УДК 615.017:661.718.6:57.043

В. Д. Лук'янчук[1], Є. М. Поліщук[2], І. Й. Сейфулліна[3], Н. В. Рисухіна[2], О. Е. Марцинко[3]

Порівняльна фармакокінетика потенційного церебропротектора «Цереброгерм» на етапі абсорбції в нормі та при закритій черепно-мозковій травмі

[1]ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
[2]ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
[3]Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: фармакокінетика, координаційні сполуки германію, абсорбція, закрита черепно-мозкова травма, Цереброгерм

Закрита черепно-мозкова травма (ЗЧМТ) характеризується поширеністю, різноманіттям патогенезу, клінічних проявів та тяжкістю перебігу, що зумовлює високу смертність та інвалідизацію потерпілих, випереджаючи навіть пухлини та серцево-судинні захворювання [1, 2].

Проблема інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми особливої актуальності набуває у великих промислових регіонах, зокрема на Донбасі, де частота травматизму в працюючих у вугільній промисловості значно більша, ніж в інших галузях [3, 4].

Сучасна концепція науково-обґрунтованого лікування наслідків ЗЧМТ у ранньому посттравматичному періоді базується на знанні тонких механізмів формування вторинних нейрональних ушкоджень, серед яких ключовими ланками визнано гіпоксію/ішемію, порушення прооксидантно-антиоксидантного та енергетично-вуглеводного балансу, унаслідок чого розвивається ендотоксемія та поліорганна недостатність, що, власне, і є причиною загибелі постраждалих [5–8].

Сьогодні в арсеналі лікарів є певний набір лікарських засобів патогенетичного спрямування для усунення тих чи інших наслідків травматичного (механічного) ушкодження головного мозку. Однак треба визнати, що за фармакокоригуючою ефективністю та безпечністю далеко не всі препарати відповідають сучасним запитам практичної медицини. Це диктує нагальну потребу пошуку та розробки нових церебропротекторів, які здатні забезпечити не тільки високу активність, але й бути безпечними в токсикологічному відношенні.

Разом з тим, на доклінічному етапі створення нових ліків обов'язковим є дослідження їхньої фармакокінетики, що є науковим підґрунтям не тільки для розробки режиму дозування, але й оптимізації подальшого вивчення потенційного засобу в клінічній практиці.

Раніше проведеними скринінговими дослідженнями [9] було показано, що в ряду нових германійвмісних сполук найбільшу церебропротекторну активність порівняно з референтним препаратом має біс(цитрато)германат заліза з робочою назвою «Цереброгерм». Цереброзахисна властивість цієї сполуки зумовлена виразними антирадикальними ефектами, а також здатністю ефективно попереджати порушення енергетичного обміну на моделі ЗЧМТ [10, 11].

Отже, з огляду на вищенаведене, доцільність фармакокінетичного дослідження Цереброгерму на моделі ЗЧМТ є обґрунтованою.

Мета дослідження – провести доклінічну оцінку фармакокінетики Цереброгерму не етапі його всмоктування за умов травматичного пошкодження головного мозку порівняно зі здоровими тваринами.

Матеріали та методи. Досліди виконані на 60 білих статевозрілих нелінійних щурах обох статей масою 170–210 г після

© Колектив авторів, 2015

проходження карантину в умовах віварію ЛДМУ та відповідно до вимог комісії з біоетики університету. Експериментальною моделлю ЗЧМТ був патологічний процес, що розвивається в тварин після нанесення дозованого за силою та орієнтованого за локалізацією удару вільнопадаючим вантажем масою 45 г на тім'яну ділянку черепа щурів, що перебували під легким наркозом [12]. Тяжкість форми ЗЧМТ, що моделюється, за даними клінічної картини цілком відповідає механічному ушкодженню головного мозку середнього ступеня [13].

Фармакокінетичні дослідження виконані відповідно до інструктивно-методичних матеріалів [14, 15]. Цереброгерм визначали за вмістом германію в крові тварин без патології (норма) та тварин з моделлю ЗЧМТ [16].

Забір зразків крові зі стегнової вени здійснювали в динаміці: через 0,5; 2; 6; 12; 24 год з моменту одноразового внутрішньоочеревинного введення щурам Цереброгерму в раніше встановленому дозовому режимі 126 мг/кг [17].

