## НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

**«ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

## ЛІТВІНЕНКО Дмитро Федорович

УДК: 615.21/.26:546.289(043.3/.5) ДИСЕРТАЦІЯ

## ПОШУК ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИГІПОКСАНТА СЕРЕД НОВИХ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ФАРМАКОКІНЕТИКИ

14.03.05 – фармакологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Д. Ф. Літвіненко

Науковий керівник: **ЛУК’ЯНЧУК Віктор Дмитрович**

заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

## Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

## *Літвіненко Д. Ф.* Пошук потенційного антигіпоксанта серед нових координаційних сполук германію та дослідження його фармакокінетики. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія». – ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, 2020.

Фармакотерапія гіпоксичних станів є виключно важливою проблемою для науки в цілому і практичної медицини зокрема. В даний час досить добре відома симптоматика розладів мозкового кровообігу, гострого і хронічного кисневого голодування та зміни метаболізму мозку, що їх супроводжують. Розлади діяльності мозку та інших систем, пов'язані з гіпоксією, спостерігаються не тільки при різних захворюваннях людини, але також мають місце і при здійсненні професійної діяльності, пов'язаної з освоєнням водного, повітряного та космічного простору. При цьому, однією з найнебезпечніших форм екзогенної гіпоксії є гіпоксична гіпоксія у поєднанні з прогресуючою гіперкапнією, яка виникає при низькому парціальному тиску кисню та високій концентрації діоксиду вуглецю у повітрі, що вдихається. Така гіпоксія розвивається, як правило, у замкнутому невентильованому просторі та більш відома як гіпоксія замкнутого простору (ГЗП). Остання миттєво формується за умов різних екстремальних ситуацій, коли порушується штатна робота системи киснезабезпечення у герметичному об’єкті, де вміст кисню стрімко знижується, а концентрація вуглекислого газу збільшується.

Так, ГЗП може розвиватися при польоті на великій висоті різних герметичних літальних об’єктів зі штучною генерацією кисню (космонавти, льотчики), при експлуатації глибинних апаратів та автономних костюмів (водолази, рятівники, пожежники), а також на морських судах (підводні човни, батискафи). Крім того, ГЗП може спостерігатися при користуванні наземними та підземними приміщеннями закритого типу, такими як командні

пункти військових частин, штаби, укриття цивільної оборони, шахти, сховища різного типу, що в останні роки для України набуло особливої актуальності.

Відомо, що мозок дуже чутливий до зниженого вмісту кисню. Зниження концентрації кисню в крові в два рази призводить не тільки до істотного погіршення пам'яті, здатності до навчання і працездатності, має ототоксичну дію, чинить ураження сітківки ока, порушення рухової активності. При цьому в першу чергу страждають нервові клітини гіпокампу, неокортексу та смугастого тіла, які беруть участь в регуляції та здійсненні моторної поведінки ссавців.

Незважаючи на те, що сучасна фармацевтична індустрія пропонує широкий вибір лікарських засобів, які володіють властивостями антигіпоксантів, пошук ідеальних високоефективних антигіпоксантів як і раніше триває, оскільки наразі в реєстрі лікарських засобів відсутні такі, що здатні істотним чином коригувати наслідки впливу гострого гіпоксичного синдрому, що розвивається саме у замкнутому просторі. В останнє десятиріччя особлива увага хіміків-синтетиків та фармакологів зосереджена на всебічному вивченні координаційних сполук германію з біолігандами, що відрізняються різноманітністю фармакодинамічних ефектів, прийнятним фармакокінетичним профілем та відносною нешкідливістю. Серед перспективних антигіпоксичних речовин особливий інтерес викликають гетерометалічні комплекси германію та 3d-металів (цинк, мідь, марганець) з лимонною та винною кислотами, цілеспрямований синтез яких був вперше здійснений на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського державного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної.

Зокрема, у лабораторії кафедри фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет», експериментально доведена висока протигіпоксична, протиішемічна, церебропротекторна та детоксикуюча активність координаційних сполук германію на різних моделях гострих екстремальних киснедефіцитних станів.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі експериментальної фармакології – пошуку та вивченню сполук з протигіпоксичними властивостями для створення нового високоефективного та безпечного лікарського засобу попередження та усунення наслідків (ГЗП). У цьому сенсі перспективними видаються координаційні сполуки германію з такими біологічно активними лігандами як мікроелементи та органічні кислоти, що відрізняються різноманітністю фармакодинамічних ефектів, прийнятним фармакокінетичним профілем та відносною нешкідливістю.

Об’єкт дослідження – пошук антигіпоксантів серед оригінальних координаційних сполук германія (КСГ).

Предмет дослідження – протигіпоксичні властивості, параметри токсичності, дозовий режим та фармакокінетика, сполуки-лідера: манган (II) тартратогерманат (IV) – ОКАГЕРМ-4

Методи дослідження – комплексне застосування фармакологічних, токсикологічних, математичних та статистичних методів дослідження

За мету дослідження було визначено пошук найбільш ефективного антигіпоксанта серед вперше синтезованих координаційних сполук германію з різними металами та біолігандами, вивчення його токсико- та фармакометричних параметрів й фармакокінетичного профілю.

У скринінгових дослідженнях використовувались 6 оригінальних гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів (цинк, мідь, марганець) на основі лимонної та винної кислот: манган(ІІ) біс(цитрато) германат(IV) – ОКАГЕРМ-1; купрум(ІІ) біс(цитрато)германат(IV) – ОКАГЕРМ-2; цинк біс(цитрато)германат(IV) – ОКАГЕРМ-3; манган(ІІ) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-4; купрум(ІІ) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-5; цинк(ІІ) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-6.

Дослідження були виконані на 312 білих статевозрілих нелінійних щурах обох статей масою 160-200 г. За результатами отриманими в експерименті з подальшою їх екстраполяцією на людину з визначення низки токсикометричних показників гострої токсичності та небезпеки із

залученням пробіт-аналізу всі КСГ, що вивчались, при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні є малотоксичними та помірно токсичними для ссавців і людини. Дві сполуки різняться найбільшою величиною LD50: ОКАГЕРМ-1 (LD50 582,53 мг/кг), ОКАГЕРМ-4 (LD50

551,81мг/кг), але за кутом нахилу кривої в координатах «доза-пробіт» більшою безпечністю відрізняється саме ОКАГЕРМ-4. Установлено також, що ОКАГЕРМ-4 відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини), та не володіє потенційною та реальною загрозою виникнення смертельного отруєння за умов парентерального введення теплокровним, що свідчить про нешкідливість й безпеку цього потенційного антигіпоксанта.

В окремій серії скринінгових досліджень критеріями протигіпоксичної активності сполук слугували: тривалість життя в гермооб’ємі (Т), коефіцієнт протигіпоксичного захисту (КЗ) та відносний показник збільшення життя (П), а також перебіг клінічної картини ГЗП, у якості референтного препарату використовували армадін (Лекхім-Харків», Україна).

Експериментально доведено, що найбільш активною сполукою є манган(II) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-4, фармакопрофілактична ефективність якої, за умов ГЗП, реалізується вірогідним збільшенням величини показника Т, порівнюючи як з контролем (гіпоксія без препарату) на 51,9%, так і армадіном на 36,9 %. Показник П при застосовані сполуки- лідера збільшується відповідно контролю на 52,9%, а референтного препарату на 11,7 %. Показник КЗ для ОКАГЕРМ–4 складає 1,53 (армадін – 1,12.) При застосуванні ОКАГЕРМ-4 відзначається сприятливий перебіг клінічної картини ГЗП.

Фармакометричними дослідженнями із застосуванням математичного моделювання в програмному середовищі інтерполяції методом експериментальних даних на багаточлени Лагранжа, Ньютона з подальшим розрахунком максимуму досліджуваної функції, встановлено оптимальний режим дозування ОКАГЕРМ-4 при його інтраперитонеальному введенні: за 40 хв до початку впливу гіпоксії – 96,8 мг/кг.

Відомо, що визначення певних параметрів фармакокінетики нових потенціальних ліків та їх метаболітів дозволяє встановити перспективні шляхи та способи введення речовини, що досліджується, обрати оптимальну схему дозування і прогнозувати спектр фармакологічної й токсичної дії. Інформація щодо фармакокінетики, отримана на даному етапі, є обов’язковою передумовою для подальшого вивчення потенційного лікарського засобу в клінічній практиці. Саме тому ключовою ланкою роботи були комплексні порівняльні фармакокінетичні дослідження ОКАГЕРМ-4 у нормі та за умов перенесеної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією.

На підставі комплексного порівняльного аналізу фармакокінетичних параметрів, що характеризують процес абсорбції ОКАГЕРМ-4 показано, що на тлі гіпоксичного ушкодження відбуваються зниження на 5,4% параметра Сmax (P<0,05). За іншими показниками, котрі характеризують процес абсорбції ОКАГЕРМ-4 (tmax, t1/2α, К01), вірогідно-значущої різниці (P>0,05) за умов експерименту не встановлено.

Порівняльна оцінка результатів фармакокінетичних досліджень на розподіл ОКАГЕРМ-4 з центральної камери в периферичні за умов експерименту, що вивчається, показує, що ГЗП практично не впливає на характер цього етапу фармакокінетики, оскільки різниця в параметрах (t1/2; К12; К21; Vd; AUC) в нормі та при гіпоксії незначна.

Експериментально встановлено, що показник (tmax) ОКАГЕРМ-4 у тканинах головного мозку тварин, які зазнали гіпоксії, на 24,34% (P<0,05) більше в порівнянні з нормою. Разом з цим відбувається вірогідне (P<0,05) зменшення показника (Сmax) у дослідній групі (ГЗП) на 18,12 % у порівнянні з нормою. На фоні ГЗП також відбувається вірогідне (P<0,05) зменшення показника АUC на 20,16 % відносно групи тварин без гіпоксії (норма).

При вивченні фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 на етапі його розподілу в серце, встановлена відсутність вірогідної (P>0,05) різниці в обох досліджуваних групах за усіма фармакокінетичними параметрами (tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC та MRT).

Не виявлено статистично значущої різниці (P>0,05) і за величинами фармакокінетичних параметрів, що характеризують етап розподілу ОКАГЕРМ-4 в легенях, зокрема: tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC, окрім параметра MRT, вірогідне (Р<0,05) збільшення якого відбувається за умов ГЗП у порівнянні з нормою.

Щодо результатів вивчення етапу розподілу ОКАГЕРМ-4 у печінку то встановлено, що в щурів, які піддалися дії ГЗП відзначається вірогідне (Р<0,05) зменшення величин таких фармакокінетичних показників як: tmax на 23,03%, Cmax на 55,32 % і AUC –54,62 %, відносно з норми.

Порівняльний аналіз фармакокінетичних параметрів етапу розподілу ОКАГЕРМ-4 у нирки щурів, свідчить, що майже всі досліджувані параметри (tmax, Cmax, Кji, AUC, MRT) не мають вірогідно значущої різниці (P>0,05), за винятком Кij. Показник Кij у тварин вірогідно (P<0,05) нижче на 75% при гострому гіпоксичному пошкодженні.

Комплексний порівняльний аналіз параметрів фармакокінетики, що характеризують процес елімінації ОКАГЕРМ-4 із центральної камери (t1/2β, К10, Clt, MRT) демонструє, що вірогідна різниця між контрольною групою (норма) тварин та тих, що зазнали дії ГЗП відсутня.

Отже, у ході виконання дисертаційної роботи переконливо доведено, що координаційна сполука германію – ОКАГЕРМ-4 (манган(II) тартратогерманат(IV)) має високу антигіпоксичну активність, яка перевищує таку у відомого антигіпоксанта армадін на моделі гострої гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією. У плані токсичності та небезпеки для теплокровних, в тому числі й для людини, представляється можливим дійти висновку, що вивчаємий потенційний лікарський засіб є практично безпечним.

Особливістю фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 є те, що сполука розподіляється в найбільш чутливі до гіпоксії життєво важливі органи: головний мозок, серце, легені, печінка, нирки. У підсумку це дозволяє здійснювати комплексну органопротекцію, яка ефективно запобігає

розвитку синдрому поліорганної недостатності, що розвивається при гострому гіпоксичному синдромі.

Вищезазначене дозволяє стверджувати, що оригінальна ОКАГЕРМ-4 в достатньому об’ємі відповідає сучасним вимогам, які пред’являються до антигіпоксантів і заслуговує на подальше поглиблене вивчення її ефективності та безпечності як потенційного протигіпоксичного засобу.

*Ключові слова:* координаційні сполуки германію, гіпоксія замкнутого простору, ОКАГЕРМ-4, антигіпоксант, токсикометрія, фармакометрія, фармакокінетика, абсорбція, розподіл, елімінація.

ABSTRACT

## *D. F. Litvinenko* Finding a Potential Antihypoxant Among New Germanium Coordination Compounds and Studying Pharmacokynetics Thereof. – Qualifying Research Paper as a Manuscript

Thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty

* + 1. «Pharmacology». – Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution, Kyiv, 2020.

Pharmacotherapy of hypoxic conditions is an extremely important problem for science in general and applied medicine in particular. At present, the symptoms of cerebrovascular diseases, acute and chronic oxygen starvation, and changes in brain metabolism associated therewith are quite well known. Disorders of brain activity and other systems associated with hypoxia are observed not only in various human diseases, but also occur in the implementation of professional activities related to the development of water, air and aerospace. At the same time, one of the most dangerous types of exogenous hypoxia is hypoxic hypoxia in combination with progressive hypercapnia, which occurs at a low partial pressure of oxygen and a high concentration of carbon dioxide in the inhaled air. Such hypoxia develops, as a rule, in a closed non-ventilated space and is more commonly known as closed space hypoxia (CSH). The latter is instantly formed under various extreme situations when the regular operation of the oxygen supply system in a sealed

object is disrupted, where the oxygen content is rapidly decreasing, and the concentration of carbon dioxide is increasing.

Thus, CSH can develop when flying at high altitude of various sealed aircraft with artificial oxygen generation (astronauts, pilots), while operating deep- sea vehicles and autonomous suits (divers, rescuers, firefighters), as well as on sea vessels (submarines, bathyscaphes). In addition, CSH can be observed when using ground and underground premises of a closed type, such as command posts of military units, headquarters, civil defense shelters, mines, and storage facilities of various types, which in the last four years has become especially relevant for Ukraine.

The brain is known to be very sensitive to low oxygen levels. A decrease in the oxygen concentration in the blood by half leads not only to a significant deterioration in memory, learning ability and working capacity, has an ototoxic effect, affects the retina of the eye, and disrupts motor activity. In this case, the nerve cells of the hippocampus, neocortex and striatum, which are involved in the regulation and implementation of motor behavior of mammals, are primarily affected.

Despite the fact that the modern pharmaceutical industry offers a wide variety of drugs that have the properties of antihypoxic drugs, the search for ideal highly effective antihypoxic drugs is still ongoing, because now in the drug registry there are no ones that can significantly correct the effects of acute hypoxic syndrome developing specifically in closed space. In recent decade, special attention of synthetic chemists and pharmacologists has been focused on a comprehensive study of the coordination compounds of germanium with bioligands that differ in a variety of pharmacodynamic effects, an acceptable pharmacokinetic profile, and relative safety. Among promising antihypoxic substances, heterometallic complexes of germanium and 3d metals (zinc, copper, manganese) with citric and tartaric acids are of particular interest, the targeted synthesis of which was first carried out at the Department of General Chemistry

and Polymers of Odesa I. I. Mechnikov National University under the supervision of prof. I.I. Seifullina.

In particular, in the laboratory of the Department of Pharmacology of the State Institution "Lugansk State Medical University", the high antihypoxic, antiischemic, cerebroprotective and detoxifying activity of germanium coordination compounds on different models of acute extreme oxygen-deficient states has been experimentally proven.

This thesis paper addresses a topical problem of experimental pharmacology, namely finding and studying compounds having antihypoxic properties in order to create a new highly effective and safe medicinal product for prevention and elimination of effects of a CSH. In this light, Germanium coordination compounds with such bioactive ligands as microelements and organic acids which stand out for their diversity of pharmacodynamic effects, acceptable pharmacokinetic profile and relative harmlessness, seem to be promising.

Objective: Finding antihypoxants among original Germanium coordination compounds (GCC).

Scope: Antihypoxant activities, toxicity profile, dosing regimen, pharmacokynetics of the lead-compound: mangan tartratogermanate (IV) (OKAGERM-4).

Study methods: Comprehensive use of pharmacologic, toxicological, mathematical and statistical methods of study.

The study objective was determined as finding a most effective antihypoxant among newly synthetized Germanium coordination compounds with various metals and bioligands, studying its toxicological and pharmacokmetric parameters and its phamracokinetic profile.

Screening studies employed 6 original heterometallic complexes of Germanium (IV) and 3D-metals (zinc, copper, manganese) based on citric and tartaric acids: mangan(II) bis(cytrato) germanate(IV) – OKAGERM-1; cuprum(II) bis(cytrato)germanate(IV) – OKAGERM-2; zinc bis(cytrato)germanate(IV) – OKAGERM-3; mangan(II) tartratogermanate(IV) – OKAGERM-4; cuprum(II)

tartratogermanate(IV) – OKAGERM-5; zinc(II) tartratogermanate(IV) – OKAGERM-6.

The studies were conducted on 312 white sexually mature non-pedigree rats of both sexes, 160–200 g. According to the findings obtained in the trial with further extrapolation thereof onto a human in order to identify a number of toxicopathic parameters of acute toxicity and unsafety using a probit analysis, all GCCs studied with single intra-abdominal injection are of low toxicity and moderate toxicity for mammals and humans. Two compounds had the highest value LD50: OKAGERM-1 (LD50 582,53 mg/kg), OKAGERM-4

(LD50 551,81 mg/kg); however OKAGERM-4 is the safest in terms of slope of dose-probit curves. OKAGERM-4 has been also established to belong to the IV toxicity grade (low-toxicity substances) and not to have any potential or real risk of causing fatal poisoning if administered parenterally to warm-blooded animals, suggesting harmlessness and safety of the potential antihypoxant.

In a separate series of screening studies, antihypoxic activity criteria of compounds were: length of life in a containment (T), antihypoxic protection factor (Fp) and a relative life increase value (P), and CSH clinical course; Armadin (Lekhim-Kharkiv, Ukraine) was used as a reference drug.

Mangan(II) tartratogermanate(IV) – OKAGERM-4 was experimentally proven to be the most effective compound; its pharmacological and preventive effectiveness, in the setting of CSH, displays through probable increase in T value by 51,9 % compared to the control (hypoxia w/o any drug) and by 36,9% compared to Armadin. If a lead-compound is used, the P value is increased by 52,9 % compared to the control, and by 11,7 % compared to the reference drug. The Rp for OKAGERM-4 makes up 1,53 (Armadin – 1,12). If OKAGERM-4 is used, a favourable clinical course of CSH is observed.

Pharmacometric studies using mathematic modeling in software environment through interpolation of experimental findings onto Lagrange polynomials and Newtonian polynomials with further calculation of maximum test

function, established optimal dosing regimen for OKAGERM-4 if administered intraperitoneally: 40 minutes before the hypoxia effect – 96,8 mg/kg.

It is known that the determination of certain parameters of the pharmacokinetics of new potential drugs and their metabolites allows us to establish promising ways and methods of administering the test substance, choose the optimal dosage regimen and predict the spectrum of pharmacological and toxic effects. Information on pharmacokinetics obtained at this stage is a mandatory condition for further study of a potential drug in clinical experience. That is why the comprehensive comparative pharmacokinetic studies of OKAGERM-4 in normal conditions and under conditions of hypoxic hypoxia with hypercapnia were the key element in the work

Based on the comprehensive comparative analysis of pharmacokinetic parameters characterizing the process of OKAGERM-4 absorption, it has been shown that hypoxic damage is associated with decrease by 5,4 % of Сmax parameter (P<0,05). Other parameters characterizing the process of OKAGERM-4 absorption tmax, t1/2α, F01), show no probably significant difference (P>0,05) in the experiment settings.

A comparative assessment of pharmacokinetic studies as to OKAGERM-4 distribution from the central chamber to peripheral ones in the test experiment settings shows that CSH almost has no influence on the nature of this pharmacokinetics stage, since the difference between parameters (t1/2; K12; K21; Vd; AUC) is normal and insignificant in presence of hypoxia.

The value (tmax) of OKAGERM-4 in brain tissues of hypoxic animals has been experimentally proven to be 24,34 % (P<0,05) as compared to the norm. At the same time, probable (P<0,05) decrease in the value (Сmax) is observed in the study group (CSH) by 18,12 % as compared to the norm. CSH is also associated with probable (P<0,05) decrease in the value AUC by 20,16 % as compared to the group of animals without hypoxia (norm).

