sub> ]·3H <sub>2</sub> O	M ± m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	0,376 0,019 0,028 0,028 0,028	149,6 5,23 0,043 0,046 > 0,05

Примітка. Тут і в табл. 3: P розраховано за U-критерієм Вількоксона-Манна-Уїтні, вірогідно порівняно з: P<sub>1</sub> – інтактною; P<sub>2</sub> – контрольною; P<sub>3</sub> – референтною групою.

Структурна формула сполуки № 3, яка отримала робочу назву Цереброгерм, представлена на рисунку.

Менший порівняно зі сполукою № 3 та референтним препаратом, але досить суттєвий церебропротекторний ефект за умов травматичного пошко-



дження головного мозку реалізує сполука № 2 – манган біс(цитрато)германат (табл. 2).

Децю меншу церебропротекторну активність порівняно з фармакологічними речовинами № 3 та № 2 виявляють сполуки № 1 та № 7, при введенні яких вміст МСМ є в 2,2 та 2,0 разу відповідно вищим, ніж при застосуванні сполуки № 3. Проте сполука № 7 за рівнем ТБК-реактантів знаходиться на рівні з найефективнішою сполукою (№ 3), а сполука № 1 зовсім не здатна знижувати концентрацію ТБК-реактантів, і їхній рівень навіть вищий за такий, що є в контрольній групі тварин.

Уведення тваринам із ЗЧМТ сполуки № 10 показало найменший фармакотерапевтичний ефект. Хоча дана сполука і зменшувала вірогідно ( $P < 0,05$ ) концентрацію ТБК-реактивних відносно контролю, за рівнем МСМ її показник був найгіршим, тобто в 3 рази вищим, ніж у сполуки-лідера № 3.

Аналіз результатів, отриманих при введенні сполук № 4, № 5, № 6, № 8 та № 9, показує, що вони мають досить низьку фармакотерапевтичну ефективність, тож їхнє подальше фармакологічне вивчення не є доцільним.

Результати біохімічних досліджень знайшли своє повне підтвердження і при аналізі клінічної картини раннього посттравматичного періоду після перенесеної ЗЧМТ на тлі застосування координаційних сполук германію та стануму.

Динаміка загального стану експериментальних тварин, наведена в таблиці 3, у цілому демонструє тяжкий перебіг раннього посттравматичного періоду ЗЧМТ. Показано, що нерухомість, млявість, загальмованість та пасивність найвираженіші в щурів контрольної групи не тільки в перші години після нанесення ЗЧМТ, але навіть через 3 доби спостереження. Гіпоксією та ішемією головного мозку, що виникає внаслідок травми, пояснюються апатія та напівнепритомний стан, що спостерігаються у щурів протягом перших 4–6 год. Крім того, у контрольних щурів майже відсутня спонтанна рухова активність, а також реакція на дотик та пощипування хвоста та кінцівок аж до значного підвищення порогу чутливості до рівня індукованого болю. Різка адинамія проявляється тим, що тварини контрольної групи протягом 4–6 год після травми лежать на животі з витягнутими впродовж тулуба кінцівками і лише під кінець першої доби спостереження починають мляво пересуватися. При цьому жодна тварина не вживає води і їжі протягом півтори діб. Реакція на світлові й звукові подразники в контрольних щурів різко знижена, майже до повної відсутності. І навіть на 3 добу спостереження відновлення загального стану щурів із ЗЧМТ, що

не отримали лікування, не відбувається. Це, вірогідно, пояснюється розвитком значного набряку-набухання головного мозку, який і зумовлює зазначену вище центральну симптоматику.