З метою проведення в максимально коректному форматі порівняльного фармакокінетичного аналізу визначали низку наступних фармакокінетичних показників, що характеризують процес абсорбції потенційного засобу: константу швидкості абсорбції, період напівабсорбції, час досягнення максимальної концентрації та максимальну концентрацію препарату. Ці параметри розраховували за допомогою власних комп'ютерних програм у рамках одночасткової моделі зі всмоктуванням [18]. Отримані результати дослідження обробляли статистично на комп'ютері з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Отримані в експерименті дані, що характеризують процес всмоктування та фармакокінетичні параметри Цереброгерму на цьому етапі його проходження в організмі тварин, надано на рисунку та в таблиці.

Аналіз фармакокінетичних кривих, побудованих за концентрацією Цереброгерму в нормі та при ЗЧМТ у різні проміжки часу, дозволяє дійти висновку, що процес всмоктування відбувається досить швидко. На це вказує різкий підйом першого сегмента фармакокінетичної кривої, що характеризує процес надходження сполуки до системного кровообігу. При цьому в обох групах тварин Цереброгерм визначається в максимальних концентраціях від 6,20 до 7,23 мг/л на відрізку часу, що становить відповідно 2,47 та 2,12 год (рисунок та таблиця).

Більш детальну характеристику фармакокінетичних параметрів, що характеризують у порівняльному аспекті процес абсорбції координаційної сполуки

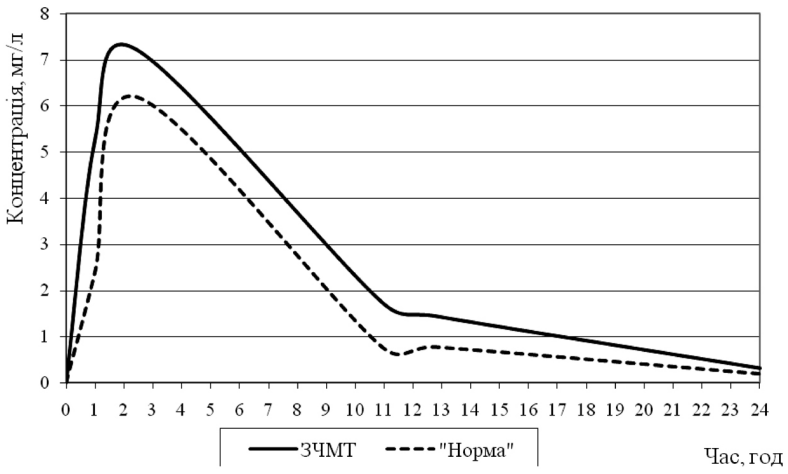

Рисунок. Фармакокінетичні криві Цереброгерму в сироватці крові в нормі та за умов закритої черепно-мозкової травми (дослід) після одноразового внутрішньоочеревинного введення в дозі 126 мг/кг

Таблиця

Фармакокінетичні параметри Цереброгерму, що характеризують процес абсорбції в організмі щурів у нормі та за умов закритої черепно-мозкової травми (n = 6)

Фармакокінетичний параметр	Позначення, розмірність	Група тварин	
		Норма	ЗЧМТ
Константа швидкості абсорбції	K_{01}, год$^{-1}$	1,24 ± 0,10	2,31 ±0,14*
Період напівабсорбції	$t_{1/2,a}$, год	0,56 ± 0,03	0,30 ± 0,003*
Час досягнення максимальної концентрації препарату	t_{max}, год	2,47 ± 0,14	2,12 ± 0,15
Максимальна концентрація препарату	C_{max}, мг/л	6,20 ± 0,59	7,23 ± 0,63

Примітка. $^{*}P < 0{,}001$ *порівняно зі здоровими тваринами (нормою).*

германію в нормі та за умов травми головного мозку, наведено в таблиці.