When studying a pharmacokinetic profile of OKAGERM-4 at the stage of distribution thereof to the heart, no probable (P>0,05) difference was found in the

either study group in terms of all pharmacokinetic parameters (tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC and MRT).

No statistically significant difference (P>0,05) was found in pharmacokynetic parameters characterizing the stage of OKAGERM-4 distribution in lungs, namely: tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC, except MRT, because its probable (Р<0,05) increase is observed in CSH as compared to the norm.

Findings on OKAGERM-4 distribution into the liver show that rats exposed to CSH develop probable (Р<0,05) decrease in such pharmacokinetic parameters as: tmax by 23,03 %, Cmax by 55,32 % and AUC by 54,62 % as compared to the norm.

A comparative analysis of pharmacokinetic parameters of OKAGERM-4 distribution into rats’ kidneys suggests that almost every studied parameter (tmax, Cmax, Кji, AUC, MRT) have no probably significant difference (P>0,05), except Кij. Кij is probably (Р<0,05) lower by 75 % in animals with acute hypoxic exposure.

A comprehensive comparative analysis of pharmacokinetic parameters characterizing the process of OKAGERM-4 elimination from the central chamber (t1/2β, К10, Clt, MRT) demonstrates that a probable difference between the control group (norm) of animals and those exposed to CSH is absent.

Thus, in the course of this Ph. D. thesis writing, it was demonstratively proven that the Germanium coordination compound OKAGERM-4 (mangan(II) tartratogermanate(IV)) has a high antihypoxic activity which outweighs that of the well-known antihypoxant Armadin shown in the acute hypoxia model with progressive hypercarpnia. As far as its toxicity and unsafety for warm-blooded animals, including humans, it is possible to conclude that the potential studied medicinal product is practically safe.

The pharmacokinetic profile of OKAGERM-4 stands out for its distribution into the vital organs most sensitive to hypoxia: brain, heart, lungs, kidneys. In summary, this allows it to have a comprehensive organoprotective activity which effectively prevents development of the multiple organ dysfunction syndrome that develops in case of acute hypoxic syndrome.

I view of the above, it is safe to state that the original compound OKAGERM- 4 sufficiently meets modern requirements to antihypoxants and appears worthy of further in-depth studying in terms of its effectiveness and safety as a potential antihypoxant drug.

*Key words:* Germanium coordination compounds, confined space hypoxia, OKAGERM-4, antihypoxant, toxicometry, pharmacometry, pharmacokinetics, absorption, distribution, elimination.

## Список публікацій здобувача

* + - 1. Лук’янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Літвіненко Д. Ф., Марцинко О. Е. Фармакологічні властивості органічних та координаційних сполук германію – сучасні уявлення (огляд літератури). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 1. С. 3–10. *(Особистий внесок: систематизування літературних джерел, підготовка статті до друку).*
      2. Літвіненко Д. Ф., Козир В. А., Марцинко О. Е. Пошук потенційних антигіпоксантів серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6. С. 60–65. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
      3. Лукьянчук В. Д., Литвиненко Д. Ф. Токсикометрический анализ нового антигипоксанта ОКАГЕРМ-4. *Problems of biology and medicine.* 2017.

№ 3. С.162–165. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

* + - 1. Бухтіарова Т. А., Лук’янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Кравець Д. С., Марцинко О. Е., Літвіненко Д. Ф., Козир В. А. Порівняльна токсикометрія гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот. *Вісник наукових досліджень.* 2017. № 4. С. 127–133. *(Особистий внесок: формування мети, виконання*

*експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

* + - 1. Lukyanchuk V., Kravets D., Litvinenko D. Study of pharmacometric indexes of dosing regimen of antihypoxant OKAGERM-4. *Georgian Medical News.* 2017. Vol. 272, № 11. P. 144–147. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
      2. Літвіненко Д. Ф., Лук’янчук В. Д. Кінетика абсорбції нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 у нормі та за умов гіпоксійного синдрому. *Здобутки клінічної i експериментальної медицини.* 2019. № 2. С. 130–136. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
      3. Застосування германійвмісної координаційної сполуки манган тартрато германат (ІV) з біологічно активним органічним лігандом винною кислотою, що має виражений антигіпоксичний ефект : патент на корисну модель 110014 Україна : МПК (2015.01) А61К31/00. № u 2016 02031 ; заявл. 02.03.2016 ; опубл. 26.09.2016, Бюл. № 18.
      4. Лукьянчук В. Д., Сейфулина И. И., Шебалдова Е. А., Марцинко Е. Э., Литвиненко Д. Ф. Координационные соединения германия: перспективы изыскания новых актопротекторов. *Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини* : матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 9–11 листопада 2015 р. Вінниця : Нілан, 2015. С. 171–172.
      5. Літвіненко Д. Ф., Козир В. А., Марцинко Е. Э. Нова координаційна сполука германію з марганцем і винною кислотою – потенційний засіб лікарської профілактики гіпоксичного синдрому. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 22–23 квітня 2016 р. Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2016. С. 80–81.
      6. Літвіненко Д. Ф. Порівняльна оцінка протигіпоксичної активності гетерометалічних комплексів германію за умов гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10–11 листопада 2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. C. 340–341.
      7. Літвіненко Д. Ф. Розробка дозового режиму потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 на моделі гіпоксії замкнутого простору. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров’я – 2017* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 23–24 березня 2017 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. С. 26–27.
      8. Літвіненко Д. Ф., Лук’янчук О. В., Козир В. А. Порівняльні токсикометричні дослідження гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів з аніонами лимонної та винної кислот. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LX науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, 14 червня 2017 р. Тернопіль : ТДМУ, 2017. С. 321–322.
      9. Litvinenko D. F. Screening of potential antihypoxants on models of confined space hypoxia in a range of newly synthesized coordination compounds of germanium based on a variety of essential trace elements and organic acids : матеріали Конгресу анестезіологів України, 14–16 вересня 2017 р*. Біль знеболення та інтенсивна терапія.* № 3. 2017. С.71.
      10. Літвіненко Д. Ф. Доклінічні токсикометричні дослідження нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, 12–13 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С.73.
      11. Літвіненко Д. Ф. Порівняльна оцінка абсорбційної здатності нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та при гіпоксії. *Здобутки*

*клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції, присвяченої 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С.89–90.

* + - 1. Літвіненко Д. Ф. Елімінаційні процеси на тлі застосування потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та при гіпоксичному синдромі в експерименті. *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень* : матеріали міжнародної наукової конференції, 20 березня, 2020 р. Херсон : Друкарня ФОП Гуляєва В. М., 2020. С. 63–64.
      2. Лукьянчук В. Д., Литвиненко Д. Ф. Розподіл потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 за умов гіпоксії замкнутого простору. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXІIІ науково-практичної конференції, 12 червня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 65–66.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ… 20

ВСТУП 22

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)… 30

* + - * 1. Основні ланки патогенезу гіпоксичної гіпоксії на тлі

гіперкапнії 30

* + - * 1. Сучасні підході лікарської профілактики та фармакотерапії гострого гіпоксичного синдрому 38
        2. Координаційні сполуки германію як потенції засоби

фармакокорекції невідкладних гіпоксичних станів… 47

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 59

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОМЕТРІЯ ГЕТЕРОМЕТАЛІЧНИХ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ (IV) ТА 3D-МЕТАЛІВ НА ОСНОВІ ЛИМОННОЇ ТА ВИННОЇ КИСЛОТ 66

РОЗДІЛ 4. СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ СЕРЕД УПЕРШЕ СИНТЕЗОВАНИХ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З РІЗНИМИ МЕТАЛАМИ ТА БІОЛІГАНДАМИ 86

РОЗДІЛ 5 ФАРМАКОМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОКАГЕРМ-4 З РОЗРОБКИ ЙОГО ДОЗОВОГО РЕЖИМУ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ ЗАМКНУТОГО ПРОСТОРУ 94

РОЗДІЛ 6. КОМПЛЕКСНІ ПОРІВНЯЛЬНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОКАГЕРМ-4 У НОРМІ ТА ЗА УМОВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ З

ГІПЕРКАПНІЄЮ 102

* 1. Визначення фармакокінетичних показників, що характеризують процес всмоктування ОКАГЕРМ-4 в системний кровообіг… 106
  2. Вивчення фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 на етапі його розподілу по органах 111
  3. Фармакокінетична характеристика процесів, що визначають етап елімінації ОКАГЕРМ-4 145

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ

РЕЗУЛЬТАТІВ 151

ВИСНОВКИ 162

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ 165

ДОДАТКИ 206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| 1/LD50 | показник небезпеки розвитку гострого смертельного  отруєння (абсолютна токсичність) |
| 1/(LD50‧S) | сумарний показник токсичності |
| 1/LD50·tg α | інтегральний показник токсичності |
| AUC | площа під фармакокінетичною кривою |
| Cmax | максимальна концентрація ксенобіотика в біосередовищі |
| Clt, | загальний кліренс |
| К01 | константа швидкості абсорбції |
| К10 | константа швидкості елімінації |
| К12 | константа швидкості надходження із першої камери до другої  в рамках двочасткової моделі |
| К21 | константа швидкості надходження із другої камери до першої  в рамках двочасткової моделі |
| Кel | константа швидкості елімінації |
| Кij | константа швидкості прямого масопереносу |
| Кji | константа швидкості зворотного масопереносу |
| LD16 | доза ксенобіотика, при якої реєструється загибель 16%  експериментальних тварин |
| LD50 | доза ксенобіотика, при якої реєструється загибель 50%  експериментальних тварин |
| LD84 | доза ксенобіотика, при якої реєструється загибель 84%  експериментальних тварин |
| LD99 | доза ксенобіотика, при якої реєструється загибель 99%  експериментальних тварин |
| LD84/LD16 | діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії) |
| MRT | середній час перебування ксенобіотика в організмі |
| S | функція кута нахилу (вариабельність смертельних доз) |

|  |  |
| --- | --- |
| t1/2 | період напіврозподілу |
| t1/2α | період напівабсорбції |
| t1/2β | період напіввиведення |
| tg α | тангенс кута нахилу кривої летальності |
| tmax | час досягнення максимальної концентрації в біосередовищі |
| Vd | загальний об’єм розподілу |
| АТФ | аденозинтрифосфат |
| ГЗП | гіпоксія замкнутого простору |
| ЕПР | електронно-парамагнітний резонанс |
| КЗ | коефіцієнт протигіпоксичного захисту |
| КСГ | координаційні сполуки германія |
| ОКАГЕРМ-4 | манган(II) тартратогерманат(IV) |
| П | відносний показник збільшення часу життя щурів |

ВСТУП

**Актуальність теми.** Фармакотерапія гіпоксичних станів є виключно важливою проблемою, вирішення якої потребує спільних зусиль фахівців різних спеціальностей, зокрема фармакологів. Нині досить добре відома симптоматика гострого й хронічного кисневого голодування та структурно- функціональні зміни мозку, що їх супроводжують [1]. Найчастіше людина відчуває на собі вплив гострої гіпоксії, яка має екзогенний характер та зумовлена швидким зниженням вмісту кисню в навколишньому середовищі або ж у складі газової суміші, що використовується для дихання. Тож і розлади діяльності мозку та інших життєво-важливих систем, що пов’язані з гіпоксією, спостерігаються не тільки при різних захворюваннях людини, але також мають місце при здійсненні різного профілю професійної діяльності.

Однією з найнебезпечніших форм екзогенної гіпоксії є гіпоксична гіпоксія в поєднанні з прогресуючою гіперкапнією, яка виникає при низькому парціальному тиску кисню та високій концентрації діоксиду вуглецю в повітрі, що вдихається. Така форма гіпоксії розвивається, як правило, у замкнутому невентильованому просторі та більш відома як гіпоксія замкнутого простору (ГЗП). Остання миттєво формується за умов різних екстремальних ситуацій, коли порушується штатна робота системи киснезабезпечення в герметичному об’єкті, де вміст кисню стрімко знижується, а концентрація вуглекислого газу збільшується [1–4]. Так, ГЗП може розвиватися при польоті на великій висоті різних герметичних літальних об’єктів зі штучною генерацією кисню (космонавти, льотчики), при експлуатації глибинних апаратів та автономних костюмів (водолази, рятівники, пожежники), а також на морських судах (підводні човни, батискафи) [5]. Крім того, ГЗП може спостерігатися при користуванні наземними та підземними приміщеннями закритого типу, як глибокі вугільні шахти, командні пункти військових частин, штаби, укриття цивільної оборони, сховища різного типу [5], що в останні роки для України набуло

особливої актуальності. Так само нерідко, що особливо драматично, даний вид гіпоксії виникає в пацієнтів, що оперуються, при несправності наркозно- дихальної апаратури [6, 7].

Відомо, що мозок людини дуже чутливий до зниженого вмісту кисню в крові, що призводить не тільки до істотного погіршення пам’яті, здатності до навчання й працездатності, а ще має й ототоксичну дію, чинить ураження сітківки ока, порушення рухової активності [4, 5]. Якщо ж відбувається значне зниження вмісту кисню в крові, то в нейронах формуються грубі морфологічно-функціональні зміни незворотного характеру [8].

Сучасна фармацевтична індустрія пропонує достатньо широкий вибір лікарських засобів, які, за механізмом протигіпоксичної дії, є субстратами компенсаторних метаболічних шляхів. Зокрема, це такі субстратні антигіпоксанти як: натрію оксибутират, фенібут, пірацетам, гутимін, амтизол, вітамін К3, пентоксифілін, мілдронат. Незважаючи на це, пошук та розробка ідеальних високоефективних антигіпоксантів, як і раніше триває, оскільки наразі в реєстрі лікарських засобів відсутні саме такі, що здатні суттєвим чином коригувати, попереджати розвиток та наслідки впливу гострого гіпоксичного синдрому, що розвивається саме у замкнутому просторі [9].

У останнє десятиріччя особлива увага фармакологів та хіміків- синтетиків зосереджена на всебічному вивченні координаційних сполук германію з різними біолігандами, що відрізняються різноманітністю фармакодинамічних ефектів, прийнятним фармакокінетичним профілем та відносною нешкідливістю [10-14]. Як перспективні щодо ефективності та безпечності антигіпоксичні сполуки особливу зацікавленість викликають гетерометалічні комплекси германію та 3d-металів (цинк, мідь, марганець) з лимонною та винною кислотами, цілеспрямований синтез яких був уперше здійснений на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського державного

університету імені І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної1. Теоретичним підгрунтям актуальності вивчення таких сполук слугують особливості їх електронної будови, завдяки чому вони здатні в умовах гіпоксії підвищувати активність енергосинтезуючих процесів електрон-транспортної дихальної системи мітохондрій. Так, зокрема, у лабораторії кафедри фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет», експериментально доведена висока протигіпоксична, протиішемічна, церебропротекторна та детоксикуюча активності координаційних сполук германію з біолігандами на різних моделях гострих екстремальних киснедефіцитних станів [15-19].

Загальновідомо, що на доклінічному етапі дослідження будь-якого майбутнього лікарського засобу, окрім вивчення токсичних та фармакодинамічних властивостей, обов’язковим є встановлення фармакокінетичного профілю. При цьому головним завданням експериментальної фармакокінетики є вивчення всіх етапів проходження потенційного препарату в організмі тварин у нормі та при моделюванні хвороби або патологічного стану, фармакотерапія яких планується.

На етапі доклінічного визначення низки параметрів фармакокінетики нових потенціальних ліків мається на меті встановити оптимальні шляхи та способи їх застосування, а також режими дозування й прогнозувати можливі побічні реакції.

Тож, інформація щодо фармакокінетики, отриманої на доклінічному етапі, є обов’язковою передумовою для подальшого вивчення потенційного лікарського засобу в клінічній практиці.

Все вищезазначене слугувало теоретичним обґрунтуванням доцільності пошуку нового засобу з антигіпоксантними властивостями в ряду вперше синтезованих гетерометалічних комплексів германію та дослідження його фармакокінетичних параметрів за умов ГЗП.

1 Висловлюємо щиру вдячність професору І. Й. Сейфулліній та її співробітникам за синтез комплексів германію, які були надані для проведення досліджень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію виконано як фрагмент науково-дослідної роботи відділу фармакокінетики Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» у рамках теми «Вивчення залежності між параметрами фармакокінетики, токсикометрії та хімічною будовою оригінальних координаційних сполук германію з різними металами та біолігандами» (№ держреєстрації 0116U006004, 2016-2018 рр.).

**Мета дослідження.** Пошук високоефективного антигіпоксанта серед вперше синтезованих координаційних сполук германію з різними металами й біолігандами, вивчення його токсико- та фармакометричних параметрів і фармакокінетичного профілю.

## Завдання дослідження:

1. У серії порівняльних токсикометричних досліджень визначити ступінь гострої токсичності та небезпеки сполук, що вивчаються, а також провести екстраполяцію експериментальних даних на людину;
2. Провести первинний фармакологічний скринінг потенціальних антигіпоксантів серед оригінальних координаційних сполук германію та 3d- металів з лимонною та винною кислотами на моделі гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією та визначити сполуку-лідера, порівнюючи з референтним препаратом;
3. Із залученням методів математичного планування розробити оптимальний режим дозування найбільш активної сполуки за умов гострої форми гіпоксичного синдрому, що моделюється;
4. Визначити фармакокінетичні параметри, що характеризують процес абсорбції сполуки-лідера у «здорових» тварин та на моделі ГЗП;
5. Дослідити фармакокінетику сполуки-лідера на етапі її розподілу з центральної камери в периферичні, також у життєво важливі органи за умов експерименту, що вивчається;
6. Провести порівняльну оцінку фармакокінетичних параметрів сполуки-лідера, що характеризують процес елімінації в «здорових» та

«гіпоксичних» тварин.

*Об’єкт дослідження* – пошук антигіпоксантів серед оригінальних координаційних сполук германія.

*Предмет дослідження* – протигіпоксичні властивості, параметри токсичності, дозовий режим та фармакокінетика, сполуки-лідера: манган(II) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-4.

*Методи дослідження* – комплексне застосування фармакологічних, токсикологічних, математичних та статистичних методів дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено високу, у порівнянні з референтним препаратом армадіном (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), протигіпоксичну активність оригінальної координаційної сполуки на основі германію та винної кислоти з марганцем (манган(II) тартратогерманат(IV)) на моделі ГЗП.

За результатами токсикометричних досліджень отримані нові відомості щодо безпечності парентерального застосування ОКАГЕРМ-4 у тварин та людини (за даними екстраполяції параметрів гострої токсичності та небезпеки виникнення гострого смертельного отруєння).

Уперше на підставі даних експериментально-математичних дослідів розроблений режим дозування ОКАГЕРМ-4 як засіб лікарської профілактики гіпоксичного ураження за умов замкнутого простору.

Уперше проведено комплексний порівняльний фармакокінетичний аналіз протигіпоксичної дії потенційного антигіпоксанта, що вивчається на етапах його абсорбції, розподілу по органам і тканинам та елімінації. Отримані фармакокінетичні параметри ОКАГЕРМ-4 у нормі та при формі гіпоксичного синдрому, що моделюється, сприяють поглибленню існуючих уявлень про можливі механізми реалізації протигіпоксичної активності координаційної сполуки германію, яка включає мікроелемент та біоліганд.

Результати всебічного комплексного дослідження ОКАГЕРМ-4 можуть слугувати теоретичною та експериментальною основою для проведення подальшого доклінічного вивчення та розробки дизайну клінічного випробування в якості засобу фармакопрофілактики виникнення та формування гострих киснедефіцитних станів різного генезу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати вказують на перспективність подальшого поглибленого фармакологічного дослідження ОКАГЕРМ-4, як оригінального високоефективного та безпечного лікарського засобу з виразною протигіпоксичною активністю для профілактики та лікування наслідків гострої гіпоксії, що виникає в замкнутому невентильованому просторі.

Отримані в роботі дані можуть слугувати для хіміків-синтетиків науковим обґрунтуванням цілеспрямованого синтезу нових координаційних сполук германію як потенційних антигіпоксантів, а також можуть слугувати експериментальною основою для оптимізації клінічних досліджень ОКАГЕРМ-4. У подальшому, за позитивних клінічних результатів ОКАГЕРМ-4 може бути включеним до переліку лікарських засобів системи надання екстреної та невідкладної медичної допомоги при аваріях, катастрофах та й у військовій медицині.

За результатами роботи отримано деклараційний патент України на корисну модель № 110014 (2016) «Застосування германійвмісної координаційної сполуки манган тартратогерманат (ІV) з біологічно активним органічним лігандом винною кислотою, що має виражений антигіпоксичний ефект».

Основні результати роботи впроваджені в педагогічний процес на кафедрах фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації й інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології Луганського державного медичного університету, фармакології Національного фармацевтичного університету, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім.