Порівняльна оцінка клінічної картини тварин різних груп показує, що їхній загальний стан має різний ступінь тяжкості залежно від сполуки, що застосовували. Так, на фоні введення сполуки № 3 плин клінічної картини екстремального стану, що моделюється, за кількісними показниками (табл. 3) найсприятливіший порівняно не тільки з контролем, а й з іншими сполуками та референтною групою. Це проявляється відносно ранньою (через 6 год) нормалізацією дихання, а також досить швидким відновленням рухової активності, а через 10 год після отримання травми щури на тлі застосування сполуки № 3 (Цереброгерму) достатньо вільно пересуваються по клітці, приймають їжу, п'ють воду, помірно реагують на тактильні та звукові подразники. Зазначимо, що на 3 доби спостереження загальний стан щурів, яких лікували ферумбіс(цитрат)германатом, не відрізняється від інтактних тварин.

Близькою до вищеописаного стану є клінічна картина на тлі введення сполуки № 2, проте, у деяких щурів ще й на 3 добу експерименту стан повністю не відновився, про що свідчать більш низькі кількісні показники (табл. 3). У цих тварин спостерігали деяку млявість, помірну реакцію на звуковий та больовий подразнювачі, менше за добову норму споживання їжі та води.

Деяко гіршим є загальний стан щурів із ЗЧМТ на тлі введення сполук № 7 та № 1, а найгіршим та приблизно однаковим є загальний стан щурів із ЗЧМТ, яких лікували сполуками за номерами 4, 5, 6, 8, 9 та 10. При цьому стан тварин, що отримали сполуки № 4, № 8 та № 9 (табл. 3), упродовж 3 діб спостереження майже не відрізнявся від щурів групи контролю, загальний стан яких було описано вище.

*Динаміка загального стану експериментальних тварин при застосуванні координативних сполук германію та стануму з лимонною кислотою на моделі ЗЧМТ, n = 6*

Група тварин	Статистичний показник	Загальний стан тварин (у балах)		
		1 доба	2 доба	3 доба
Інтактна	M ± m	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00
Контрольна	M ± m	0,17 ± 0,17	0,67 ± 0,21	1,00 ± 0,00
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
Пірацетам (100 мг/кг)	M ± m	1,33 ± 0,21	1,50 ± 0,22	2,17 ± 0,17
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,043
	P <sub>2</sub>	0,043	0,043	0,028
№ 1 (120 мг/кг)	M ± m	0,83 ± 0,17	1,17 ± 0,17	2,00 ±
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
	P <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	0,028
	P <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
№ 2 (120 мг/кг)	M ± m	1,33 ± 0,21	1,50 ± 0,22	2,50 ± 0,22
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	> 0,05
	P <sub>2</sub>	0,043	0,043	0,028
	P <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
№ 3 (120 мг/кг)	M ± m	1,50 ± 0,22	1,83 ± 0,17	3,00 ± 0,00
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	> 0,05
	P <sub>2</sub>	0,043	0,028	0,028
	P <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	0,043
№ 4 (20 мг/кг)	M ± m	0,33 ± 0,21	0,83 ± 0,17	1,00 ± 0,00
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
	P <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P <sub>3</sub>	0,043	> 0,05	0,028
№ 5 (20 мг/кг)	M ± m	0,50 ± 0,22	1,00 ± 0,00	1,17 ± 0,17
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
	P <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P <sub>3</sub>	0,043	> 0,05	0,028
№ 6 (20 мг/кг)	M ± m	0,83 ± 0,17	1,17 ± 0,17	1,33 ± 0,21
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
	P <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P <sub>3</sub>	0,028	> 0,05	0,043
№ 7 (120 мг/кг)	M ± m	1,33 ± 0,21	1,50 ± 0,22	2,17 ± 0,17
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,043
	P <sub>2</sub>	0,043	0,043	0,028
	P <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
№ 8 (20 мг/кг)	M ± m	0,17 ± 0,17	0,50 ± 0,22	1,00 ± 0,00
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
	P <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P <sub>3</sub>	0,028	0,028	0,028
№ 9 (20 мг/кг)	M ± m	0,33 ± 0,21	0,83 ± 0,17	1,00 ± 0,00
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
	P <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P <sub>3</sub>	0,043	> 0,05	0,028
№ 10 (120 мг/кг)	M ± m	0,50 ± 0,22	1,00 ± 0,00	1,17 ± 0,17
	P <sub>1</sub>	0,028	0,028	0,028
	P <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P <sub>3</sub>	0,043	> 0,05	0,028