Ретельно проведений порівняльний аналіз величини константи швидкості абсорбції Цереброгерму показує, що швидкість надходження даної сполуки з очеревини в системний кровообіг здорових тварин (норма) становить 1,24 год$^{-1}$. Фізико-хімічні характеристики Цереброгерму та відносно великий просторовий розмір його молекули є, на нашу думку, свідченням того, що, процес всмоктування даної координаційної сполуки відбувається, скоріш за все, шляхом пасивної дифузії за рахунок взаємодії з фосфоліпідами, що, як відомо, відбувається без витрат енергії. Той факт, що Цереброгерм є ліпофільною сполукою, за умов ЗЧМТ має вирішальне значення для проникності гематоенцефалічного бар'єра та реалізації церебропротекторного ефекту цього потенційного лікарського засобу.

Проведення порівняльного аналізу процесу всмоктування Цереброгерму в «здорових» тварин (норма) та в щурів з травматичним пошкодженням головного мозку за величинами K_{01} дозволяє дійти висновку, що сполука набагато швидше надходить до кровообігу щурів дослідної групи. На це чітко вказує величина константи швидкості абсорбції Цереброгерму тварин з ЗЧМТ, яка збільшується на 86,3 % порівняно з нормою. Це можна пояснити порушенням гістогематичного бар'єра за умов ЗЧМТ, що й призводить до збільшення його проникності, а отже й швидкості абсорбції потенційного церебропротектора. Крім того, підвищення швидкості абсорбції можна пояснити із залученням даних [19, 20], згідно з якими при даному патологічному стані відбувається масивне вивільнення гістаміну, який значно підвищує проникність біологічних мембран клітин, у тому числі й нейроцитів головного мозку.

З величиною K_{01} тісно пов'язаний зворотно пропорційною залежністю період напівабсорбції, що характеризує час, необхідний для надходження половини введеної дози до системного кровообігу. Встановлено, що в групі щурів без патології (норма) $t_{1/2a}$ складає 0,56 год, а в дослідній групі зменшується майже в 2 рази і дорівнює 0,30 год. Іншими словами, латентний період дії Цереброгерму при травматичному пошкодженні головного мозку суттєво скорочується. Отже, ця зміна величини $t_{1/2a}$ на тлі ЗЧМТ у бік прискорення процесу абсорбції сприятиме швидкому розвитку церебропротекторного ефекту, що є головною метою лікування ЗЧМТ.

Додаткова інформація щодо інтенсивності розвитку церебропротекторного ефекту Цереброгерму отримана при визначенні його максимальної концентрації в сироватці крові за умов експерименту, що моделюється. Так, є експериментально обґрунтовані підстави констатувати, що за умов ЗЧМТ відбувається збільшення максимальної концентрації координаційної сполуки германію в сироватці крові до 7,23 мг/л порівняно з групою здорових щурів, де C_{max} становить 6,20 мг/л. Цей факт також можна пояснити тим, що згідно з даними літератури [19, 20], при травматичному пошкодженні головного

мозку відбувається надмірне вивільнення прозапальних цитокінів, що призводить до підвищення проникності біологічних мембран, у тому числі мембран ендотелію очеревини.

При аналізі такого параметра, як час досягнення максимальної концентрації, слід звернути увагу, що в тварин без патології та за умов ЗЧМТ величини t_{max} Цереброгерму в крові майже однакові та складають 2,47 та 2,12 год відповідно. Іншими словами координаційна сполука германію за умов ЗЧМТ досить швидко всмоктується в системний кровообіг, що зумовлює короткий латентний період розвитку фармакологічного ефекту.

Таким чином, порівняльний аналіз отриманих в експерименті даних, які характеризують перший етап фармакокінетики Цереброгерму – процес абсорбції, дозволяє дійти висновку, що за умов травматичного пошкодження головного мозку має місце прискорення процесу всмоктування потенційного церебропротектора в системний кровообіг. Це, на нашу думку, і зумовлює швидку реалізацію фармакотерапевтичного ефекту координаційної сполуки германію, що вивчається, за умов даного екстремального стану.

Висновок

Визначення параметрів фармакокінетики Цереброгерму на етапі абсорбції за умов травматичного пошкодження головного мозку показало, що відбувається значна модифікація кінетичного профілю сполуки порівняно з нормою. Встановлено, що за умов ЗЧМТ достовірно ($P < 0,001$) збільшується величина константи швидкості абсорбції (на 86,3 %) та зменшується значення періоду напівабсорбції (на 46,4 %).