І. Я. Горбачевського, а також у роботу науково-дослідних установ: лабораторії фізико-хімічної фармакології ДЗ «Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України» (м. Одеса), відділу «Інститут експериментальної токсикології і медико-біологічних досліджень» ДП

«Науковий центр превентивної токсикології і харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України» (м. Київ), ТОВ «Клініко- діагностичний центр «ФАРМБІОТЕСТ» (м. Рубіжне).

**Особистий внесок дисертанта.** Автор самостійно провів патентно- інформаційний пошук та проаналізував наукову літературу за темою дисертації. Спільно з науковим керівником були визначені мета й завдання дослідження, напрямки, об’єм і методичні підходи. Самостійно написано огляд літератури, виконана експериментальна частина роботи, проведено аналіз, узагальнення та статистичну обробку отриманих результатів, їх оформлення у вигляді таблиць, діаграм та рисунків, сформульовані висновки, підготовлені до публікації статті, що віддзеркалюють основні положення дисертації та її текст. Співавтори опублікованих робіт надавали консультативну допомогу з методичних та теоретичних питань.

Кількісне визначення ОКАГЕРМ-4 в крові та органах щурів проведено на базі біоаналітичної лабораторії ТОВ «Клініко-діагностичний центр

«Фармбіотест» (м. Рубіжне), при методичній та консультативній допомозі її співробітників, за що автор роботи їм щиро вдячний.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи доповідались та обговорювались на: VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (Вінниця, 9-10 листопада 2015 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 22-23 квітня 2016 р.); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю

«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р.); Всеукраїнській

науково-практичній конференції «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров’я» (Запоріжжя, 23-24 березня 2017 р.); Підсумковій LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 14 червня 2017 р.); Конгресі анестезіологів України (Київ, 14-16 вересня 2017 р.); Всеукраїнській науково- практичній конференції з міжнародною участю «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018 р.); Підсумковій LXII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 13 червня 2019 р.); Міжнародній науковій конференції «Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень» (Херсон, 20 березня 2020 р.); Підсумковій LXІIІ науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 12 червня 2020 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, із них 6 статей у фахових виданнях в галузі медицини, рекомендованих МОН України (4 статті – у фахових виданнях України, 2 статті опубліковані за кордоном), 10 тез доповідей на наукових форумах різних рівнів, а також отримано 1 патент України на корисну модель.

**Структура дисертації та обсяг.** Дисертаційна робота викладена на 224 сторінках друкованого тексту (148 стор. основного тексту) та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Список використаних джерел містить 369 найменування, з них 258 кирилицею, 111 латиницею. Робота проілюстрована 35 рисунками, 21 таблицею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Практична медицина постійно стикається з проблемою захисту організму від ускладнень, викликаних нестачею кисню. Незважаючи на те, що література рясніє відомостями про численні шляхи адаптації організму до дефіциту кисню, питання про механізми формування гіпоксичного стану та наслідки, обумовлені епізодами кисневої недостатності, продовжують приваблювати дослідників та мотивують їх на пошук ефективних засобів, що здатні нейтралізувати наслідки перенесеної гіпоксії [20, 21].

Як відомо, тяжкість гіпоксії та її результат в кінцевому підсумку визначається особливостями вторинних неспецифічних метаболічних розладів, ступенем дестабілізації клітинних мембран, а також можливостями реактивації структурних та ферментних білків в умовах гіпоксії [22-24].

Вищевикладене вказує на необхідність подальшої деталізації механізмів розвитку гіпоксії на молекулярно-клітинному, органному, системному рівнях, а також патогенетичного обґрунтування нових принципів медикаментозної корекції метаболічних та функціональних зрушень при зазначеному типовому патологічному процесі.

* 1. Основні ланки патогенезу гіпоксичної гіпоксії на тлі гіперкапнії

Здоровий організм найбільш часто піддається впливу екзогенних форм гострої гіпоксії, які, як правило, зумовлені зменшенням парціального тиску кисню в навколишньому повітрі або у суміші газів, що вдихається, що призводить до неодмінного зниження парціального тиску кисню альвеолярного повітря, зниження напруги кисню в артеріальній крові, а також зменшення кисневого повітряно-венозного градієнта [25, 26]. Екзогенна гіпоксія може виникати, наприклад при експлуатації літальних

апаратів, підводних човнів, в разі відмови систем, що забезпечують подачу або регенерацію повітря замкнутих просторів [27, 28].

Встановлено, що організми з високим рівнем організації ЦНС гостріше реагують на екстремальні впливи, включаючи і гіпоксію в порівнянні з організмами, що мають більш низький рівень організації ЦНС [29-31]. Зокрема, показано, що ЦНС людини в цілому і насамперед кора головного мозку мають підвищену чутливість до нестачі кисню [32-34]. Є дані про те, що в ході розвитку гострого гіпоксичного стану нейрони кори реагують навіть на слабкі коливання рівня кисню в міжклітинної рідини. У разі значного зниження напруги кисню, в мозковій тканині виникають грубі і незворотні зміни [35-37].

Дихальна (респіраторна) гіпоксія носить системний характер, пов'язана з недостатністю газообміну в легенях, а обмеження та утруднення зовнішнього дихання при гіпоксичній гіпоксії призводять в ряді випадків до розвитку гіпоксемії та гіперкапнії, тобто формування газового, а потім і метаболічного ацидозу [38, 39].

Відомо, що гіпоксія чинить виражений вплив на ферментативну систему згортання крові [40, 41]. Є дані про гіпокоагуляційну спрямованість змін гемостазу при тривалій гіпоксії [42]. При цьому, одні автори [43, 44] розглядають гіпокоагуляцію в системі гемостазу після тривалого перебування в горах або при експериментальної гіпоксії як адаптацію, що приводить до поліпшення мікроциркуляції на тлі гіпоксичної поліглобулії та в умовах початкової активації тромбогенних факторів. Інші дослідники [45- 47] бачать в гіпокоагуляції одну з фаз ДВЗ-синдрому, коли настає виснаження факторів згортання і запускаються небезпечні для життя процеси з порушенням реології в зоні мікроциркуляції життєво важливих органів.

Згідно даних авторів [48] зміни коагулограми у щурів відразу після одноразової гіпоксії вказують на активацію тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу. При цьому в процесі гіпоксичної адаптації до 7-го дня можуть розвиватися стани, близькі до внутрішньосудинного згортання

крові, які проявляються у вигляді гіперкоагуляції, зменшення кількості тромбоцитів і зниження антитромбінової та фібринолітичної активності плазми крові. В процесі щоденних гіпоксичних тренувань до 30-го дня спостерігаються непрямі ознаки активації тромбоцитопоеза на тлі гіпоагрегації та знижена кількість тромбоцитів. Крім того, до цього часу відзначається зниження гіперкоагуляційних зрушень, що проявляється в активації контактної фази гемостазу та підвищенні гепарин-кофакторної активності плазми крові та зникають відмінності від контрольних величин рівня антитромбіну III та фібринолітичної активності плазми крові [48].

Загальноприйнятою є точка зору про те, що в основі розвитку гіпоксії лежать порушення окисно-відновних реакцій в зв'язку з дефіцитом кисню [22]. При цьому відбувається зниження вмісту окиснених та підвищення відновлених форм нікотинамідних коферментів в результаті НАД-залежних реакцій дегідрування відновлених еквівалентів, які переходять до мітохондріальної НАДН-дегідрогенази, а потім через ряд залізосірних ферментів передаються на убіхінон М цитохрому b [23, 48, 49]. Обмежуючи ресинтез АТФ в мітохондріях, гостра гіпоксія викликає пряму депресію функцій ряду систем організму, і, перш за все, ЦНС, міокарду і печінки. В органах, що інтенсивно працюють, йде посилений розпад глікогену, виникають дистрофічні явища, наростає «кисневий борг» організму. Зміни, що виникають, ще більше посилюються під впливом недоокиснених продуктів метаболізму [50]. При цьому, в якості альтернативної реакції компенсації енергодефіциту за умов різкої нестачі кисню відбувається активація процесів регенерації високостабільних субстратів циклу трикарбонових кислот, зокрема сукцината, кетоглутарата та пірувата у біосубстратах тварин під впливом гострої гіпоксії [53, 54]. Це, в свою чергу, призводить до відновлення кисню а також синтезу компонентів системи АТФ-АДФ-АМФ [51-54].

Беручи до уваги той факт, що в більшості випадків розвиток гострої гіпоксії з гіперкапнією характеризується симптоматикою, пов’язаною з

дисфункцією різних структур нервової системи і, в першу чергу, кори головного мозку [55], особливого значення набувають відомості, отримані в ході реєстрації біоелектричної активності найбільш чутливих до гострої гіпоксії відділів ЦНС, а також результати оцінки стану біоенергетичних процесів в нейронах головного мозку [56, 57]. Так, авторами [58] встановлено, що 10-хвилинна гіпоксія з вмістом кисню в середовищі 0,37 мл/л після короткочасного періоду підвищення активності після реоксигенації призводить до необоротного пригнічення спонтанної біоелектричної активності клітин дисоційованих культур гіпокампу у віддаленому постгіпоксичному періоді, що супроводжується збільшенням кількості мертвих клітин в 4,2 рази.

За допомогою електроенцефалографічного методу було встановлено посилення повільної біоелектричної активності при гіпоксії, про що свідчить збільшення амплітуди дельта- і тета-коливань в порівнянні з фоном. Особливо збільшилася амплітуда дельта-хвиль в потиличних і тім'яних долях мозку. Амплітуда дельта коливань в межах досліджуваних зон кори мозку збільшилася при гіпоксії на 38-56% вище фонових значень амплітуд. Значення пікової частоти дельта-ритму в умовах гіпоксії зменшуються від 1,5-1,75 Гц до 1,0-1,25 Гц [59].

Крім того, відомості, отримані завдяки використанню таких методів реєстрації біоелектричних процесів головного мозку, як ЕЕГ-метод і метод викликаних потенціалів, виявилися такими, що цілком можна співставити з результатами, отриманими в ході здійснення реєстрації імпульсної активності нейронів [60]. Було встановлено, що кисневе голодування, яке виникає при гіпоксії мозку проявляється в характерних змінах спонтанної (фонової) і викликаної активності одиночних нейронів [61-63]. Також за допомогою цих методів авторами [64] була вивчена динаміка біоелектричної активності соматосенсорної кори мозку кішок в умовах 2-х видів гострої екзогенної гіпоксії. Було встановлено, що в ході розвитку у тварин гіпоксії змінюється форма хвиль ЕЕГ і, особливо, малюнок викликаних потенціалів.

Зокрема, на початку досліду при використанні режиму 2,5/3 будь-яких характерних змін форми ЕЕГ в процесі поглиблення стану асфіксії не відзначалося. Проте, під час відновлення дихання (включення АІВЛ) на ЕЕГ візуально відзначали появу повільно-хвильової активності.

Наявність суттєвого порушення вуглеводного обміну за умов гіпоксії доведена багатьма дослідниками [24, 65-67]. Дестабілізація енергетичного гомеостазу супроводжуються зниженням швидкості аеробного окиснення та переходом його на анаеробний тип, що призводить до накопичення лактату та, як наслідок, формування лактат-ацидозу [68-70].

Авторами [67], доведено, що у тварин, які перебували у закритому просторі формується гіпоглікемія, що є наслідком переважання процесів утилізації глюкози для забезпечення енергетичних потреб організму над процесами її доставки зовні або утворення в організмі. Проте зниження концентрації глюкози стимулює, як відомо, виділення глюкагону, глюкокортикостероїдів, катехоламінів, які, в свою чергу, активують процеси глікогенолізу та глюконеогенезу в печінці. З огляду на вказану можливу трансформацію інтенсивності метаболічних змін, що відбуваються при гострій гіпоксії з гіперкапнією, рівень глікемії з часом має чітку тенденцію до зростання [71]. Відомо, що на тлі послаблення процесів окисного фосфорилювання відбувається активація анаеробного гліколізу у різних клітинах організму з одночасним порушенням функціонування піруватдегідрогеназного комплексу внаслідок пригнічення ферментативних функцій з подальшим формуванням лактат-ацидозу, який властивий даній патології [72-75]. До цього слід додати, що окрім лактату накопичуються й інші недоокиснені продукти, такі як кетонові тіла, продукти ліпідпереокиснення [76, 77].

Незважаючи на значне посилення компенсаторних анаеробних процесів, гліколітичні реакції не здатні підтримувати енергетичний потенціал клітини, що страждає від гіпоксії, на належному рівні. Останнє змушує мітохондрії використовувати як субстрат окислення жирні кислоти. В

результаті в нейронах збільшується вміст ацил-КоА, який має гальмівний вплив на процеси окисного фосфорилювання на рівні аденіннуклеотидтранслокази, що призводить до подальшого падіння клітинного енергетичного потенціалу [102, 103].

Перераховані біохімічні зрушення на більш пізніх етапах розвитку гіпоксії призводять до критичного зменшення кількості внутрішньоклітинних енергетичних субстратів, що цілком достатньо для запуску процесів, що призводять до незворотних ушкоджень нервових клітин [104, 105].

В умовах недостатнього для задоволення потреб метаболізму постачання тканин киснем починається ланцюг фізіологічних і біохімічних змін, мета яких забезпечити оптимальну функцію і по можливості відновлення організму після закінчення періоду гіпоксії [78-80]. Іншими словами модифікації зазнає і біохімічний склад крові, а саме реєструється підвищення активності АлАТ і АсАТ, а також лужної фосфатази, що, ймовірно, пов'язано з порушенням функції печінки і активізацією цитолізу. Показник ЛДГ збільшується у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про значну активації процесу гліколізу в умовах нестачі кисню, внаслідок чого лактат в крові не руйнується до нейтральних продуктів, що і призводить до накопичення ЛДГ. Рівень сечової кислоти підвищувався в 4 рази, що ймовірно, обумовлено тим, що гіпоксичне пошкодження тканин індукує руйнування нуклеїнових кислот, що супроводжується утворенням пуринових нуклеотидів, з подальшою їх модифікацією. Крім того, збільшується і рівень загального білка [78].

Дані літератури свідчать також, що важливим для прогнозування розвитку гіпоксичного синдрому є оцінка ступеня порушення і можливості відновлення рівноваги між окремими ланками клітинного киснезалежного метаболізму і, перш за все, в системі вільнорадикального гомеостазу [81-82]. В літературі є численні публікації [76, 83-86], аналіз яких вказує на надмірну генерацію вільних радикалів у різних середовищах тварин, що піддавались дії екстремальних факторів, основу патогенезу яких складає гіпоксичний

синдром. Встановлено, що перебування тварин в умовах гіпоксії викликає порушення вільнорадикального гомеостазу в крові та тканини печінки, на що вказує збільшення ТБК-активних продуктів на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту – каталази та СОД. Аналіз даних літератури, а також отримані авторами результати свідчать, що більш важливе діагностичне значення при аналізі змін в системі ПОЛ-АОА (антиоксидантна активність) має комплексна оцінка даних параметрів на підставі розрахунку інтегративного показника загального балансу факторів вільнорадикального перекисного окиснення і компонентів антиоксидантного захисту (К=АОА/ПОЛ ) [82, 87]. Крім того, за умови адекватної індукції реакціями ПОЛ систем антиоксидантного захисту забезпечується високий адаптаційний потенціал відповідних фізіологічних систем Зроблені авторами розрахунки показали, що величина такого коефіцієнта К=АОА/ПОЛ після гіпоксії вірогідно зменшувалася в крові і тканині печінки тварин [87].

В останні роки завдяки успіхам молекулярної біології та експериментальної фармакології розкриті фундаментальні механізми метаболічних і функціональних процесів на рівні клітини і субклітинних структур, що лежать в основі формування реакцій клітинної адаптації [88, 89]. Виділено ряд молекулярних факторів, які беруть безпосередню участь у розвитку і регуляції реакцій адаптації клітини і всього організму до гіпоксії [90, 91].

Найважливіше значення в процесах клітинної адаптації до впливу екстремальних факторів має функціональний стан мітохондрій [90-93]. Звичне уявлення про мітохондрії як про спеціалізовані органели, що контролюють енергетичний обмін, в даний час доповнилося даними про них як про органели, в яких містяться чинники, що визначають долю клітини [94, 95]. Насправді на мітохондріях сходиться і регулюється велика кількість сигнальних шляхів, які забезпечують як мітохондріальний біогенез і проліферацію клітин, так і, навпаки, запрограмовану загибель клітини шляхом обмеження окислювально-відновних реакцій. З цього випливає, що

мітохондріальні фактори є важливими мішенями для фармакологічного впливу в умовах гіпоксії [96-98].

Серед структурно-функціональних елементів мітохондрій пильну увагу вчених привертає мітохондріальний оксид азоту (NO) і фермент, що його продукує – мітохондріальна синтаза оксиду азоту (mtNOS) [97, 98].

NO виступає в ролі фактора адаптації до гіпоксії завдяки вазодилятаторній дії, тим самим покращуючи тканинну перфузію, а також перешкоджає тромбоутворенню, протидіючи агрегації і адгезії тромбоцитів і адгезії нейтрофілів до стінок судин. Дія NO на тромбоцити також опосередкована активацією гуанілатциклази, наслідком якої стає накопичення цГМФ і далі запобігає активації фосфоліпази A2, гальмується вивільнення арахідонової кислоти, не утворюється тромбоксан А2, запобігає накопиченню іонів кальцію та активації тромбоцитів [99, 100].

При гіпоксії ефекти NO набувають складний характер. Гостра гіпоксія здатна викликати різку гіперпродукцію NO. Зокрема, гіпоксія стимулює синтез індуцибельної NOS в клітинах гладких м’язів дрібних судин легенів, але при цьому послідовно знижується вміст ендотеліальної NOS з подальшим розвитком вазоконстрикції та легеневої гіпертензії. Одночасно гіперпродукція NO в гладких м’язах обумовлює пошкодження судин. При гострій гіпоксії в серці відбувається підвищення всіх трьох ізоформ NOS, що на ранніх етапах збільшує швидкість коронарного кровообігу, а пізніше порушує структуру та функцію кардіоміоцитів [100, 101].

Дослідження проведені авторами [106] показали, що киснедефіцитні стани провокують зниження Са2+-звязуючої здатності мітохондрій, що вказує на підвищення чутливості пор змінної проникності мітохондрій до кальцію, яка супроводжується погіршенням стану енергетичного метаболізму мітохондрій – зниженням трансмембранного потенціалу та уповільненням дихання. Поглинання кальцію, що таким чином при гіпоксії збільшується, в свою чергу, супроводжується виникненням фібриляції шлуночків [107, 108].

Таким чином, гіпоксія, незалежно від механізмів її розвитку, викликає складну перебудову функціонування різних систем організму, яка спрямована на забезпечення доставки до тканин необхідної кількості кисню. Адаптація до гіпоксії істотно впливає на центральну нервову систему, центральну гемодинаміку, мікроциркуляцію крові в різних органах, кисневий метаболізм, вільнорадикальне окиснення ліпідів та основні ферменти детоксикаційних систем. Викладена у даному фрагменті огляду літератури полівекторність порушень, що виникають внаслідок дефіциту кисню в навколишньому повітрі, обґрунтовує необхідність науково-обґрунтованого та раціонального підходу до фармакокорекції структурно-метаболічних наслідків гіпоксичної гіпоксії.

* 1. Сучасні підході лікарської профілактики та фармакотерапії гострого гіпоксичного синдрому

Для підвищення резистентності людини до гіпоксії вже протягом декількох десятиліть широко застосовуються фармакологічні засоби, які чинять стимулюючий або модулюючий вплив на численні компенсаторно- пристосувальні реакції організму [109, 110]. При цьому речовини, що забезпечують найбільш істотний захисний ефект, відносять до категорії антигіпоксантів. Проте єдиної класифікації речовин, що володіють антигіпоксичними властивостями до сих пір не існує, що обумовлено можливістю приналежності фармакологічного агента до багатьох хімічних та фармакологічних груп [111]. Тобто антигіпоксанти володіють безліччю механізмів для реалізації їх захисної дії в умовах формування різних варіантів перебігу гіпоксичних та ішемічних процесів.

До антигіпоксантів відносять будь-які речовини, що попереджають розвиток гіпоксії та полегшують реакції організму, що переживає гіпоксію, або прискорюють відновлення функціонального стану клітин в постгіпоксичний період [20, 56, 104].

Як вже зазначалось, гіпоксія в організмі викликає складну перебудову функціонування різних систем, яка спрямована на забезпечення доставки до тканин необхідної кількості кисню, а також викликає пристосувальні зміни тканин до функціонування в умовах кисневої недостатності.