## Висновок

На підставі отриманих результатів комплексного скринінгового дослідження на моделі травматичного пошкодження головного мозку серед нових координаційних біс(цитрато)германатів і станатів найвиразніший лікувальний ефект проявляє координаційна сполука ферум біс(цитрато)германат (Цереброгерм). Про це свідчить її найбільша здатність знижувати вміст таких маркерів посттравматичної ендогенної інтоксикації, як ТВК-реактанти

та середньомолекулярні пептиди, у тому числі й порівняно з референтним препаратом. Усе це цілком співвідноситься з більш сприятливим перебігом клінічної картини раннього посттравматичного періоду ЗЧМТ. З огляду на це, є всі підстави вважати експериментально обґрунтовано високу фармако-терапевтичну ефективність Цереброгерму, що робить доцільними подальші поглиблені дослідження з метою з'ясування механізмів реалізації його лікувальної дії за умов ЗЧМТ.

1. Беленичев И. Ф. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, А. Д. Середя // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 2 (32). – С. 76–86.
2. Факторы риска летального исхода в остром периоде травматической болезни / Е. А. Лебедева, А. Д. Беляевский, А. А. Куртасов, З. А. Немкова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 24–29.
3. Живолупов С. А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, С. В. Коломенцев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 10. – С. 42–46.
4. Корекція порушень церебральної гемодинаміки та когнітивних порушень у хворих з легкою черепно-мозковою травмою / Л. А. Дзяк, В. М. Сук, А. Г. Сірко [та ін.] // Нейро News: психоневрологія і нейропсихіатрія. – 2009. – № 1 (12). – С. 72–76.
5. Скринінг та порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'яничук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 15–19.
6. Координаційні сполуки германію – потенційні засоби знешкодження при ендотоксикозі / В. Й. Кресун, Т. Р. Лучишин, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // Журнал АМН України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 120–125.
7. Immunological control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in an immunodeficient murine model of thermal injuries / Т. Katakura, Т. Yoshida, М. Kobayashi [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2005. – V. 142 (3). – P. 419–25.
8. Effectiveness of propagermanium treatment in multiple myeloma patients / Y. Tsutsumi, J. Tanaka, H. Kanamori [et al.] // Eur. J. Haematol. – 2004. – V. 73 (6). – P. 397–401.
9. Скринінг і порівняльна оцінка протиішемічної ефективності серед координаційних сполук германію при гострій цереброваскулярній недостатності / В. Д. Лук'яничук, І. О. Житіна, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 61–64.
10. Скринінг потенціальних церебропротекторів в ряду нових координаційних сполук германію з комплексами і гидроксикарбоновими кислотами на моделі тотальної ішемії головного мозку / В. Д. Лук'яничук, О. В. Крылова, І. Й. Сейфулліна, В. М. Ткаченко // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 122–125.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації / под ред. чл.-корр. АМН України А. В. Стефанова]. – К., 2002. – 567 с.
12. Патент на корисну модель 13678, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'яничук, О. В. Шевчук, О. В. Бадінов. – № u 2005 09483; Заявл. 10.10.05; Опубл. 17.04.06, Бюл. №4 – 8 с.
13. Травматологія: національне керівництво / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 808 с. – (Серія «Національні керівництва»).
14. Садовник О. В. Вплив корвітину на параметри біохімічної детоксикації у тварин з механічною травмою головного мозку / О. В. Садовник, О. В. Шевчук, В. Д. Лук'яничук // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – № 2. – С. 74–77
15. Гаврилов І. І. Основи патогенезу синдрому тривалого розчавлення та теоретичне обґрунтування доцільності доклінічного вивчення корвітину як засобу фармакотерапії / І. І. Гаврилов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 5–11.
16. Корякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–7.