1. *Andrew I. R.* Maas Moderate and severe traumatic brain injury in adults / Andrew I. R. Maas, Nino Stocchetti, Ross Bullock // Lancet Neurol. – 2008. – V. 7. – P. 728–741.
2. *Ельский В. Н.* Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, А. М. Кардаш, Г. А. Городник; Под ред. В. И. Черния. – Донецк, 2004. – 197 с.
3. *Ельский В. Н.* Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В. Н. Ельский, В. Г. Климовицкий, В. Н. Пастернак [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. –2003. – Т. 1, № 12. – С. 87–92.
4. *Шевчук О. В.* Експериментальне обґрунтування доцільності застосування α-ліпоєвої кислоти при закритій черепно-мозковій травмі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : *14.03.05* / Шевчук О. В.; *Інститут фармакології та токсикології*. – К., 2007. – 20 с.
5. *Садовник О. В.* Фармакотерапевтична ефективність корвітину при травматичному пошкодженні головного мозку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : *14.03.05* / Садовник О. В.; *Національний фармацевтичний університет*. – Харків, 2011. – 20 с.
6. Комплексная психоневрологическая и нейровизуализационная оценка состояния больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы / Ю. А. Щербук, А. А. Стрельников, А. С. Маликов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 1. – С. 131–137.
7. *Лук'янчук В. Д.* Стан окисного гомеостазу в корі головного мозку щурів із закритою черепно-мозковою травмою на тлі лікування корвітином / В. Д. Лук'янчук, О. В. Садовник // Матеріали II з'їзду ВГО «Всеукраїнської асоціації працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф». – К., 2008. – С. 93–94.
8. *Іванюшко О. В.* Особливості клініко-біохімічних порушень при ізольованій та поєднаній черепно-мозковій травмі / О. В. Іванюшко // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2008. – № 2. – С. 39–45.
9. Порівняльна оцінка церебропротекторної активності вперше синтезованих координаційних сполук біс(цитрато)германатів(станатів) на скринінговій моделі закритої черепно-мозкової травми / Лук'янчук В. Д., Поліщук Є. М., Сейфулліна І. Й. [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 2 (38). – С. 36–43.
10. Комплексна біохемілюмінесцентна оцінка церебропротекторної ефективності Цереброгерм на моделі закритої черепно-мозкової травми / Лук`янчук В. Д., Поліщук Є. М., Постернак Г. І. [та ін.] // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 6 (61). – С. 152–157.
11. Поліщук Є. М. Порушення енергетичного обміну при травматичному пошкодженні головного мозку та їх корекція за допомогою германій-вмісної координаційної сполуки Цереброгерм / Поліщук Є. М. // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2014. – № 2 (Т. 15). – С. 39–43.
12. Патент на корисну модель 13678, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'янчук, О. В. Шевчук, О. В. Бадінов. – № u 2005 09483; Заявл. 10.10.05; Опубл. 17.04.06, Бюл. № 4 – 8 с.

13. Травматология: национальное руководство / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 808 с. – (Серия «Национальные руководства»).
14. Доклиническое изучение фармакокинетики лекарственных средств / [Под ред. проф. В. С. Даниленко] // Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2002. – С. 548–559.
15. Методичні рекомендації по доклінічному вивченню фамакокінетики лікарських засобів / М. Я. Головенко, І. С. Безверха, В. А. Жила [та ін.]. – К. : МОЗ України, Український фармакологічний комітет, 1995. – 27 с.
16. *Кресюн В. Й.* Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / В. Й. Кресюн, А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6 (62). – С. 7–11.
17. *Полищук Е. Н.* Экспериментально-математический анализ режима дозирования потенциального церебропротектора Цереброгерма / Е. Н. Полищук, Д. С. Кравец // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2014. – № 4 (44). – С. 26–31.
18. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) / Н. Я. Головенко, В. Д. Лукьянчук, О. В. Жук [и др.]. – К. : Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. – 70 с.
19. *Спасов А. А.* Гистамин: рецепторы и гистаминергические вещества / А. А. Спасов, М. В. Черников // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – № 8 (Т. 34). – С. 3–15.
20. О роли гистамина и антигистаминных препаратов в онкогенезе / В. В. Сперанский, Е. К. Алехин, И. В. Петрова, В. Е. Алехин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – № 4 (Т. 5). – С. 151–156.