Сучасна класифікація антигіпоксантів включає препарати, що поліпшують кисеньтранспортну функцію крові, речовини, що обмежують енергетичні витрати організму або лімітують потреби тканин у кисні, препарати, що підвищують ефективність використання кисню в продукції макроергів, речовини, що стабілізують на достатньому рівні енергетичні потреби нейронів, речовини, які забезпечують збереження процесів вищої нервової діяльності, а також вегетативного контролю над симпатоадреналовою системою в умовах формування гіпоксії, а також речовини, що стабілізують кислотно-лужну рівновагу в рідких середовищах організму, параметри проникності капілярів, функції біологічних мембран та водно-електролітного обміну [112, 113]. Нижче ми зупинимося на патогенетичних механізмах дії представників кожного з класів.

Як зазначалось, однією з центральних ланок патофізіології гіпоксії є посилення гемостатичної активності зі зміною реологічних властивостей крові. Серед засобів, спрямованих на поліпшення кровообігу, одне з провідних місць посідає пентоксифілін (трентал), який поліпшує реологічні властивості крові та церебральну мікроциркуляцію [114]. Було доведено, що зміна пластичності клітинної мембрани еритроцитів, яка викликається тренталом, обумовлює їх краще проникнення в судини зі зменшеним просвітом, приводячи до підвищення концентрації кисню в тканинах [115, 116].

Враховуючи особливість патогенезу гіпоксичних станів, є всі підстави говорити про можливість направленої фармакокорекції та лікарської профілактики шляхом збільшення кисневої ємності крові. У цьому плані значний інтерес представляє застосування в комплексному лікуванні перфторану [117]. Субмікронний розмір часток емульсії перфторану

забезпечує їх проникнення навіть в ті ділянки тканини, куди не може проникнути еритроцит, розміри якого в 50-70 разів більше. В результаті істотно збільшується корисна площа капілярного масообміну і досягається постачання киснем тканин у зоні ішемії, що захищає його від гіпоксичного ушкодження [118, 119]. Таким чином, застосування перфторану можна розглядати як один із напрямів патогенетичної терапії гіпоксії, що забезпечує поліпшення транспортування кисню.

До фармакологічних речовин, які мають адаптогенні та антирадикальні властивості, що було підтверджено на моделі гострої гіпоксії, належить ацизол [120, 121]. Механізм дії ацизолу пояснюється його впливом на кооперативну взаємодію субодиниць гемоглобіну, в результаті чого поліпшуються кисеньзв’язуючі властивості крові та зменшується відносна спорідненість гемоглобіну до оксиду вуглецю. Крім того, ацизол знижує потребу організму в кисні, сприяє підвищенню стійкості до гіпоксії органів, найбільш чутливих до нестачі кисню (головний мозок, міокард, печінка) [122]. Експериментально і клінічно показано, що ацизол підвищує виживаність при важких інтоксикаціях СО, знижує вираженість інтоксикації за показниками тяжкості метаболічного ацидозу, перешкоджає наростанню карбоксигемоглобіну та прискорює дисоціацію карбоксигемоглобіну і виведення СО з повітрям, що видихається [123, 124]. В експериментах встановлено, що раннє застосування ацизолу з лікувальною метою зменшує вираженість морфологічних змін у тканинах головного мозку та міокарді, сприяє збереженню та більш повному відновленню функцій ЦНС [125, 126].

Новий підхід до корекції систем ліпідпереокиснення та антиоксидантного захисту при гіпоксії полягає у впливі на єдину ланку, що залучається в генерацію первинних радикалів, та у підтримці активності антиоксидантних ферментів [127]. Сучасні уявлення про ключову роль порушень мітохондріального окиснення, сполученого з фосфорилюванням аденіннуклеотидів, в запуску процесів вільнорадикального окислення і пригніченні систем антиоксидантного захисту дозволяють припустити, що

збереження роботи даної енергетичної системи клітини під час і після гіпоксії/ішемії за допомогою антигіпоксантів попередить як генерацію вільних радикалів, що викликають активацію ліпідпереокиснення, так і пригнічення антиоксидантних ферментів [128]. До такого роду речовин належить гутимін, який гальмує активацію перекисного окиснення ліпідів, перешкоджаючи накопиченню малонового диальдегіду та гідропероксидів ліпідів, а також падіння рівня відновленого глутатіону в умовах гіпоксії. Дані ефекти гутиміну супроводжуються пригніченням супероксиддисмутази та каталази [128].

Інше похідне амінотіолової групи – амтізол – виявився високо ефективним в якості антигіпоксанту при формуванні різних видів гострої гіпоксії [129-132, 141]. Як встановлено, амтізол істотно знижує потребу організму в кисні за рахунок ослаблення дихального контролю в тканинах, пригнічення нефосфорилюючих видів окислення, стимуляції сполучення процесів окислення і фосфорилювання в мітохондріях [133, 134]. Вивчення дії даної речовини, проведене на субклітинному рівні, дозволило виявити, що амтізол на тлі розвитку гіпоксичної гіпоксії підвищує енергетичний потенціал клітини, активізує транспорт макроергів з мітохондрій в енергоспоживаючі компартменти, що сприяє заощадженню запасів кисню з подальшим перерозподілом їх на користь життєво важливих органів [1].

В якості речовин, що пригнічують процеси вільно-радикального та мікросомального окислення, використовують α-токоферол, дигідрокверцетин та емоксипін. Застосування антиоксидантних препаратів в складі ліпосом посилює протективний ефект щодо перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) [135]. Зниження ПГЕ супроводжується зниженням вмісту малонового диальдегіду. Це свідчить про те, що ліпосоми з антиоксидантами чинять виражений мембраностабілізуючий ефект а, отже, підвищують перекисну резистентність еритроцитів. Експериментально встановлено, що ліпосоми, які містять емоксипін, мають максимальний мембраностабілізуючий ефект.

Це проявляється в максимальному зниженні ступеня ПГЕ, зниженні вмісту малонового диальдегіду і запобіганні трансформації еритроцитів [136, 137].

Висока мембраностабілізуюча активність ліпосом з емоксипіном, на думку авторів [135], обумовлена здатністю самого емоксипину взаємодіяти не тільки з мембраною, а й його хорошою розчинністю у водних середовищах, що дає можливість чинити ефект як на рівні плазмолемми, так і в просторі цитоплазми. Крім того, емоксипін здатний взаємодіяти з супероксидними радикалами, пригнічуючи тим самим ініціальні стадії вільно-радикального окиснення та посилюючи пригнічуючий ефект ліпосом з емоксипіном щодо процесів ліпідпереокиснення [138].

Антигіпоксичні властивості виявлені у біологічно активних речовин з лікарських рослин: похідних антрацену, сапонінів, кумаринів, флавоноїдів, спиртів фенолового ряду та їх глікозидів [139]. Підвищують стійкість до гіпоксії речовини з антиоксидантною дією, в тому числі природні антиоксиданти (α-токоферол, β-каротини, похідні пірокатехіна, вітамін К, убіхінон, цистеїн, глутатіон і деякі мікроелементи (кремній, мідь, селен, хром, цинк) [122, 125, 140]. Антигіпоксичним ефектом володіє лівокарнітин, що бере участь в транспорті одноланцюгових жирних кислот в мітохондріальний матрикс і в модуляції внутрішньоклітинного пулу коферменту A, який необхідний для активування карбоксил-вмісних метаболітів, що є важливим для оптимізації енергетичного метаболізму [140]. Серед препаратів, що володіють антигіпоксичними властивостями виділяють метапрот (бемітил). Метапрот крім антигіпоксичної чинить також адаптогенну, антиастенічну, ноотропну, антиоксидантну, імуномоделюючу дію, здатний підсилювати регенерацію та репарацію тканин [142, 143]. Механізм дії препарату полягає в активації синтезу РНК та білків, в т. ч. ферментних та тих, що мають відношення до імунної системи. Відбувається активація синтезу ферментів глюконеогенезу, які забезпечують утилізацію лактату та ресинтез вуглеводів. Посилення синтезу мітохондріальних ферментів і структурних білків мітохондрій забезпечує збільшення

енергопродукції і підтримання фосфорилюванням. Збереження

високого ступеня сполучення окиснення з високого рівня синтезу АТФ при дефіциті

кисню сприяє вираженій антигіпоксичній активності. Метапрот підсилює синтез антиоксидантних ферментів і має виражену антиоксидантну дію, а також підвищує стійкість організму до дії екстремальних факторів (фізичне навантаження, стрес, гіпоксія, гіпертермія) [144, 145].

Одним з ефективних засобів метаболічної дії з багатовекторними і поліорганними позитивними ефектами є препарат актовегін. Основою фармакологічної дії актовегіну є поліпшення транспорту та утилізації глюкози та поглинання кисню клітинами, що призводить до поліпшення обміну речовин в клітинах, активації ферментів окисного фосфорилювання [146, 147]. Під впливом актовегіну значно підвищується захоплення та утилізація кисню клітинами різних органів і тканин. Це призводить до поліпшення оксигенації в мікроциркуляторній системі. Антиоксидантна дія актовегіну обумовлена наявністю високої супероксиддисмутазної активності. На користь здатності актовегіну посилювати енергетичне забезпечення свідчить те, що після застосування препарату в нейронах спостерігається збільшення вмісту макроергів (АТФ, АДФ, фосфокреатин) [148]. Актовегін також покращує енергетичний потенціал в ендотелії судин, що призводить до посиленого вивільнення ендогенних речовин з вазодилатуючими властивостями – простацикліну та оксиду азоту. Завдяки цьому істотно поліпшується перфузія тканин головного мозку [149-151].

Аналіз даних літератури [152-158], що стосуються сучасних принципів фармакотерапії захворювань та патологічних станів, в основі патогенезу яких лежить гіпоксичний синдром, свідчить на те, що вельми ефективними в цьому випадку можуть бути речовини, що забезпечують шунтування ділянок гіпоксичної блокади електрон-транспортного ланцюга мітохондрій за допомогою штучних переносників електронів та відновлення пулу окислених коферментів. До таких речовин належать цитохром С, кислота аскорбінова, коензим Q, оліфен.

Так, зокрема, вивчення біохімічної природи можливої дії оліфену в експерименті показало, що препарат володіє дією на дихальний ланцюг мітохондрій, завдяки високим електронно-акцепторним властивостям, що характерні для поліфенольної структури [160, 161]. В умовах експериментальної гіпоксії оліфен підвищував ефективність тканинного дихання, сприяв розвантаженню тканин від недоокиснених продуктів, нормалізував концентрацію іонів водню та відновлював функцію мітохондрій. Передбачалося, що за рахунок шунтуючого механізму в мітохондріальному ланцюзі перенесення електронів оліфен сприятиме швидкому окисненню відновлених еквівалентів і нормалізуватиме процеси дихання в тканинах з високим рівнем метаболізму. На перевірку в клінічних умовах оліфен виявився найактивнішим антиагрегантом і всі антигіпоксичні ефекти можна було пояснити поліпшенням мікроциркуляції та опосередкованою сприятливою зміною кисневого режиму тканин [90, 161].

Убіхінон (коензим-Q) є обов'язковим компонентом електронно- транспортних ланцюгів. Антиоксидантна функція убіхінону була доведена після того, як зниження вмісту убіхінону в мітохондріях супроводжувалося посиленням перекисного окислення, а його відновлення - зворотним ефектом [162]. Відновлений убіхінон є єдиним ліпідорозчинним антиоксидантом, який синтезується в клітинах тварин і людини, а також постійно регенерується з окисленої форми за допомогою ферментних систем організму. Обидві форми убіхінону зустрічаються у всіх клітинних мембранах, в плазмі крові і ліпопротеїнах низької щільності [162, 163]. Встановлено, що убіхінон проявляє свій антигіпоксичний ефект шляхом попередження формування поширеної мембранопатії за рахунок регуляції прооксидантно- антиоксидантної рівноваги через виражену антиоксидантну дію та є ефективним, зокрема, при постгіпоксичній кардіопатії [162].

А згідно даних автора [164], застосування коензиму Q (убіхінону) сприяло поліпшенню показників крові піддослідних тварин, вони легше переносили гіпоксію, перший агональний вдих наступав в середньому на 3

хвилини пізніше, ніж в контрольній групі. Електрофоретична рухливість еритроцитів після моделювання гіпоксії в дослідній групі була на рівні інтактної, концентрація малонового діальдегіду стабілізувалася [164].

Поряд з локальними і системними метаболічними зрушеннями в тканинах, зумовленими гіпоксією, ацидозом, активізацією процесів ліпопероксидації при гіпоксіях різного ґенезу, виникає комплекс метаболічних і функціональних зрушень, зумовлених викидом гормонів адаптації – катехоламінів, глюкокортикоїдів. При надмірній активації симпатоадреналової системи (САС) реакції адаптації досить швидко трансформуються в дезадаптаційні процеси [165], тому є раціональним застосування препаратів, що знижують активність САС. Автори [166] припустили, що теофілін можна безпечно поєднати з агоністом β2-адренорецепторів бамбутеролом для підвищення доставки кисню у пацієнтів з гіпоксемією. Комбінація препаратів значно покращила гіпоксичну витривалість щурів. Бамбутерол викликав підвищення ЧСС приблизно на 13 ударів на хвилину, зниження плазматичної концентрації іонів калію співпало з піковою концентрацією бамбутеролу в плазмі.

Провідне місце за екстреністю впливу на тлі розвиненої картини тканинної гіпоксії займають субстратні антигіпоксанти [160]. Першими з них можна вважати амінокислоти – глутамінову, аспарагінову, цистеїн та їх солі. Механізм захисної дії амінокислот при гіпоксії не з'ясований, хоча в ряді досліджень доведено активування ними процесів окисного фосфорилювання, що дуже важливо для лікування хворих, у яких органна гіпоксія визначає розвиток ендогенної інтоксикації. Експерименти та клінічне застосування глютамінової кислоти в передішемічному періоді (20 мг/кг) при кардіохірургічних операціях дозволили довести, що глутамінова кислота відновлює субстратний фонд циклу Кребса за рахунок утворення α- кетоглутарової та щавелевоуксусної кислот, що призводить до НАДН- залежного відновлення фумарата [167, 168]. Крім того, глутамінова кислота має виражену антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію завдяки

пригніченню процесів ліпідпереокиснення [169]. Проте, широкому впровадженню цих засобів в програми невідкладної терапії гіпоксичних станів може перешкоджати можлива нейротоксична дія глутамінової та цистеїнової кислот [170, 171].

Існує думка, що перспективним способом підвищення резистентності організму до гострої екзогенної гіпоксії може служити своєчасне застосування фармакологічних засобів, які знижують загальну фізичну активність [172-174]. Останнє гарантує більш економний режим витрачання доступних для дихання кисневих ресурсів. Відомо, що лімітування тканинних та органних метаболічних запитів може бути забезпечено речовинами, що відносяться до класу антигіпоксантів-металокомплексів [175]. Зокрема авторами [64, 172] було показано, що однією з таких сполук є селенвмісна речовина πQ1983, яка ефективно захищає лабораторних тварин від наслідків, обумовлених розвитком гострої екзогенної гіпоксії. На тлі дії речовини πQ1983, введеної парентерально або всередину, підвищення резистентності тварин до гіпоксичного впливу супроводжувалося ознаками, які побічно свідчать про послаблення енергетичного обміну.

На жаль, наявність широкого асортименту препаратів, які можуть впливати на різні ланки патогенезу, не завжди гарантує успіх терапії і в теперішній час виправданим здається цілеспрямований пошук високоефективних та безпечних антигіпоксантів серед фармакологічних речовин різної хімічної будови, зокрема серед металвмісних комплексів, які б поєднували властивості мембранопротекторів та антиоксидантів з антирадикальним ефектом.

Таким чином, з урахуванням всіх викладених відомостей про патогенетичні особливості формування гострих гіпоксичних порушень на рівні органів і тканин, а також про ступінь залучення в ці процеси реакцій вільно-радикального типу, слід вважати правильним, що будь-який перспективний антигіпоксант крім метаболічної дії повинен володіти й антиоксидантним ефектом. Проте арсенал наявних препаратів, виготовлених

на основі природних антиоксидантів, не включає в себе речовин, що чинять високоефективну дією при розвитку гострих гіпоксичних станів екзогенної природи. З цієї причини багатообіцяючим виглядає напрямок пошуку нових гіпоксопротекторних речовин не серед класичних антиоксидантів, а серед гетерометалічних комплексів германію, що були поєднані з 3d-металами з метою посилення їх фармакологічної активності.

* 1. Координаційні сполуки германію як потенції засоби фармакокорекції невідкладних гіпоксичних станів

Останніми роками дослідження германійогранічних сполук германію (ГОС) та координаційних сполук германію (КСГ), що мають широкий спектр біологічної активності, є одним з перспективних напрямків у сучасній фармакології [176, 177].

Бурхливий розвиток германійорганічної хімії в другій половині минулого сторіччя сприяв значному розширенню теоретичних уявлень щодо застосування органічних сполук германію для створення нових лікарських засобів [178]. У 1950-ті роки доктор К. Асаї (Японія) вперше встановив, що органічні сполуки германію, які містять зв’язок германій-карбон, забезпечують перенесення кисню в тканинах організму, підвищують імунітет, виявляють протипухлинну активність та безліч інших біологічних ефектів [178, 179].

За теорією К. Асаї в крові людини ГОС чинять дію, аналогічну дії гемоглобіну, попереджаючи розвиток гіпоксії [180]. Механізм біологічної дії сполук германію пов'язаний з особливостями електронної будови його атомів, що містять 32 електрона, з яких 4 знаходяться на зовнішньому електронному рівні. Коли до такого атома наближається позитивно заряджений іон (або полярна молекула), один з зовнішніх електронів легко відривається, у результаті чого утворюється позитивно заряджений іон. У такому випадку будь-який вільний електрон, що поблизу, буде прагнути

заповнити цю втрату, а германій – відновити свою звичайну електронну будову. Припускають, що подібне відбувається й у живому організмі, де атом германію може взаємодіяти з зарядженими іонами, знижуючи їхній електричний потенціал. Враховуючи, що потенціал мембран злоякісних клітин вище, ніж здорових, то не виключено, що германій позбавляє ракові клітини «зайвих» електронів і, таким чином, знижує їхній електричний заряд, що врешті позбавляє пухлинні клітини здатності до проліферації. Ймовірно, і знеболювальна дія органічних сполук германію також пов'язана з його здатністю «перехоплювати» вільні електрони. Оскільки больові імпульси передаються з периферії в мозок нервовими клітинами за участю нейромедіаторів та своєрідного електронного ланцюга, є підстави думати, що сполуки германію гальмують або зовсім припиняють рух електронів подібно іншим відомим аналгетичним засобам. Механізм радіозахисної дії германію (наприклад, при гамма-радіаційному опроміненні злоякісних новоутворень) також пояснюють його унікальною здатністю виконувати роль своєрідної пастки електронів та інших негативно заряджених частинок [181, 182].

Першу ГОС було синтезовано ще у 1887 році. Однак найінтенсивніше вивчення германію почалося лише в середині ХХ століття, коли К. Асаї у 1968 році встановив, що 2-карбоксиетилгермсесквіоксан (відомий як Ge-132) має широкий спектр біологічної активності, у тому числі протипухлинної [183-185]. Ge-132 широко застосовується в медичній практиці, особливо в хіміотерапії раку [186]. Ge-132 має також аналгетичну [187], протизапальну, антиоксидантну [188], імуномодулюючу [189] і противірусну дію [190], має гіпотензивні [191] і нейротропні властивості, є гепатопротектором і радіопротектором і при цьому відрізняється низькою токсичністю [177, 192]. Крім того, цю сполуку запропоновано для лікування низки серцево-судинних захворювань [193], гепатиту [194]. А також Ge-132 має гіполіпідемічну дію [195]. В експерименті показані остеопротекторні властивості Ge-132 [196] та ефективність у лікуванні катаракти [197].

Синтезовано й вивчено велику кількість похідних біс(2-гідроксиетил германій) сесквіоксиду. Так, зокрема, синтезовано низку його складних ефірів хінолінового ряду й показано [198], що введення хінолінових замісників підвищує їхню протипухлинну активність. При цьому найбільшу ефективність має β-(8-хіноліновий ефір) 2-карбоксиетилгерманій сесквіоксид (пригнічення росту клітин аденоми простати PC-3М до 78 %).

З інших сесквіоксидів високу протипухлинну активність показав γ- тіокарбамідоприлгерманій сесквіоксид, для якого в тестах (у концентрації 50 мкг/л) на клітинах КВ (клітини епідермоїдного раку людини), НСТ (клітини раку товстої кишки людини) та Bel (клітини гепатоцелюлярної карциноми) пригнічення склало 92,9, 84,9 і 70,9 % відповідно [199].