- 
- 
17. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Стальная И. Д., Гаршвили Г. Г. // *Современные методы в биохимии: Под ред. Ореховича В. И.* – М. : Медицина, 1977. – С. 57–59.
  18. *Фадеев С. Б.* Интегральная количественная оценка общего состояния животных в экспериментальной хирургии // С. Б. Фадеев, Д. В. Волков / *Вестник ОГУ.* – 2013. – № 1 (150). – С. 147–150.
  19. *Петри А.* Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 143 с.

***В. Д. Лукьянчук, Е. М. Полищук, И. И. Сейфуллина, Н. В. Рисухина, О. Е. Марцинко, А. А. Чебаненко***

**Сравнительная оценка фармакологической активности координационных соединений бис(цитрато)германатов и станнатов на модели закрытой черепно-мозговой травмы**

Проблема закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) за последние десятилетия приобрела широкое социальное значение. Травматическое повреждение головного мозга, как причина инвалидизации и смертности, несомненно, лидирует среди травм человека различных локализаций. В настоящее время специалисты всего мира уделяют большое внимание фармакологическим свойствам координационных соединений германия и станнума, которые обладают широким спектром фармакотерапевтической активности, в том числе церебропротекторными свойствами. Фармакотерапевтическую эффективность всех исследуемых соединений оценивали через 24 ч после моделирования ЗЧМТ по маркерным показателям эндогенной интоксикации посттравматического генеза в крови крыс – уровню молекул средней массы (МСМ) и конечных продуктов ПОЛ – ТБК-реактантов. Оценку общего состояния экспериментальных животных проводили ежедневно в течение 3 сут по критериям, которые выражались средним арифметическим количеством баллов. В результате комплексного скринингового исследования на модели ЗЧМТ среди представителей координационных комплексов германия и станнума выделено соединение, проявляющее наибольшую эффективность, которым является бис(цитрато)германат железа (Цереброгерм). Установлено, что Цереброгерм достоверно снижает показатели эндотоксикоза в крови (ТБК-реактанты, МСМ). При этом течение клинической картины раннего посттравматического периода ЗЧМТ более благоприятное. Это является основанием считать целесообразными последующие углубленные исследования механизмов реализации лечебного действия Цереброгерм в условиях ЗЧМТ.

*Ключевые слова: координационные соединения германия и олова, закрытая черепно-мозговая травма*

***V. D. Lukjanchuk, Y. M. Polishchuk, I. J. Seifullina, N. V. Rysukhina, O. E. Martsynko, O. A. Chebanenko***

**Comparative study of pharmacological activity of the coordination compounds bis(citrate)germanates and stannates on the model of closed cranio-cerebral injury**

The problem of closed cranio-cerebral trauma (intracranial injury) over the past decade has gained a broad social significance. Traumatic brain injury as a cause of morbidity and mortality undoubtedly lead among other human injuries of different locations. Now experts all over the world pay much attention to the pharmacological properties of coordination compounds of germanium and stannum, which possess a wide range of pharmacotherapeutic activities, including cerebroprotective properties. Pharmacotherapeutic efficiency of all the test compounds was evaluated in 24 hours after modeling of intracranial injury on the level marker for endogenous intoxication of traumatic genesis in rats' blood - middle weight molecules and end products of lipid peroxidation – TBA- reactants. The general condition of the experimental animals was carried out daily for 3 days according to the criteria which were expressed in arithmetic average number of points. As a result of complex screening study on the model of closed cranio-cerebral injury (intracranial injury) among the coordination complexes of germanium and stannum was found a compound showing the highest efficiency, which is bis(citrate)germanate with iron (Cerebrogerm). It was found that Cerebrogerm significantly reduces indexes of endotoxemia in the blood serum (TBA-reactants, middle weight proteins). At the same time the clinical picture of early posttraumatic period of intracranial injury is more favorable. It serves as a basis for subsequent researches of the mechanisms of realization of it's treatment action in conditions of intracranial injury.

*Key words: coordinative germanium and stannum compounds, closed cranio-cerebral injury*

*Надійшла: 24.03.2014 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 0642 63 02 77. Електронна пошта: r.i.n.a@bk.ru