В. Д. Лук'янчук, Є. М. Поліщук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна, О. Е. Марцинко

Порівняльна фармакокінетика потенційного церебропротектора «Цереброгерм» на етапі абсорбції в нормі та при закритій черепно-мозковій травмі

Мета дослідження – провести доклінічну оцінку фармакокінетики Цереброгерму на етапі його всмоктування за умов травматичного пошкодження головного мозку порівняно зі здоровими тваринами.

Фармакокінетичні параметри Цереброгерму визначали за вмістом германію в крові щурів після одноразового внутрішньоочеревинного введення сполуки в дозі 126 мг/кг.

Дослідженнями з вивчення фармакокінетики оригінальної координаційної сполуки германію Цереброгерму на етапі абсорбції встановлено, що за умов закритої черепно-мозкової травми кінетика Цереброгерму значно модифікується порівняно з «нормою». За умов травматичного пошкодження головного мозку має місце прискорення процесу всмоктування потенційного церебропротектора до системного кровообігу. Це виражається в збільшенні константи швидкості абсорбції при одночасному зменшенні періоду напівабсорбції Цереброгерму за умов травматичного пошкодження головного мозку. За умов патології це буде сприяти пришвидшенню реалізації фармакодинамічних ефектів Цереброгерму як церебропротектора.

Ключові слова: фармакокінетика, координаційні сполуки германію, абсорбція, закрита черепно-мозкова травма, Цереброгерм

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

Сравнительная фармакокинетика потенциального церебропротектора «Цереброгерма» на этапе абсорбции в норме и при закрытой черепно-мозговой травме

Цель исследования – провести доклиническую оценку фармакокинетики Цереброгерма на этапе его всасывания в условиях травматического повреждения головного мозга по сравнению со здоровыми животными.

Фармакокинетические параметры Цереброгерма определяли по содержанию германия в крови крыс после однократного внутрибрюшинного введения вещества в дозе 126 мг/кг.

Исследованиями по изучению фармакокинетики оригинального координационного соединения германия Цереброгерма на этапе абсорбции установлено, что в условиях закрытой черепно-мозговой травмы кинетика Цереброгерма значительно модифицируется по сравнению с «нормой». В условиях травматического повреждения головного мозга имеет место ускорение процесса всасывания потенциального церебропротектора в системный кровоток. Это выражается в увеличении константы скорости абсорбции при одновременном уменьшении периода полуабсорбции Цереброгерма в условиях травматического повреждения головного мозга.

При патологии это будет способствовать более быстрой реализации фармакодинамических эффектов Цереброгерма в качестве церебропротектора.

Ключевые слова: фармакокинетика, координационные соединения германия, абсорбция, закрытая черепно-мозговая травма, Цереброгерм

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

Comparative pharmacokinetics of potential cerebroprotector "Cerebrogerm" on absorption stage in healthy animals and in closed craniocerebral injury

The aim of research was to carry out preclinical evaluation of Cerebrogerm pharmacokinetics during the phase of absorbtion in traumatic brain injury as compared with healthy animals.

The pharmacokinetic parameters of Cerebrogerm were determined by the content of germanium in the rat's blood after its single intraperitoneal injection at a dose of 126 mg/kg.

Studies on the pharmacokinetics of the original coordination compounds of germanium Cerebrogerm on absorption stage was shown that kinetics of Cerebrogerm was significantly modified under closed craniocerebral injury as compared to healthy animals.

An absorbtion process of potential cerebroprotector into the systemic circulation is accelerated in conditions of traumatic brain injury. This is reflected in an increase in the rate of absorption constant while the semi-absorption period of Cerebrogerm reduces under experimental conditions. This will facilitate a more rapid realization of the pharmacodynamic effects of Cerebrogerm as cerebroprotector in pathology.

Key words: pharmacokinetics, coordination compounds of germanium, absorption, closed craniocerebral injury, Cerebrogerm

Надійшла: 13.02.2015 р.

Контактна особа: Лук'янчук Віктор Дмитрович, доктор медичних наук, професор, відділ фармакокінетики, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 98 65. Електронна пошта: lvdlug@mail.ru