Авторами [200] виявлені радіозахисні ефекти герматіазолідинів, а при вивченні радіопротекторних ефектів комплексу GeO2 з D-фруктозою показано, що водний розчин цієї сполуки має радіозахисну дію при введенні мишам, опроміненим рентгенівськими променями. З метою створення на основі ГОС лікарських засобів з радіопротекторними властивостями спеціально синтезовано низку гермадитіоацеталів похідних заміщених нафтилетилімідазолідинів (R = H, Me; R1=R2=*н*-C6H13, *ізо-*C5H11) [201]. Радіопротекторним ефектом характеризуються похідні 2,2′-оксидиетантіолів (X = О), 2,2′-тіодиетантіолів (X = S). У 2,2'-оксидиетантіолів також виявлено протипухлинну активність на 7 видах ракових клітин і показано, що хоча ці сполуки мають виражену цитостатичну активність, але, разом з тим, вона помітно нижча, ніж у відомих цисплатину та етопозиду [202].

Велику групу біологічно активних сполук представляють трициклічні германійорганічні похідні триетаноламіну 1-герма-2,8,9-тріоксо-5-азатри- цикло[3.3.3.01,5]ундекану (герматрани) [203]. Суттєвою відмінністю даних сполук від розглянутих вище є наявність координаційного зв’язку Ge←N, що дозволяє віднести їх також до внутрішньо-комплексних ГОС:



Серед нових герматранів отримані бензил- і бромбензилзаміщені (R=CH2C6H5,CH2C6H4Br) герматрани, які показали низьку токсичність (LD50

> 1000 мг/кг) і широкий спектр нейропротекторної активності, зокрема, бромбензилзаміщені герматрани покращують процеси пам'яті [204].

Синтезовано також похідні герматрану з коричною кислотою [205] (R=CH(C6H4OH)CH2COOH) і кавовою кислотою [206] (R=CH(C6H3(OH)2)CH2COOH, з низькою токсичністю та вираженою протипухлинною активністю. Причому похідні кавової кислоти виявилися більш активними. Синтезований амід триметилгермілпропіонової кислоти – аміноаналог аскорбінової кислоти з антиоксидантними властивостями – запропонований для лікування атопічного дерматиту [207].

Інша ГОС з триметилгермільною групою – 6-O-[3-(триметилгерміл)-β- D-глюпіранозид – завдяки своїй високій розчинності у воді є менш токсичною сполукою, але більш активно стимулює вироблення ендогенного інтерферону порівняно з Ge-132 [208]. Синтезовано також триалкілгермілзаміщені трифторацетилфурани (R = Me, Et) і вивчено їхні анестезуючі властивості та цитотоксичність [209].

Серед інших класів ГОС синтезовано герма-γ-лактони (R = Me, Ar):



і досліджено їхній вплив на життєдіяльність 7 видів патогенних бактерій та здатність пригнічувати активність уреази. Особливо ефективними ці сполуки виявилися проти *Proteus mirabilis* та *Saccharomyces cerevisiae* [210]. Як

потенційні імуномодулятори досліджені германати амінокислот з інтерфероніндукуючою дією, наприклад, біс-гістидин германат:



Крім гістидину було використано також метіонін і глутатіон [211].

Експериментально доведено наявність виразної антиоксидантної дії пропагерманію [212, 213]. Саме ця його властивість наштовхнула фармакологів на ідею створення нового антиоксидантного засобу на основі пропагерманію. На відміну від інших відомих антиоксидантів, які широко використовуються в косметиці, зокрема, вітамін Е, полімер пропагерманій не проникає крізь шкіру, а залишається на її поверхні, формуючи

«антиоксидантну» плівку і забезпечуючи, таким чином, захист від

«зовнішніх» вільно-радикальних агентів (наприклад, активних форм кисню). Крім того, порівняно з іншими «косметичними» антиоксидантами (вітамін Е, коензим Q10), пропагерманій відрізняється високою стабільністю *in vitro* [214].

Важливо наголосити, що пропагерманій має також гепатопротекторні та імуномодулюючі властивості [215, 216], і його застосовують у лікуванні хронічного вірусного гепатиту В [217]. У ряді досліджень показано антисклеротичну [218, 219] та протизапальну [220] активності пропагерманію. Описано ефективність лікування пропагерманієм мієломної хвороби [221].

Дослідження протипухлинної активності шести герматранів (трициклічних германійорганічних похідних триетаноламіну) загальної формули R-Ge(OCH2CH2)3N, що проведені на п'яти тест-системах, показали їхню високу хіміотерапевтичну ефективність. Так, 1-гідроксигерматран збільшував тривалість життя щурів з асцитною пухлиною Ерліха на 78 % порівняно з контролем. Приблизно таку саму за інтенсивністю протиракову

активність (75 %) на експериментальній моделі саркоми 37 виявляв 1- триметилсилоксигерматран, дещо меншу – 1-триметилгермокси- і 1-гідроксигерматран. Подальші дослідження показали перспективність цих сполук як потенційних протипухлинних препаратів [222, 223].

Фармакологічні дослідження протипухлинної активності ГОС дозволили дійти висновку, що одним з механізмів їхньої антибластомної дії є здатність індукувати в організмі утворення ендогенного інтерферону, а також безпосередньо або опосередковано стимулювати продукцію фактора некрозу пухлин [224]. Препарати германію, які практично позбавлені токсичності, при пероральному введенні мишам є потужними індукторами ендогенного синтезу інтерферону, що стимулює активність природних кілерних клітин [225]. Германійвмісні сполуки є стимуляторами продукції ІЛ-4, що підвищує природну кілерну активність і є чинником диференціювання прекурсорів Th2, які продукують широкий спектр цитокінів (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-9, ІЛ-13), у свою чергу, стимулюючих природну кілерну активність [226]. Наразі відомо, що дія γ-інтерферону та ІЛ-4 на пухлинну лінію фібробластів сприяє пригніченню індукованої фактором некрозу пухлини-α продукції металопротеїнази-3 (стромелізину) і колагеназ, що порушують цілісність екстрацелюлярного матриксу, а інтерферони α, β, γ беруть участь в упорядкуванні архітектоніки екстрацелюлярного матриксу [227].

Таким чином, ГОС не тільки сприяють підвищенню активності природних кілерних клітин, але й гальмують метастазування пухлинних клітин. Одна з такого роду сполук – спірогерманій:



Він використовується для лікування раку легенів і сечового міхура та як хіміотерапевтичний засіб при розвитку резистентності пухлин до препаратів цисплатину, вінкристину, метотрексату або адріаміцину [178].

Натепер досить детально досліджено вплив ГОС на морфогенез тканин. Так, отримано цікаві дані щодо позитивного впливу карбоксиетилгермсесквіоксану (O1,5GeCH2CH2COOH)n на мінералізацію кісток та високу терапевтичну ефективність даної сполуки на експериментальній моделі остеопорозу в щурів [180].

При вивченні впливу 1-ізопроксигерматрану на проліферативно- репаративну функцію сполучної тканини встановлено стимулюючий ефект цієї сполуки, що проявляється в значному збільшенні вмісту в клітинах нуклеїнових кислот, колагену (оксипроліну), глікопротеїдів (зокрема, глікозаміногліканів) на тлі високої біосинтетичної активності [228].

В окремих роботах [229] показана здатність карбоксиетилгермсесквіоксану уповільнювати розвиток амілоїдозу в мишей, а також чинити антиоксидантну дію, яка реалізується шляхом підвищення активності глутатіонпероксидази, СОД і каталази [213], що, ймовірно, зумовлено антиокиснювальними властивостями германію. При вивченні протизапальної активності ГОС виявлено синергізм дії карбоксиетилгермсесквіоксану з глюкокортикоїдами [214].

Встановлено також противірусні властивості ГОС відносно вірусів грипу [230] та простого герпесу HSV-1 [226].

Опубліковано цікаві дані про вплив 1-адамантилгерматрану на перебіг гіпоксії. Ця сполука в дозі 50 мг/кг збільшує тривалість життя тварин в умовах гострого дефіциту кисню (на 73,8 %), а в дозах 100 – 200 мг/кг антигіпоксичні властивості реалізуються і на моделі гіпобаричної гіпоксії – збільшується тривалість життя дослідних тварин порівняно з контролем у 4 – 9 разів [231].

Гепатопротекторні властивості ГОС реалізуються завдяки здатності пригнічувати пероксидацію ліпідів з одночасною активацією системи антирадикального захисту організму, нормалізувати співвідношення холестерин/фосфоліпіди на експериментальній моделі гепатиту [232]. У

літературі [233-235] описані протиаритмічні, протисудомні, седативні, міорелаксуючі, ноотропні, адаптогенні та антигіпоксичні властивості ГОС.

На думку багатьох вчених, германій є життєво необхідним (ессенціальним) мікроелементом. Норма його споживання в органічній формі

* не менше ніж 0,5 мг на 1 добу, між тим, з харчовими продуктами людина отримує в сотні разів менше. Дефіцит германію в організмі призводить до стану гіпоксії, внаслідок чого порушується робота всіх органів і систем. Основні прояви дефіциту германію – це синдром хронічної втоми, зниження фізичної та розумової працездатності, гіповітаміноз, хронічна й часта захворюваність, підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсультів, остеопорозу, вірусних захворювань та проліферативних процесів [178].

Відомо, що введення в організм біометалів у вигляді координаційних сполук (екзогенних комплексів), тобто у формі, найбільше наближеній до тієї, у якій метали знаходяться в біологічних системах, може призводити до реалізації цими сполуками функцій, властивих біокоординаційним комплексам природного походження (ендогенним комплексам). Тому такі екзогенні комплекси металів, до складу яких входять біоліганди різної структури, завжди менш токсичні, ніж їхні неорганічні й органічні аналоги без біосубстратів.

Встановлено, що застосування координаційних сполук біометалів дозволяє досить ефективно регулювати їхню концентрацію в органах у необхідній організму формі, транспортувати лікарський засіб до місця локалізації патологічного процесу, усувати токсичну дію катіонів металів та інших речовин. У зв'язку з цим виникла ідея при створенні лікарських препаратів, що містять германій, використовувати замість органічних, його координаційні сполуки з біологічно активними органічними лігандами – ендогенних метаболітів різної структури [236].

Сьогодні спільними зусиллями фармакологів України досліджено фармакодинаміку та фармакокінетику низки координаційних сполук

германію з різними біолігандами, які були синтезовані на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом професора І. Й. Сейфулліної, на різних моделях киснедефіцитних станів, зокрема таких, як гіпоксія замкнутого простору, гіпоксія на тлі перегріву, синдром тривалого розчавлювання, гостра церебральна ішемія, гостра інтоксикація, закрита черепно-мозкова травма та ін. [237-240].

Останніми роками увага дослідників зосереджена на вивченні фармакологічних характеристик гомо- та гетерометалічних комплексів германію: 1 – [GeCl2(Nic)4]Cl2 (Nic – нікотинова кислота), 2 – [GeCl2(Nad)4]Cl2 (Nad – нікотинамід), 3 – (PamH)6[Ge(-OH)(-Оedph)]6, 4 – [Mg(H2O)6]2H2[Ge(-OH)(-Оedph)]6 (Н4Оedph – оксиетилідендифосфонова кислота, Pam – пірацетам), 5 – Na2[Ge(OH)(Dtpa)]2H2O, 6 – K2[Ge(OH)(Dtpa)]2H2O (Н5Dtpa – диетилентриамінпентаоцтова кислота) (див. рис. 1.1) [160, 224]. Фармакотерапевтичну ефективність такого типу КСГ з біолігандами різної будови доведено на різних моделях невідкладних станів, основою патогенезу яких є гіпоксичний синдром [18, 237].

Вважаємо за доцільне особливо підкреслити, що згідно з результатами токсикометричних досліджень, проведених на доклінічному етапі, практично всі розглянуті гомо- та гетерометалічні КСГ при внутрішньочеревинному введенні за параметрами токсичності (LD16, LD50, LD84, LD99) і небезпеки (tgα, 1/LD50, 1/LD50 tgα, ((LD84/LD50) + (LD50/LD16))/2, 1/(LD50·S)] є

малотоксичними і практично безпечними сполуками для теплокровних.

Отримані дані в експерименті та їхня екстраполяція на людину дозволяють характеризувати всі досліджені в токсикологічному експерименті КСГ як безпечні в плані виникнення й розвитку гострих смертельних отруєнь за умов парентерального надходження в організм людини [18, 242, 243].

Центральною ланкою фармакодинаміки КСГ є їхня здатність ефективно коригувати такі параметри енергетичного метаболізму, як

енергетичний заряд, енергетичний потенціал, індекс фосфорилювання, термодинамічний контроль дихання за рахунок усунення дисбалансу в системі АДФ-АТФ-АМФ у клітинах, а також чинити протекторну дію відносно активності ферменту, що завершує внутрішній окисно-відновний цикл гліколізу – лактатдегідрогенази за умов гострих киснедефіцитних станів будь-якого ґенезу [240, 244, 245].

У той самий час майже всі координаційні сполуки германію мають здатність коригувати порушення вуглеводного обміну при кисневій недостатності (ішемії) шляхом попередження зниження концентрації глюкози, глікогену та пірувату на тлі зменшення рівня лактату й рівня окисно-відновного потенціалу [18].

Загальновідомим фактом є те, що при дослідженні будь-якого потенційного лікарського засобу головним є встановлення його механізму дії. У цьому сенсі слід вважати вивчення механізму протигіпоксичної (протиішемічної) дії КСГ з біолігандами вкрай актуальним. Відомо й те, що вичерпні дані щодо механізму дії нового лікарського засобу мають бути отримані на субклітинному, а краще, на молекулярному рівні. Враховуючи це, великий інтерес викликають результати ЕПР-досліджень. Так, за допомогою ЕПР-спектрометрії досліджено механізм протигіпоксичної (протиішемічної) дії КСГ за умов гострої киснедефіцитної патології різного ґенезу. Дані ЕПР-спектрометрії гепатоцитів щурів з формою екстремального стану, досліджуваного на тлі застосування потенційних протигіпоксичних засобів, дозволили встановити особливості фармакодинаміки КСГ: попередження зменшення рівня функціонально значущих компонентів мітохондріального і мікросомального електрон-транспортних ланцюгів, що в кінцевому підсумку реалізується поліпшенням функції тканинного дихання і посиленням природних шляхів детоксикації [237, 238].

Отже, в основі механізму протигіпоксичної (протиішемічної) дії координаційних сполук германію з біолігандами за різних моделей, які адекватно відтворюють екстремальні киснедефіцитні стани, лежить здатність

цих потенційних протиішемічних, протигіпоксичних і детоксикаційних засобів ефективно коригувати структурно-функціональний стан мітохондріального та мікросомального електрон-транспортних ланцюгів [237, 238, 244]. Ці дані свідчать про те, що саме в цьому стратегічному напрямку слід здійснювати пошук нових антигіпоксантів – цілеспрямований синтез оригінальних координаційних сполук на основі германію та інших біометалів.

Особливу увагу варто приділити представленим у літературі [246-250] даним з фармакокінетики КСГ в порівняльному аспекті в нормі та при досліджуваному екстремальному стані. Вивчення фармакокінетичного профілю КСГ, що мають високу фармакологічну активність, надалі дозволить встановити перспективні шляхи реалізації їхньої фармакотерапевтичної ефективності, зокрема, обрати раціональну схему дозування й прогнозувати спектр їхніх побічних реакцій та ускладнень. Отже, без наявності відомостей про різноманіття спектра поведінки лікарського засобу в організмі, його кінетики неможливе успішне проведення фармакотерапії багатьох патологічних станів будь-якого ґенезу.

Особливості проходження ГОС в організмі на різних етапах: всмоктування, біотранспорту, розподілу, біотрансформації та екскреції дозволили встановити певні закономірності кінетичних змін субституенту під впливом досліджуваного екстремального стану. Важливо відзначити, що всі ці зміни призводять до реалізації фармакотерапевтичних ефектів КСГ з різними біолігандами за умов певної досліджуваної киснедефіцитної патології [240, 246].

Виходячи з усього вищевикладеного, можна дійти висновку, що сполуки германію різного типу характеризуються досить широким спектром фармакологічної активності та низькою токсичністю. Слід також відзначити результати дослідження фармакокінетичного профілю КСГ на різних моделях патологічних станів, які важливі для реалізації їхніх основних

фармакодинамічних ефектів. Все це є безперечною перевагою КСГ з різними біолігандами перед більшістю сучасних синтетичних лікарських препаратів.

Приведений аналіз результатів експериментальних досліджень та клінічних випробувань демонструє ефективність і перспективність подальшого фармакологічного вивчення сполук германію при різних патологічних станах та захворюваннях.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження виконані в лабораторії відділу фармакокінетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (далі ДУ «ІФТ НАМН України») відповідно до вимог комісії з біоетики (протокол 01/10/18 від 30.10.2018 р.) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), а також згідно з методичними рекомендаціями ДП

«Державний експертний центр МОЗ України» [251, 252].

Досліди виконані на 312 білих статевозрілих нелінійних щурах обох статей масою 160-200 г. У експерименті використовувалися тварини після проходження карантину за умов віварію експериментально-біологічної клініки ДУ «ІФТ НАМН України» протягом 14 днів. Тварини отримували стандартну дієту в вигляді гранульованого корму за встановленими нормами, доступ щурів до води був вільним.

Виведення тварин із експерименту здійснювали передозуванням ефіру для наркозу згідно з вимогами Комісії з біоетики ДУ «ІФТ НАМН України». У порівняльних токсикометричних дослідженнях використовувались шість оригінальних координаційних сполук германію (КСГ) з різними есенціальними мікроелементами (цинк, мідь, марганець) та біолігандами (лимонна та винна кислоти) під відповідними лабораторними шифрами: манган(ІІ) біс(цитрато)германат(IV) – ОКАГЕРМ-1; купрум(ІІ) біс(цитрато)германат(IV) – ОКАГЕРМ-2; цинк біс(цитрато)германат(IV) – ОКАГЕРМ-3; манган(ІІ) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-4; купрум(ІІ) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-5, цинк(ІІ) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-6. Всі сполуки синтезовані вперше у лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені

І. І. Мечникова під керівництвом д. хім. н., проф. І. Й. Сейфулліної. Хімічні, зокрема структурні та емпіричні, формули сполук германію, що досліджувалися, представлені в табл. 2.1 (див. додаток 1).

На цьому етапі сполуку, що досліджувалась, уводили одноразово внутрішньоочеревинно в різних дозах у вигляді 1% водного розчину. Розрахунок параметрів гострої токсичності (LD16, LD50, LD84, LD99) проводили методом пробіт-аналізу [253] в програмі для статистичної обробки біомедичних досліджень BioStat Pro 6 [254].

На токсикометричному етапі доклінічних досліджень доцільним було провести серію токсикометричних експериментів з метою вивчення токсичності й небезпеки координаційної сполуки на основі германію та винної кислоти з марганцем під лабораторним шифром ОКАГЕРМ-4, яка відрізняється, за результатами порівняльної токсикометрії, незначною токсичністю (за LD50) та найменшим кутом нахилу кривої в координатах

«доза-пробіт». Для всебічної токсикометричної характеристики ОКАГЕРМ-4 визначили наступні показники небезпеки [255]: величина зворотна середньосмертельній дозі (абсолютна токсичність) – 1/LD50; діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії) – LD84/LD16; функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) – S; яку розраховували за

*LD*84  *LD*50

формулою:

*S*  *LD*50

*LD*16

2

; сумарний показник токсичності – 1/(LD50‧S);

тангенс кута нахилу кривої летальності – tgα; інтегральний параметр токсичності – 1/LD50‧tgα. З огляду на гостру необхідність наближення результатів експериментального дослідження до умов, з якими лікар може зіткнутися на практиці, ми вважали за потрібне провести екстраполяцію параметрів токсичності на людину. Екстраполяцію проводили з використанням констант біологічної активності за методом Ю. Р. Риболовлєва та Р. С. Риболовлєва [256].

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, що

розвивається в тварин за умов замкнутого простору. Моделювання гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією проводили шляхом розміщення тварин у ізольованих скляних гермооб’ємах (10 см3), які перевертали догори дном і занурювали в піднос з водою, який використовували як гідрозатвор [64, 257], як це показано на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Пристрій для моделювання ГЗП у щурів, що застосовувався в роботі.

У скринінговому експерименті усі досліджувані сполуки вводили внутрішньоочеревинно в вигляді 1% водного розчину в дозах 20 мг/кг, 50 мг/кг та 100 мг/кг залежно від речовини за 40 хв до розміщення тварин у гермокамері. При виборі дозового режиму застосування координаційних сполук германію виходили з попередніх даних токсикометричних досліджень та результатів багаторічних досліджень співробітників кафедри фармакології ЛугДМУ, присвячених фармакометричним дослідженням у частині розробки й оптимізації режимів дозування сполук цього класу [258-261]. Як

референтний препарат використовували відомий сучасний вітчизняний антигіпоксант армадін (2-этил-6-метил-3-гідроксипіридина сукцинат) («Лекхім-Харків», Україна) [262]. Армадін вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг. Щури контрольної серії отримували аналогічний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду.

Фармакопрофілактичну ефективність потенційних антигіпоксантів оцінювали за перебігом клінічної картини гострої гіпоксії з гіперкапнією порівнюючи з контрольною (гіпоксія без лікування) і референтною (гіпоксія

+ армадін) групами тварин та тривалістю життя тварин у гермооб’ємі. При цьому розраховували коефіцієнт протигіпоксичного захисту (К3) та відносний показник збільшення часу життя щурів (П) за наступними формулами [263]:

*Кз*  *Тдосл*

;

*Тконтр*

*П*  *Тдосл*

*Т*

 *Тконтр* 100

*контр*

, де:

Тдосл – середня тривалість життя щурів дослідної групи, хв; Тконтр – середня тривалість життя щурів контрольної групи, хв.

При розробці режиму дозування (визначення оптимальної дози та часу введення) ОКАГЕРМ-4 вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 1 % водного розчину в різних дозах: 0 мг/кг (контроль); 50 мг/кг; 100 мг/кг; 150 мг/кг за 40 хвилин до розміщення тварин у гермокамері.

Ефективність координаційної сполуки германію, що досліджувалась, оцінювали за середньою тривалістю життя щурів за умов ГЗП. Отримані при цьому експериментальні дані інтерполювали на багаточлени Лагранжа та Ньютона, а також на функції виду a(1-e-bx), a(b-e-cx), квадратичну та обернену квадратичну функції з розрахунком їх коефіцієнтів кореляції та стандартних похибок [264]. Надалі розраховували максимум досліджуваної функції шляхом прирівнювання її похідної першого порядку до нуля й знаходження коренів отриманого рівняння з визначенням знака похідної f**/**(x) у точках х0-0 і х0+0, де f**/**(x) – похідна першого порядку даної функції, х0- корені рівняння

f**/**(x)=0 та наступним аналізом загальноприйнятими методами [265-268]. Для вирішення такого роду методичних завдань нами була застосована багатофункціональна комп’ютерна система креслення емпіричних залежностей CurveExpert Pro: 2.6.5 , що працює в середовищі Windows [269].

У подальших серіях експерименту тваринам дослідної групи фармакотерапію екстремального стану, що моделюється, проводили профілактичним внутрішньоочеревинним введенням координаційної сполуки ОКАГЕРМ-4 у експериментально обґрунтованому дозовому режимі: 96,8 мг/кг у вигляді 1 % водного розчину за 40 хв до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору.

Належна увага в роботі була приділена вивченню фармакокінетичних параметрів ОКАГЕРМ-4, що є обов’язковим етапом доклінічного вивчення потенційних лікарських засобів. Це було проведено згідно з рекомендаціями ДП «Державний експертний центр МОЗ України» [270, 271] через визначення мікрокількостей германію в тканинах тварин без патології та в тварин, що отримували досліджувану координаційну сполуку з метою профілактики гіпоксії. Як біосубстрати для проведення комплексних досліджень у межах виконання поставлених у роботі завдань з визначення фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 використовували сироватку крові, а також гомогенати печінки, серця, головного мозку, легень та нирок (концентрація 20 %), зразки яких готували на льоду з використанням охолодженого (4оС) ізотонічного розчину натрію хлориду.

Для кількісного визначення германію використовували валідований метод кількісного визначення германію в біологічній матриці зі спектрофотометричним детектуванням [272]. У процесі розробки, затвердження та аналізу використовували такі реактиви: желатин (Sigma- Aldrich), гідроксиламін гідрохлорид (ACROS ORGANICS), гідроокис калію (Merck KGaA), тетрахлорметан (Sigma-Aldrich), фенілфлюорон (Merck KGaA), спирт етиловий медичний (ПрАТ БІОЛІК), соляна кислота концентрована. Як стандарт був використаний розчин германію діоксиду

(GermaniumOxide, EsPI Metals, США). Детектування проводили на спектрофотометрі SmartSpec ™ Plus Spectrophotometer (Bio-Rad Laboratories, Inc, США).

Забір біоматеріалу для визначення фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 здійснювали в динаміці: через 45 хв, 3, 6 та 24 години з моменту одноразового внутрішньоочеревинного введення комплексу. Проводили порівняльний аналіз наступних фармакокінетичних показників на етапі:

* + абсорбції ОКАГЕРМ-4 (константа швидкості абсорбції (К01, год-1), період напівабсорбції (t1/2α, год), максимальна концентрація препарату в крові (Cmax, мкг/мл), час досягнення максимальної концентрації в крові (tmax, год));
  + розподілу ОКАГЕРМ-4 з центральної камери в периферичні (період напіврозподілу (t1/2, год), константа швидкості прямого масопереносу (K12, год-1), період зворотного масопереносу (K21, год-1), уявний об’єм розподілу в центральній камері (Vd, мл/кг), площа під фармакокінетичною кривою (AUC, год·мкг/мл));
  + розподілу ОКАГЕРМ-4 в органи (максимальна концентрація препарату в органі (Cmax, мкг/мл), час досягнення максимальної концентрації в органі (tmax, год), константа швидкості прямого масопереносу (Кij, год-1), константа швидкості зворотного масопереносу (Кji, год-1), площа під фармакокінетичною кривою (AUC, год‧мкг/мл), середній час утримання в органі (MRT, год));
  + елімінації ОКАГЕРМ-4 з центральної камери (період напіввиведення (t1/2β, год), константа швидкості елімінації (К10, год-1), середній час перебування в організмі (MRT, год) та загальний кліренс (Clt, мл/год/кг).

Параметри фармакокінетики ОКАГЕРМ-4 обчислювали за допомогою комп’ютерної програми Phoenix WinNonLin 8.1 (Pharsight Corp., Certara L.P., США) [273] з використанням двокомпартментної моделі [274]. Для

розрахунку основних та додаткових фармакокінетичних параметрів германію в центральній камері та органах використано модуль «РК» програми Phoenix WinNonLin 8.1 (Pharsight Corp., Certara L.P., США).

Графіки залежності концентрації германію від часу (у прямих координатах і в напівлогарифмічних координатах), а також діаграми побудовано за допомогою програми Microsoft Excel (з використанням програмного забезпечення Windows 7).

Усі одиниці вимірів, кількісні показники й параметри, що використані при виконанні даної роботи, наведені відповідно до МСО [275]. Статистичний аналіз розрахованих фармакокінетичних параметрів виконано за допомогою програми StatSoft Statistica 10. Вибір статистичного критерію для порівняння фармакокінетичних параметрів у різних станах виконано за результатами перевірки нормальності розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уілка. Рівень значимості для цього критерію обрано 0,01. Якщо порівнювані параметри підкорюються нормальному закону розподілу, для порівняння було застосовано t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. У іншому разі для порівняння був використаний непараметричний критерій Манна-Уітні. Рівень значимості для обох критеріїв обрано 0,05 Для порівняння трьох та більше незалежних груп за показником "Тривалість життя" для різних сполук використано дисперсійний аналіз. Оскільки за результатами порівняння дисперсій методом Левена дисперсії в групах відрізняються, було застосовано непараметричний однофакторний дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса. Рівень значимості прийнято 0,05. [276].

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОМЕТРІЯ ГЕТЕРОМЕТАЛІЧНИХ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ (IV) ТА 3D-МЕТАЛІВ НА ОСНОВІ ЛИМОННОЇ ТА ВИННОЇ КИСЛОТ

У комплексній системі доклінічного дослідження лікарських препаратів першим та обов’язковим етапом є оцінка гострої токсичності сполук, які вивчаються, що в подальшому має зробити гарантованою безпечність їх застосування в клінічній практиці. Адже відомо, що наявність певної реакційної активності в сполук та віддалені наслідки їх застосування можуть бути небезпечними для людей. До цього варто додати, що ключовим завданням лікарської токсикометрії є адекватна оцінка співвідношення фармакотерапевтичної ефективності майбутнього лікарського засобу та тих потенційних побічних реакцій, які можуть виникнути при клінічному застосуванні [277, 278].

У зв’язку з цим, метою даного фрагменту роботи було провести комплексний порівняльний токсикометричний аналіз потенційних антигіпоксантів при їх однократному внутрішньоочеревинному введенні тваринам.

Отримані у токсикометричному експерименті дані про загибель тварин у залежності від доз сполук, що вивчаються, які вводили щурам, наведені у таблиці 3.1. Установлено, що всі гетерометалічні комплекси з різними біолігандами викликають загибель тварин. При цьому варто зазначити, що найбільша загибель тварин фіксується при введенні сполуки ОКАГЕРМ-5 в інтервалі доз 50-150 мг/кг, а при аплікації ОКАГЕРМ-4 – в інтервалі 200-900 мг/кг. Введення ОКАГЕРМ-1, 2, 3, 6 реалізується токсичними проявами на смертельному рівні в дозах, що займають проміжне місце між ОКАГЕРМ-5 та ОКАГЕРМ-4.

Наведені в табл. 3.1 результати були покладені в основу розрахунків параметрів гострої токсичності (LD16, LD50, LD84, LD99) гетерометалічних

комплексів германію, з різними біолігандами, що вивчаються, які

Таблиця 3.1 Загибель щурів відповідно різним дозам сполук, що вивчаються, за

умов внутрішньоочеревинного введення (n=6)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сполука | Доза, мг/кг | Загинуло | Вижило |
| ОКАГЕРМ-1 | 400 | 0 | 6 |
| 500 | 1 | 5 |
| 650 | 5 | 1 |
| 800 | 6 | 0 |
| ОКАГЕРМ-2 | 50 | 0 | 6 |
| 100 | 5 | 1 |
| 200 | 6 | 0 |
| ОКАГЕРМ-3 | 100 | 0 | 6 |
| 200 | 5 | 1 |
| 300 | 6 | 0 |
| ОКАГЕРМ-4 | 100 | 0 | 6 |
| 200 | 1 | 5 |
| 500 | 2 | 4 |
| 700 | 4 | 2 |
| 900 | 6 | 0 |
| ОКАГЕРМ-5 | 25 | 0 | 6 |
| 50 | 4 | 2 |
| 100 | 5 | 1 |
| 150 | 6 | 0 |
| ОКАГЕРМ-6 | 200 | 0 | 6 |
| 350 | 4 | 2 |
| 500 | 6 | 0 |

представлені в табл. 3.2, а для кращого візуального сприйняття в

порівняльному аспекті на рис. 3.1.

Таблиця 3.2

Параметри гострої токсичності (мг/кг) КСГ, що вивчаються, для білих щурів при однократному внутрішньоочеревинному введенні (n=6)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполука | Стат.  показник | LD16 | LD50 | LD84 | LD99 |
| ОКАГЕРМ-1 | M  ±m | 478,62 | 582,53  ±42,42 | 686,43 | 738,39 |
| ОКАГЕРМ-2 | M  ±m | 34,09 | 85,08  ±29,44 | 136,06 | 161,55 |
| ОКАГЕРМ-3 | M  ±m | 112,26 | 170,00  ±33,33 | 227,73 | 256,60 |
| ОКАГЕРМ-4 | M  ±m | 269,70 | 551,81  ±94,04 | 833,91 | 974,97 |
| ОКАГЕРМ-5 | M  ±m | 4,52 | 52,84  ±19,73 | 101,16 | 125,31 |
| ОКАГЕРМ-6 | M  ±m | 241,11 | 327,72  ±50,00 | 414,32 | 457,62 |

Експериментально доведено, що КСГ, що вивчаються, у залежності від наявності в їх структурі того чи іншого ессенціального мікроелементу або біолігандів у вигляді лимонної чи винної кислот мають досить суттєві відмінності за всіма параметрами токсикометрії (див. табл. 3.2).

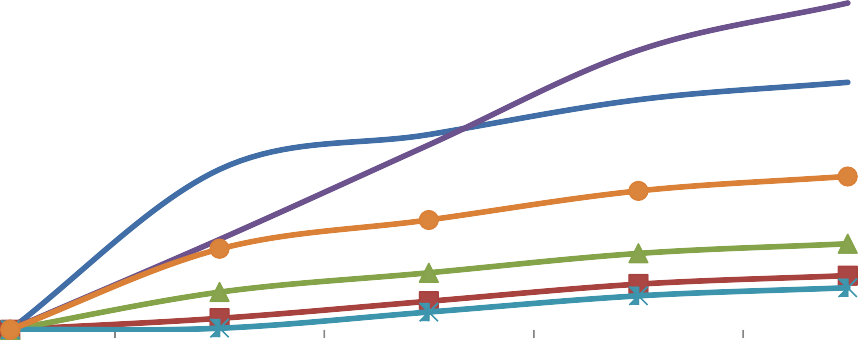
Разом із тим, з метою уніфікованої оцінки показників токсичності всіх

1. координаційних сполук, вважаємо за доцільне провести порівняльний аналіз за величиною LD50. Так, згідно цього токсикометричного параметру, найбільш токсичною сполукою є ОКАГЕРМ-5, LD50 якої складає (52,84±19,73) мг/кг. При цьому важливо зазначити, що молекула ОКАГЕРМ-

5 у своїй структурі містить мідь та винну кислоту.

Доза , мг/кг

Рисунок 3.1. Графічне зображення параметрів токсичності (мг/кг) гетерометалічних комплексів германію з лимонною та винною кислотами, що вивчаються.



1200

1000

800

600

400

200

0

Нульова загибель

LD

16

LD

50

LD LD

84 99

ОКАГЕРМ-1

ОКАГЕРМ-4

ОКАГЕРМ-2

ОКАГЕРМ-5

ОКАГЕРМ-3

ОКАГЕРМ-6

Дещо меншою за токсичністю є інша координаційна сполука германію – ОКАГЕРМ-2 (LD50=85,08±29,44 мг/кг), до складу якої також входить мікроелемент Cu(II), але як біоліганд виступає лимонна кислота. Звідси можна дійти попереднього висновку, що основний внесок у ступінь токсичності гетерометалічних комплексів германію (IV) роблять саме мікроелементи, серед яких найбільш «токсичним» видається мідь.

Про справедливість виказаного припущення свідчать результати аналізу сполук ОКАГЕРМ-3 та ОКАГЕРМ-6, які за величиною LD50 займають, відповідно, третє та четверте місця (див. табл. 3.2, рис. 3.1). Загальним для цих сполук є ессенціальний мікроелемент цинк (ІІ).

І, нарешті, найменш токсичними КСГ, що вивчаються, за умов експерименту, є ОКАГЕРМ-4 та ОКАГЕРМ-1, котрі містять однаковий мікроелемент — марганець (ІІ). LD50 цих сполук складає 551,87±94,04 мг/кг та 582,53±42,42 мг/кг, відповідно для ОКАГЕРМ-4 та ОКАГЕРМ-1.

Узагальнюючий аналіз параметрів токсикометрії сполук, що вивчаються, можна зробити висновок, по-перше, що токсикофором у ряду гетерометалічних комплексів з різними біолігандами варто вважати саме метал, а не кислоти, які входять до складу цих молекул. Більш того, уже на цьому етапі досліджень є підстави стверджувати, що найбільш «токсичним» мікроелементом є мідь (ІІ), найменш – марганець (ІІ), а цинк (ІІ) займає проміжну позицію. По-друге, отримані результати дають змогу сформувати у наступному ряду за спаданням сполуки за ступенем їх гострої токсичності (LD50): ОКАГЕРМ-5 > ОКАГЕРМ-2 > ОКАГЕРМ-3 > ОКАГЕРМ-6 > ОКАГЕРМ-1 > ОКАГЕРМ-4.

Наразі цілком очевидно, що небезпечне застосування лікарських засобів будь-якої фармакологічної групи залежить від отриманих на етапі доклінічних досліджень відомостей щодо механізмів їх фармакологічної дії. Тільки в такому випадку можна оцінити допустимий рівень ризику при призначенні нового лікарського засобу в умовах клініки. усе це вказує на доцільність усебічного вивчення нешкідливості потенційного засобу фармакотерапії в експерименті на тваринах. У цьому сенсі вельми інформативними видаються відомості щодо визначення окремих симптомів та симптомокомплексів, що мають місце за умов уведення в організм майбутніх ліків на доклінічному етапі, що, певна річ, буде сприяти максимально коректному прогнозуванню небезпеки застосування препарату, що вивчається, у клінічній практиці.

За умов нашого експерименту опис клінічних проявів впливу гетерометалічних комплексів германію (IV) та перехідних металів на основі лимонної або винної кислот здійснювали при дозах, що відповідають середньосмертельним.

Після введення дослідним щурам сполуки манган (ІІ) біс(цитрато) германат (IV) (ОКАГЕРМ-1) у дозі 500 мг/кг уже через 5 хв стан дослідних тварин характеризувався тим, що щури є малорухливими, із заплющеними очима, загальною сонливістю. При цьому частота дихання реєструється в

межах норми, тонус м’язів також не відрізняється від звичайного. Реакція тварин на звукові, тактильні та больові подразнення є адекватною. водночас тварини не підходять ні до їжі, ні до води. Через 30 хв має місце загибель одного щура. Стан інших тварин через 30 хв майже не відрізнявся від попереднього (на 5-у хв). Надалі спостереження за дослідними тваринами не показало істотних змін функціонального стану протягом 4-х годин. Через 24 години стан дослідних тварин на тлі введення LD50 ОКАГЕРМ-1 характеризується нормальною руховою активністю, адекватною поведінкою, регулярним харчуванням та питтям. Стан шкірного покриву на рівні інтактних щурів. У наступні дні спостереження не виявлено патологічних змін за клінічними показниками у дослідних щурів, яким була введена доза близька до середньосмертельної, до закінчення токсикологічного експерименту.

Перші ознаки впливу сполуки купрум(ІІ) біс(цитрато)германат (IV) (ОКАГЕРМ-2) після внутрішньоочеревинного введення щурам у дозі 100 мг/кг спостерігаються вже через 12 хв; тварини малорухливі – одні лежать, другі сидять, інші періодично рухались, тягнучи задні лапи. При цьому тварини не їли і не пили. Стан дихання за зовнішнім спостереженням не має патологічного характеру. Тварини реагують на больові, тактильні та звукові подразнення звичайним чином. Стан шкіряних покровів у нормі. На 45-у хв усі тварини знаходяться у лежачому положенні – одні на боці, інші на животі із заплющеними очима. Такий стан спостерігався протягом наступних 4-х годин від моменту аплікації сполуки. Через 24 години зафіксовано загибель п’яти з шести дослідних щурів. Останній щур, що вижив, у цей день є вкрай малорухливим, хоча й споживає їжу та воду, а наступного дня проявляє нормальну рухову активність, добре харчується і п’є воду, адекватно реагує на тактильні та звукові подразнення. Такий стан дослідного щура спостерігався до завершення токсикологічного дослідження ОКАГЕРМ-2, тобто 14 діб.

Введення сполуки цинк(ІІ) біс(цитрато) германат (IV) (ОКАГЕРМ-3)

щурам у дозі 200 мг/кг супроводжується проявами токсичного враження вже через 5-7 хв у вигляді зниження рухливості – у основному тварини лежать на животі або сидять. Наступні 15 хв тварини малорухливі, лежать, а при спробі переміщення по клітці тягнуть задні лапи. Тварини не вживають їжі та води, характер дихання у них за зовнішнім спостереженням у межах норми. Щури під дією токсичних доз ОКАГЕРМ-3 адекватно реагували на больові, тактильні та звукові подразнення. Колір шкірних покривів не відрізнявся від стану, який відмічався до введення сполуки, що вивчається. На 40-й хв гострої інтоксикації стан дослідних щурів характеризувався сидячим та лежачим положенням, а у деяких тварин були заплющені очі. у наступні 3 години стан дослідних щурів не змінився – усі тварини сиділи або лежали не рухаючись, тобто знаходились в депримуючому стані. Через 24 години після введення ОКАГЕРМ-3 зафіксована загибель п’яти дослідних щурів. Стан щура, що вижив, у межах норми, хоча зі зниженою спонтанною рухливістю. Ще через добу функціональний стан щура повністю відновився й протягом 14-денного спостереження за клінічним станом не виявлено будь-яких патологічних змін.

Вплив речовини манган(ІІ) тартратогерманат (IV) (ОКАГЕРМ-4) у дозі 500 мг/кг дослідним щурам через 5 хв характеризувався зниженням рухової активності та виразною сонливістю. Стан дихання при зовнішньому спостереженні в межах норми. Реакція тварин на звукові та тактильні подразнення, а також тонус м’язів не відрізняється від такого, що є у тварин інтактної групи. Колір шкірного покриву також не відрізняється від норми. Надалі (через 1 год) клінічні симптоми інтоксикації ОКАГЕРМ-4 тварин не прогресують, інколи реєструється незначне переміщення по клітці. Через 2 години зареєстровано загибель одного з дослідних щурів. Протягом спостереження в наступні 4 години стан решти щурів за клінічними проявами не відрізняється від попереднього періоду перебігу інтоксикації. Через 24 години фіксується загибель ще одного щура. Решта щурів, що вижили, за зовнішнім виглядом не відрізнялись від інтактних тварин –

нормалізувалась рухова активність, споживання їжі та води без особливостей, стан шкіряних покровів не відрізняється від стану до введення досліджуваної сполуки. Тварини адекватно реагують на больові та звукові подразнення. Такий функціональний стан дослідних щурів продовжувався до 14 доби спостереження.

Введення сполуки купрум(ІІ) тартратогерманат (IV) (ОКАГЕРМ-5) у дозі 50 мг/кг щурам уже через 5 хв супроводжувалось зниженням рухової активності – тварини «тягнули» задні кінцівки, переважно сиділи, лежали на животі, проявлялись ознаки сонливості. Патологічних змін при зовнішньому спостереженні системи дихання, ЦНС (реагування на тактильні, больові, світлові та звукові подразнення) виявлено не було. Через 25-30 хв після потрапляння ОКАГЕРМ-5 у організм тварин усі вони знаходились у лежачому положенні на животі, а вже через 60 хв спостереження тварини були вкрай малорухливі, більшість з них лежали із заплющеними очима, з’явилась пілоерекція. Такі клінічні прояви стану дослідних тварин спостерігались протягом наступних чотирьох годин. У цей день тварини не споживали їжу та воду. Через 24 години з часу введення досліджуваної сполуки серед дослідних тварин було виявлено три загиблі. Надалі загальний стан щурів, що вижили, нормалізувався, вони були досить рухливі, добре споживали їжу та пили воду. Не дивлячись на це, на третю добу загинув ще один щур. У подальший період спостереження за функціональним станом тварин, що вижили, до 14 доби не було виявлено патологічних ознак токсичного ураження.

Стан дослідних щурів, яким вводили цинк(ІІ) тартратогерманат (IV) (ОКАГЕРМ-6) у дозі 350 мг/кг характеризувався зниженням рухової активності з 5-10 хвилини з моменту потрапляння сполуки в організм щурів. Тварини переважно сиділи, у деяких спостерігались корчі. Через 60 хв половина дослідних щурів знаходилась у лежачому положенні на животі (одна на боці) і дві тварини сиділи. При цьому не були виявлені негативні зміни в функціонуванні системи дихання, стану шкіри та слизових оболонок,

реагуванні на зовнішні адекватні подразнення (тактильні, звукові); тонусі м’язів. Варто зазначити, що після введення досліджуваної сполуки тварини не споживали їжу та воду. Через 120-140 хв була зафіксована загибель чотирьох дослідних тварин. У одного щура перед загибеллю спостерігались клоніко-тонічні судоми. Решта тварин, що були піддані токсичному впливу ОКАГЕРМ-6, через 24 години з початку токсикологічного експерименту були малорухливі, сиділи в кутку клітки, інколи пили воду та споживали корм. Через 48 годин з початку досліду у тварин, що вижили, відновилась рухливість, загальний стан, споживання їжі та води на рівні інтактної групи. Такий стан спостерігався до 14 доби.

Таким чином, аналіз та узагальнення результатів спостереження клінічних проявів гострого отруєння координаційними сполуками германію з різними біолігандами, що вивчаються в динаміці, дають змогу дійти висновку, що в основі токсикодинаміки цих потенційних лікарських засобів лежить їх здатність викликати депримуючу дію на функціональну здатність ЦНС, що реалізується, головним чином, зниженням рухливості тварин, а також їх вельми виразною сонливістю та зниженням здатності швидко реагувати на зовнішні подразники різного характеру. На підставі цього можна дійти висновку, що більшість сполук, які вивчаються, та особливо ОКАГЕРМ-4 за клінічними ознаками дуже близькі до класичного антигіпоксанту – гама-оксимасляної кислоти (ГОМК або натрію оксибутират).

Ця обставина може слугувати багатонадійною в плані доцільності подальшого поглибленого фармакологічного вивчення цього ряду координаційних сполук германію у якості потенційних лікарських засобів з антигіпоксичною активністю.

Не менш важливими в інформаційному плані є дані щодо динаміки загибелі щурів за умов уведення їм гетерометалічних комплексів германію в токсичних дозах різного рівня. Отримані при цьому результати, що віддзеркалюють тривалість життя тварин після надходження в їх організм

досліджуваних сполук, представлені в табл. 3.3, згідно з якою терміни загибелі коливаються у вельми широких діапазонах: від 15 хв до декількох діб залежно від величини дози ксенобіотика.

Таблиця 3.3 Динаміка загибелі дослідних щурів при дії токсичних доз речовин, що

вивчаються

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сполука | Доза, мг/кг | Кількість тварин, що  загинули | Тривалість життя тварин після введення |
| ОКАГЕРМ-1 | 400 | 0 |  |
| 500 | 1 | 30 хв |
| 650 | 5 | 24 год., 4 – на 6-ту добу |
| 800 | 6 | 11 хв, 14 хв, 19 хв, 22 хв, 18 год., 24 год. |
| ОКАГЕРМ-2 | 50 | 0 |  |
| 75 | 0 |  |
| 100 | 6 | Всі через 20 год. |
| 200 | 6 | 41 хв, 50 хв, 55 хв, 57 хв, 79 хв, 166 хв. |
| ОКАГЕРМ-3 | 50 | 0 |  |
| 100 | 0 |  |
| 200 | 5 | Всі через 20 год. |
| 300 | 6 | 28 хв, 61 хв, 112 хв, 147 хв, 154 хв, 168 хв. |
| ОКАГЕРМ-4 | 200 | 1 | Через 6 діб |
| 500 | 2 | 20 год, 24 год. |
| 700 | 4 | 15 хв, 29 хв, 30 хв, 35 хв. |
| ОКАГЕРМ-5 | 25 | 0 |  |
| 50 | 4 | 18 год, 18 год, 24 год, 3 доби. |
| 100 | 5 | 83 хв, 90 хв, 94 хв, 98 хв, 104 хв. |
| 150 | 6 | 63 хв, 63 хв, 64 хв, 69 хв, 77 хв, 79 хв. |
| ОКАГЕРМ-6 | 200 | 0 |  |
| 350 | 4 | 100 хв, 102 хв, 112 хв, 131 хв. |
| 500 | 6 | 138 хв, 158 хв, 158 хв, 170 хв, 179 хв, 24 год. |

На підставі аналізу залежності тривалості життя тварин після надходження в організм речовин залежно від токсичних доз можна припустити, що зона токсичної дії координаційних сполук, що вивчаються, відрізняється великою широтою, а отже, вони є такими, що не викликають

особливого занепокоєння щодо небезпеки в токсикологічному відношенні, а саме чинити гостре смертельне отруєння в випадку їх абсолютного передозування за умов парентерального введення.

Водночас, щоб зробити експериментально обґрунтований висновок щодо небезпеки сполук, що вивчаються, у порівняльному аспекті з урахуванням їхньої хімічної будови, нами зроблена спроба оцінити представників гетерометалічних комплексів германію в залежності від кута нахилу їх кривих у координатах «доза-пробіт».

Результати такого порівняльного аналізу представлені на рис. 3.2. Із наведених даних видно, що не тільки найбільш токсичними, але й найбільш небезпечними координаційними сполуками германію є ОКАГЕРМ-5, 2 та 3.



7

6

5

4

3

2

1

ОКАГЕРМ-1

ОКАГЕРМ-2 ОКАГЕРМ-3 ОКАГЕРМ-4 ОКАГЕРМ-5

ОКАГЕРМ-6

0

0

100

200

300

400

500

600

700

800

Доза, мг/кг

900

Пробіти

Рис. 3.2. Криві токсичності гетерометалічних комплексів германію, що вивчаються, у координатах «доза-пробіт».

Варто звернути увагу на сполуку ОКАГЕРМ-1, яка є найменш токсичною, але, заразом, має порівняно великий кут нахилу «кривої токсичності», що свідчить про потенційну здатність викликати гостре отруєння.

Що ж стосується сполуки-лідера (ОКАГЕРМ-4), то вона відрізняється практично найменшою токсичністю (за величиною LD50), але, найголовніше, й найменшим кутом нахилу кривої в координатах, що вивчаються. Ця обставина вказує на перспективність подальшого всебічного вивчення та впровадження в клінічну практику сполуки-лідера.

Для встановлення залежності здатності гетерометалічних комплексів германію з різними біолігандами викликати гостре отруєння за умов їх однократного надходження в організм від їх хімічної будови, а саме від наявності того чи іншого перехідного металу, а також лимонної або винної кислот, нами побудовані графіки, на яких зображені криві токсичності конституєнтів, що містять різні біоліганди, тобто цитрат або тартрат, але мають загальний мікроелемент.

На рис. 3.3 зображені криві токсичності сполук марганцю, на рис. 3.4 – міді, на рис. 3.5 – цинку, до складу яких входить лимонна та винна кислоти.

7

6

5

4

3

ОКАГЕРМ-1

ОКАГЕРМ-4

2

1

0

0

100

200

300

400

500

600

700

800

Доза, мг/кг

900

Пробіти

Рисунок 3.3. Криві токсичності сполук, що вивчаються, які містять марганець у своїй структурі.

Пробіти

Рисунок 3.4. Криві токсичності сполук, що вивчаються, які містять мідь у своїй структурі.

7

6

5

4

3

ОКАГЕРМ-2

ОКАГЕРМ-5

2

1

0

0

20

40

60

80

100

120

140

Доза, мг/кг

160

7

6

5

4

3

ОКАГЕРМ-3

ОКАГЕРМ-6

2

1

0

0

50

100

150

200

250

300

350

400

Доза, мг/кг

450

Пробіти

Рисунок 3.5. Криві токсичності сполук, що вивчаються, які містять цинк у своїй структурі.

З рис. 3.3 видно, що ОКАГЕРМ-1 та ОКАГЕРМ-4, які містять марганець за ступенем токсичності та особливо кутом нахилу кривої в координатах «доза-пробіт», більшою безпечністю відрізняється саме

ОКАГЕРМ-4, до складу якої входить залишок винної кислоти.

Аналіз кривих токсичності, що представлені на рис. 3.4 показує, що координаційні сполуки германію з наявністю в їх структурі такого перехідного металу як мідь, також відрізняються за ступенем токсичності (LD50), але за характером кута нахилу кривої різниці між сполуками ОКАГЕРМ-2 та ОКАГЕРМ-5, які містять відповідно цитрат та тартрат, немає.

З рис. 3.5, на якому наведені криві токсичності цинквмісних сполук (ОКАГЕРМ-3 та ОКАГЕРМ-6) видно, що також тартрат має значну перевагу за величиною LD50 (токсичністю) та кутом нахилу кривої, тобто за ступенем небезпеки.

Отже, порядком проміжного висновку варто наголосити на тому, що будова органічних кислот (біолігандів), які входять у структуру КСГ, чинить різноспрямовану дію на токсичність сполук. Що, ясна річ, затрудняє дійти конкретного висновку про їх вплив на небезпеку виникнення гострого отруєння та потребує більш детального дослідження в цьому напрямку. Водночас, варто наголосити, що в сполук, які містять такі 3d-метали як цинк та марганець, саме наявність у їх структурі залишку винної кислоти сприяє зменшенню їх токсичності та підвищенню ступеня безпеки.

Надалі вважали за доцільне провести порівняльний аналіз токсичності та небезпеки гетерометалічних комплексів германію, що вивчаються, залежно від внеску в ці характеристики перехідного металу, який входить до їх структури.

З огляду на це, вважали за доцільне проаналізувати в порівняльному аспекті криві токсичності координаційних сполук германію, що отримані на основі лимонної або винної кислот, але містять різні перехідні метали. Для більшої наочності побудовані графіки, зображені на рисунках 3.6 та 3.7.

Пробіти

Рисунок 3.6. Криві токсичності сполук, що вивчаються, на основі цитрату, що містять різні перехідні 3d-метали.



7

6

5

4

ОКАГЕРМ-1

ОКАГЕРМ-2

3

ОКАГЕРМ-3

2

1

0

0

100

200

300

400

500

600

700

Доза, мг/кг

800



7

6

5

4

3

ОКАГЕРМ-4

ОКАГЕРМ-5 ОКАГЕРМ-6

2

1

0

0

100

200

300

400

500

600

700

800

900

Доза, мг/кг

Пробіти

Рисунок 3.7. Криві сполук що вивчаються, на основі тартрату, які містять різні перехідні 3d-метали.

Як видно з рис. 3.6, криві токсичності координаційних сполук, що отримані на основі цитрату, але до складу яких входять різні мікроелементи,

мають неоднаковий профіль токсичності, зокрема нахилу кривої в координатах «доза-пробіт». Що ж до токсичності, то сполука, яка має в своєму складі марганець, відрізняється значно більшою величиною LD50, аніж ті, що містять мідь та цинк. Більш того, марганецьвмісна сполука (ОКАГЕРМ-1) має значно менший кут нахилу кривої, що аналізується, проти мідь- та цинквмісних сполук, тобто ОКАГЕРМ-2 та ОКАГЕРМ-3, відповідно. Отже, марганецьвмісна сполука на основі лимонної кислоти у токсикологічному відношенні має суттєві переваги та перспективи.

Порівняльна оцінка ступеню впливу характеру перехідного металу, що входить до гетерометалічного комплексу германію, синтезованого на основі винної кислоти, показує (див. рис. 3.7), що, як і у разі координаційних сполук, котрі отримані на основі лимонної кислоти, найменш токсичною та безпечною є та, яка містить марганець (ОКАГЕРМ-4). Сполуки ж, що включають мідь та цинк, значно більш небезпечні, оскільки мають значно більший кут нахилу токсичності, ніж ОКАГЕРМ-4. За такої умови варто наголосити, що найбільш токсичною речовиною є ОКАГЕРМ-5 та дещо менш токсичною – ОКАГЕРМ-6 порівнюючи з ОКАГЕРМ-4.

Отже, із отриманих в експерименті даних токсикометрії видається можливим дійти переконливого висновку, згідно з чим найбільший внесок у ступінь біологічної активності робить саме перехідний метал. Що ж стосується впливу залишку органічної кислоти на ступінь токсичності та безпеки гетерометалічних комплексів металів, що вивчаються, то він не є суттєвим.

Водночас варто наголосити, що сполуки на основі тартрату є такими, що мають більшу величину LD50, тобто менший ступінь токсичності, а що стосується безпеки марганецьвмісних сполук, то вона більш виразна у ОКАГЕРМ-4, тобто тієї, що синтезована на основі винної кислоти.

З точки зору прикладної лікарської токсикології вельми важливим етапом є зіставлення отриманих параметрів токсикометрії за класифікацією токсичності. Для цього використовували найбільш поширену та найбільш

прийняту класифікацію за К.К. Сидоровим [279], що передбачає розподіл речовин на класи залежно від величини їх середньосмертельних доз або концентрацій та шляхів потрапляння отрут у організм.

Отримані дані щодо класу токсичності (за їх ступенем) гетерометалічних комплексів германію, що вивчаються, за умов їх однократного внутрішньоочеревинного введення для щурів представлені в таблиці 3.4, з якої чітко видно, що всі сполуки, які досліджуються, відносяться до 3 та 4 класів небезпеки, тобто до помірно токсичних або малотоксичних речовин. При цьому варто відмітити, що дві сполуки відрізняються найбільшою величиною LD50. Це ОКАГЕРМ-1 та ОКАГЕРМ- 4, які є саме марганецьвмісними.

Таблиця 3.4 Величина LD50 (мг/кг), клас та ступінь токсичності координаційних сполук

германію, що вивчаються, за умов експерименту

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сполука | LD50 | Клас токсичності | Ступінь токсичності |
| ОКАГЕРМ-1 | 582,53 | IV | малотоксичні |
| ОКАГЕРМ-2 | 85,08 | III | помірно токсичні |
| ОКАГЕРМ-3 | 170,00 | IV | малотоксичні |
| ОКАГЕРМ-4 | 551,81 | IV | малотоксичні |
| ОКАГЕРМ-5 | 52,84 | III | помірно токсичні |
| ОКАГЕРМ-6 | 327,72 | IV | малотоксичні |

Отже, за класом та ступенем токсичності ОКАГЕРМ-4 є малотоксичною, що вказує на перспективність її подальшого поглибленого фармакологічного вивчення як потенційного лікарського засобу з виразною протигіпоксичною активністю.

На подальшому етапі доклінічних токсикологічних досліджень вважаємо за доцільне виконати екстраполяцію отриманих експериментальних даних на людину з використанням константи біологічної

активності [256]. Отримані при цьому дані представлені в таблиці 3.5, з якої видно, що ці відомості практично віддзеркалюють токсикометричний дизайн сполук у ряду, що вивчається. Однак , не можна обійти увагою параметри токсикометрії ОКАГЕРМ-4 порівнюючи з іншими гетерометалічними комплексами германію.

Таблиця 3.5 Параметри гострої токсичності (мг/кг) КСГ, що вивчаються, для людини,

отримані методом екстраполяції експериментальних даних

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполука | LD16 | LD50 | LD84 | LD99 |
| ОКАГЕРМ-1 | 75,36 | 91,72 | 108,08 | 116,27 |
| ОКАГЕРМ-2 | 5,37 | 13,40 | 21,42 | 25,44 |
| ОКАГЕРМ-3 | 17,68 | 26,77 | 35,86 | 40,41 |
| ОКАГЕРМ-4 | 42,47 | 86,89 | 131,31 | 153,52 |
| ОКАГЕРМ-5 | 0,71 | 8.32 | 15,93 | 19,73 |
| ОКАГЕРМ-6 | 37,96 | 51,60 | 65,24 | 72,06 |

Порівняльний аналіз даних токсикометрії, отриманих за допомогою методу екстраполяції результатів експерименту з тварин на людину, ще раз доводить відносну нешкідливість ОКАГЕРМ-4 та вказує на доцільність її подальшого поглибленого доклінічного фармакологічного вивчення.

Тому із залученням розрахункових методів нами було визначено низку токсикометричних параметрів, які дозволяють максимально всебічно охарактеризувати ОКАГЕРМ-4 з потенційної або реальної сторін виникнення й розвитку гострого смертельного отруєння, оскільки на сучасному етапі розвитку лікарської токсикології неможливо судити про небезпеку ксенобіотиків тільки за величинами їх середньосмертельних доз або концентрацій. З цією метою був обчислений набір показників, значення яких наведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 Показники, що характеризують потенційну й реальну небезпеку виникнення

гострого смертельного отруєння ОКАГЕРМ-4 в умовах одноразового внутрішньоочеревинного введення в організм щурів

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1/LD50,  кг/мг | LD84/LD16 | tgα | 1/LD50·tgα,  кг/мг | S | 1/(LD50·S)  кг/мг |
| 1,81·10-3 | 3,09 | 3,69 | 6,79·10-3 | 1,78 | 3,22·10-3 |

Аналіз розрахункових даних, які представлені в таблиці 3.6, дозволяє констатувати порівняно низьку величину абсолютної токсичності ОКАГЕРМ-4 (1,81·10-3 кг/мг) у діапазоні смертельних доз 3,09. Остання величина вказує на те, що зона токсичної дії потенційного антигіпоксанту досить велика. Оцінюючи величину варіабельності смертельних доз (функцію кута нахилу), слід зазначити, що її величина становить 1,78, що дозволяє говорити про ОКАГЕРМ-4 як про сполуку, що не становить високої потенційної та реальної загрози виникнення гострого смертельного отруєння. Це повністю підтверджується низькими значеннями величин сумарного та інтегрального показників токсичності, які складають 3,22·10-3 та 6,79·10-3, відповідно. Отже, розраховані та проаналізовані токсикометричні параметри ОКАГЕРМ-4 дозволяють стверджувати, що даний потенційний лікарський засіб у режимі однократного внутрішньоочеревинного введення в організм білих щурів є відносно нешкідливою та безпечною хімічною сполукою з токсикологічної точки зору.

На подальшому етапі доклінічних токсикологічних досліджень нами була виконана екстраполяція отриманих експериментальних даних параметрів небезпеки ОКАГЕРМ-4 для білих щурів на людину з залученням констант біологічної активності. Отримані при цьому результати представлені в таблиці 3.7. Порівняльний аналіз показує, що параметри, отримані при екстраполяції на людину, практично повністю відображають токсикометричний дизайн сполуки, що досліджується, у експерименті на

тваринах, тобто підтверджують характер безпеки ОКАГЕРМ-4 для теплокровних.

Таблиця 3.7 Показники потенційної і реальної небезпеки виникнення гострого

смертельного отруєння ОКАГЕРМ-4 у людини

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1/LD50,  кг/мг | LD84/LD16 | tgα | 1/LD50·tgα, кг/мг | S | 1/(LD50·S),  кг/мг |
| 1,15·10-2 | 3,09 | 3,69 | 4,25·10-2 | 1,78 | 2,47·10-2 |

Отже, отримані у даному фрагменті роботи експериментальні й розрахункові токсикометричні дані 6 оригінальних гетерометалічних комплексів германію з різними біолігандами, які були піддані порівняльному аналізу дозволяють дійти наступних висновків, головним з яких є те, що за показниками гострої токсичності та небезпеки всі координаційні сполуки германію, до складу яких входять різні перехідні метали (мідь, цинк, марганець) та різні біоліганди (лимонна, винна кислоти) при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні є малотоксичними та помірно токсичними для ссавців, зокрема й для людини. За такої умови ОКАГЕРМ-4 є практично безпечною в плані її токсичності й небезпеки для теплокровних, зокрема й для людини. Отримані дані можуть слугувати обґрунтуванням для подальшого, більш поглибленого вивчення фармакодинаміки та фармакокінетики ОКАГЕРМ-4, а також є підставою для хіміків-синтетиків щодо синтезу нових більш активних та безпечних координаційних сполук германію, до складу яких входять ессенціальні перехідні метали та біоліганди на основі природних органічних кислот.

РОЗДІЛ 4

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ СЕРЕД УПЕРШЕ СИНТЕЗОВАНИХ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З РІЗНИМИ МЕТАЛАМИ ТА БІОЛІГАНДАМИ

Мозок за інтенсивністю кровообігу посідає перше місце в організмі, на його забезпечення відводиться 20% хвилинного об'єму кровообігу. Без порушення функціонування мозкова тканина витримує всього 4 секунди гострої гіпоксії, уже через 8-12 секунд після припинення кровообігу розвивається втрата свідомості, через 20-30 секунд зникає активність кори мозку й людина впадає в кому. Якщо не налагодити постачання крові протягом 4-5 хвилин, то головний мозок помре [280, 281]. Тому дуже важливо попередити пошкодження головного мозку внаслідок гіпоксії, зокрема й із застосуванням лікарських засобів, щоб вчасно запобігти тяжким наслідкам.

Як вже зазначалось, гіпоксія головного мозку – це не окрема хвороба, а патологічний стан, до якого можуть призводити дуже багато, як зовнішніх, так і внутрішніх факторів. З огляду на те, що саме гіпоксія обумовлює багатогранність порушень у роботі органів та систем організму, як інтегральні критерії оцінки ефективності координаційних сполук германію та референтного препарату слугували тривалість життя тварин та перебіг клінічної картини екстремальної форми гіпоксичного синдрому, що моделюється, порівнюючи з контрольною групою тварин (гостра гіпоксія без лікування).

Із розумінням багатовекторності патогенезу гіпоксії приходить намагання фармакологічними засобами вплинути, якщо можна, на максимальну кількість її ланок, частіше на субклітинному та молекулярному рівнях, що забезпечить високоточну та раціональну корекцію змін, які є результатом впливу цього патологічного стану. Тому як потенційні антигіпоксанти нами й були обрані оригінальні координаційні сполуки

германію, які, як вже зазначалось вище, володіють широким спектром фармакологічної активності, реалізація якої в плані корекції відповідних ланок патогенезу гіпоксії може бути ефективною для профілактики порушень, що виникають за умов цього невідкладного стану.

У зв’язку з цим, метою цього розділу роботи на етапі скринінгу стала порівняльна експериментальна оцінка фармакотерапевтичної ефективності 6 уперше синтезованих координаційних сполук германію з есенціальними мікроелементами на основі лимонної та винної кислот на моделі ГЗП.

Критеріями оцінки ефективності гетерометалічних комплексів германію та референтного препарату армадін слугували тривалість життя тварин, на основі якої розраховували коефіцієнт протигіпоксичного захисту (К3) та відносний показник збільшення часу життя щурів (П), а також перебіг клінічної картини форми гіпоксичного синдрому, що моделюється, порівнюючи з контрольною групою тварин (гіпоксія без лікування).

Отримані результати первинного фармакологічного скринінгу наведено в табл. 4.1.

Порівняльний аналіз, отриманих у скринінговому експерименті даних, свідчить, що серед всіх гетерометалічних комплексних сполук германію з різними біолігандами, що вивчаються, за умов гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією найбільш значне подовження тривалості життя тварин реалізується при введенні ОКАГЕРМ-4. Результати дослідів однозначно вказують, що саме під дією цієї координаційної сполуки германію відбувається вірогідне (Р<0,05) збільшення тривалості життя щурів у замкнутому просторі порівнюючи з контрольною серією. Із табл. 4.2 видно, що в групі тварин, яким профілактично вводили ОКАГЕРМ-4, відносний показник збільшення часу життя щурів у гермооб’ємі складає 52,93%. При цьому величина коефіцієнту протигіпоксичного захисту реєструється на рівні 1,53, що свідчить про найбільш виражену протигіпоксичну активність координаційної сполуки германію на основі винної кислоти й марганцю на моделі гострої гіпоксії з гіперкапнією. Підставою для такого ствердження є

88

Таблиця 4.1 Протигіпоксична активність координаційних сполук германію на моделі гіпоксії замкнутого простору (n=6)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполука, що досліджується | Доза, мг/кг | Середня тривалість життя, хв | | | Коефіцієнт потигіпоксичного захисту (К3) | | Відносний показник збільшення тривалості життя (П), % | | P1 | P2 | P3 |
| Гіпоксія+ Армадін (референтна  група) | Гіпоксія+ сполука (дослідна  група) | Гіпоксія (контрольна група) | Дослід | Армадін | Дослід | Армадін |
| ОКАГЕРМ-1 | 100 | 47,80±1,39 | 56,00±0,94 | 41,00±3,06 | 1,33 | 1,17 | 36,59 | 16,59 | <0,05 | <0,05 | 0,0002 |
| ОКАГЕРМ-2 | 50 | 49,50±2,33 | 47,40±1,86 | 36,50±1,84 | 1,30 | 1,36 | 29,86 | 35,62 | <0,05 | >0,05 | 0,0002 |
| ОКАГЕРМ-3 | 50 | 45,00±4,92 | 38,17±1,53 | 36,83±2,36 | 1,04 | 1,22 | 3,64 | 22,18 | >0,05 | >0,05 | 0,0002 |
| ОКАГЕРМ-4 | 100 | 47,80±1,40 | 65,44±2,98 | 42,79±1,57 | 1,53 | 1,12 | 52,93 | 11,71 | <0,05 | <0,05 | 0,0002 |
| ОКАГЕРМ-5 | 20 | 49,50±2,33 | 52,00±3,86 | 36,50±1,84 | 1,43 | 1,36 | 42,47 | 35,62 | <0,05 | >0,05 | 0,0002 |
| ОКАГЕРМ-6 | 100 | 49,50±2,33 | 54,67±6,10 | 36,50±1,84 | 1,49 | 1,36 | 49,78 | 35,62 | <0,05 | >0,05 | 0,0002 |

Примітки:1. Р1 – у порівнянні з контрольною групою, Р2 – у порівнянні з референтною групою, Р3 – у порівнянні з іншими сполуками; 2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка всі наведені параметри підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння був використаний t-критерій Стьюдента; 3. Для порівняння протигіпоксичної активності між сполуками, що вивчаються, було застосовано непараметричний однофакторний дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса. .

результати зіставлення цих показників протигіпоксичної активності з аналогічними, що отримані в групі порівняння. Необхідно відмітити, що ОКАГЕРМ-4 за всіма аналізованими показниками вірогідно (Р<0,05) перевершує референтний препарат армадін за умов модельованої форми гіпоксичного синдрому.

Порівняно високу протигіпоксичну активність виявлено й на тлі застосування сполуки під лабораторним шифром ОКАГЕРМ-6, при введенні якої зареєстровано також вірогідне (Р<0,05) збільшення тривалості життя щурів за умов ГЗП порівнюючи з контролем. Показано, що за показниками П і К3, які складають 49,78% та 1,49, відповідно, протигіпоксичні властивості даної сполуки, що аналізується, є вельми виразними, але незважаючи на це, за всіма величинами, що характеризують активність ОКАГЕРМ-6, він поступається ОКАГЕРМ-4 (див. табл. 4.1).

Деяку протигіпоксичну ефективність в умовах гострої гіпоксії з гіперкапнією проявляє й сполука ОКАГЕРМ-5, на тлі профілактичного введення якої, показник П дорівнює 42,47 %, а величина К3 – 1,43. Варто зазначити, що ці величини є вірогідними (Р<0,05) порівнюючи з контрольною групою, але не мають достовірної різниці з референтними показниками. Значно менш виразні фармакологічні властивості, що досліджуються, на тлі модельованої патології зареєстровані й у групах щурів, що отримували ОКАГЕРМ-1 та ОКАГЕРМ-2. Як видно з табл. 4.1 тривалість життя тварин при застосуванні цих сполук збільшувалась лише на 36,59% і 29,86%, а коефіцієнт протигіпоксичного захисту склав 1,33 та 1,30 відповідно, порівнюючи з контролем. Нарешті, сполука ОКАГЕРМ-3 не проявила будь-яких протигіпоксичних властивостей, оскільки показник П дорівнює 3,64%, а величина К3 – 1,04. Зроблена надалі спроба підвищити дозу ОКАГЕРМ-3 призвела до токсичних проявів.

Наведена діаграма розмаху (рис.4.1), дозволяє візуально порівняти

наявні відмінності параметра «Тривалість життя» при застосуванні координаційних германійорганічних сполук за умов експерименту, що вивчається.

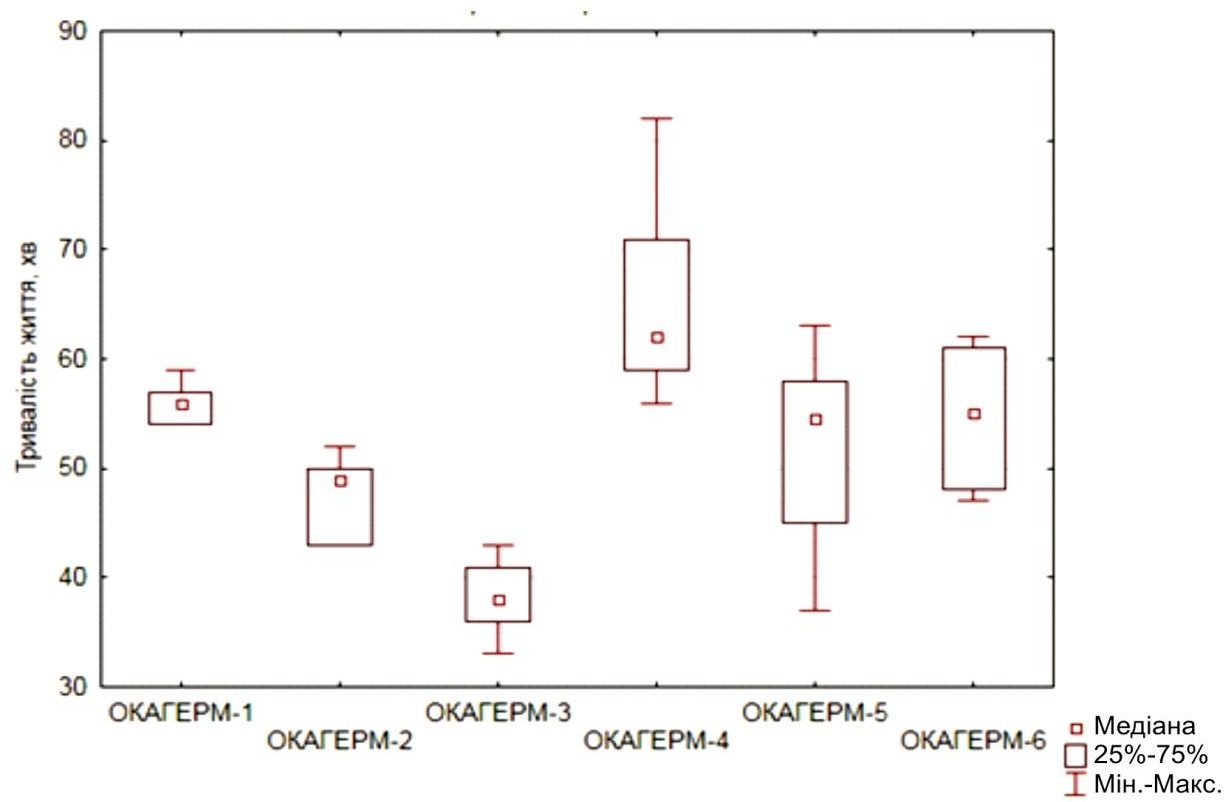


Рисунок 4.1. Діаграма розмаху параметра «Тривалість життя», за умов експерименту, що вивчається

Клінічна картина цілком залежить від інтенсивності гіпоксії, яка в цьому разі запускає каскад уражень головного мозку. Тож за виразністю та характером симптомів, що супроводжують перебіг ГЗП, під впливом тієї чи іншої сполуки, що застосовувались, є цілком можливим об’єктивно судити про фармакотерапевтичну ефективність ОКАГЕРМ-4 як сполуки- лідера щодо контролю та референтної групи тварин за її спроможністю нівелювати клінічні прояви гіпоксії.

Отримані узагальнювальні дані функціонального стану білих щурів за умов гіпоксії замкнутого простору наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 Вплив ОКАГЕРМ-4 на динаміку перебігу основних клінічних проявів

стану дослідних щурів (n=6) в умовах ГЗП (хвилини)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клінічні ознаки при гіпоксії | Дослідна група (гіпоксія + ОКАГЕРМ–4) | Група порівняння (гіпоксія + армадін) | Контрольна група (гіпоксія + фізрозчин) |
| Грумінг | 16÷30 | 3÷7 | 2÷5 |
| Тахіпное | 19÷30 | 13÷15 | 3÷5 |
| Збудження | 25÷33 | 13÷21 | 8÷14 |
| Атаксія | 48÷54 | 27÷32 | 26÷28 |
| Диспное | 53÷57 | 35÷40 | 29÷34 |
| Загибель | 59÷82 | 42 ÷56 | 32÷50 |

У щурів на тлі внутрішньоочеревинного введення ОКАГЕРМ-4 реєструвався пригнічений стан (заплющені очі, витягнуті назад задні кінцівки, підібрані під тіло передні кінцівки). Після поміщення дослідних тварин у гермокамери їхній стан у перші 10 хвилин був сонливим. Дебютні ознаки гіпоксії в дослідних тварин як грумінг та підвищення частоти дихання спостерігались з 16 хвилини. З 19 хвилини в усіх тварин з боку системи дихання відмічалось тахіпное. У деяких тварин піднімався вгору хвіст та спостерігався хвилеподібний рух тіла. З 25-30 хвилини в більшості тварин вплив гіпоксії супроводжувався збудженням як підвищення рухової активності, яке продовжувалось до 48 хвилини, коли рухова активність переростала в атаксію. Частота дихання з 45-48 хвилини почала знижуватись, переходячи в диспное. Загибель дослідних тварин фіксувалась з 59 по 82 хвилину.

У групі тварин, яким вводили армадін перші ознаки гіпоксії реєструвались на 3-5 хвилину як грумінг і продовжувались до 10-13 хвилини. З 13-15 хвилини в більшості тварин спостерігались прискорення частоти дихання та підвищена рухова активність, які продовжувались до 25-26 хвилини. З 27-29 хвилини більшість тварин займала лежаче положення, періодично проявляючи рухливість у вигляді атаксії. Починаючи з 35 хвилини частота дихання поступово знижувалась до повного зупинення з 42 по 56 хвилину.

Клінічна картина дослідних тварин у контролі за умов ГЗП характеризувалась змінами функціонального стану вже починаючи з другої хвилини: у більшості щурів спостерігались грумінг та підвищення частоти дихання. З 8 хвилини тварини проявляли підвищену рухову активність та мали прискорення частоти дихання. Починаючи з 16 хвилини від початку дослідження в усіх щурів рухова активність знизилась, а тахіпное продовжувалось до 28-31 хвилини. Ознаки збудження проявлялись з 32 хвилини у вигляді атаксії, а в деяких тварин супроводжувались тремором. Надалі тварини знаходились в лежачому положенні, періодично підхоплюючись; частота дихання знижувалась. Загибель наставала починаючи з 32 до 50 хвилини.

Отже, порівняльний аналіз симптомів, що мають місце у тварин дослідної, референтної та контрольної груп на моделі ГЗП, дозволяє переконливо стверджувати про наявність у ОКАГЕРМ-4 високої протигіпоксичної активності, що є ще однією підставою для ретельного подальшого дослідження цієї сполуки як потенційного конкурентного антигіпоксанту.

Отже, усебічний аналіз результатів, отриманих у скринінговій серії досліджень, дозволяє дійти висновку, що найбільш виразною фармакопрофілактичною ефективністю за умов гострої гіпоксії з гіперкапнією демонструє координаційна сполука на основі германію та

винної кислоти з марганцем (ОКАГЕРМ-4). Цю сполуку можна розглядати як потенційний профілактичній засіб, що може застосовуватися для захисту організму при гіпоксії замкнутого простру. Ефективність сполуки ОКАГЕРМ-4 підтверджується коефіцієнтом протигіпоксичного захисту, відносним показником збільшення часу життя щурів та сприятливим перебігом клінічної картини гострої гіпоксії з гіперкапнією. Вищезазначене може слугувати експериментальним обґрунтуванням доцільності подальшого поглибленого фармакологічного дослідження цього потенційного антигіпоксанту.

РОЗДІЛ 5

ФАРМАКОМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОКАГЕРМ-4 З РОЗРОБКИ ЙОГО ДОЗОВОГО РЕЖИМУ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ ЗАМКНУТОГО ПРОСТОРУ

Розробка дозового режиму будь-якого потенційного лікарського засобу на доклінічному етапі дослідження є, як відомо, одним з ключових завдань, що надалі визначають ефективність і безпеку фармакотерапії. У даний час використовуються чисельні методичні прийоми доклінічного визначення режиму дозування лікарських засобів. З огляду на багаторічний досвід роботи співробітників кафедри фармакології Луганського державного медичного університету під керівництвом професора В. Д. Лук’янчука в області експериментальної фармакометрії, можна констатувати, що найбільш оптимальним, з науково-методичної точки зору, є математичне моделювання, яке дозволяє у максимальному об’ємі виключити різноманітні похибки при виконанні саме такого роду фармакометричних досліджень [258, 282-284].

Наразі існує кілька методичних шляхів математичних описів щодо можливих варіантів визначення максимально оптимального дозового режиму потенційного лікарського засобу на етапі його експериментального вивчення. Однак, найбільш поширеним є статистичний метод, який базується на обробці експериментальних даних у певному методичному ключі. При цьому, досліджуваний об’єкт характеризується набором факторів (наприклад, доза й час введення досліджуваного препарату), що визначають цільову функцію або вихідні параметри, зокрема, виживання тварин або корекцію структурно функціональних маркерів. Основні труднощі такого роду дизайну досліджень полягають саме в коректності вибору саме того фактора, елементи якого максимально реально характеризували б поведінку

процесу що вивчається, а також у отриманні залежності, що допускає не тільки інтерполювання, але й екстраполювання рішення за межі області визначення коефіцієнтів цієї залежності.

З огляду на висловлену думку, при виборі структури моделі, критерію адекватності моделювання процесу, а також її параметрів ми керувалися метою моделювання та завданнями, які ставилися на етапі розробки моделі. При цьому вважаємо за доцільне наголосити, що мету даного фрагменту досліджень складало визначення мінімальної дози ОКАГЕРМ-4, яка була б здатна чинити максимальне виживання тварин, що перенесли гостре гіпоксичне ураження, за даних умов експерименту. З урахуванням поставлених нами задач, у якості параметрів моделювання нами були обрані час і доза введення потенційного антигіпоксанта, а також час його застосування відносно початку, або закінчення впливу ГЗП. Критерієм ефективності потенційного антигіпоксанта слугував такий всебічно значущий інтегральний показник, як виживання тварин під дією ГЗП.

Отже, в порядку проміжного підсумку вищевикладеного можна зазначити, що багаторічний досвід роботи професора В. Д. Лук’янчука та його учнів в області експериментальної фармакометрії дає всі підстави дійти висновку [258, 282, 285], що серед низки відомих методів математичного моделювання найбільш адекватним та оптимальним у плані високого ступеня вірогідності, а також інформативності отриманих результатів є інтерполяція даних на математичну функцію з подальшим її аналізом.

Як відомо, у математичних моделях часто використовується ряд нелінійних математичних функцій, у першу чергу, це ступеневі інтерполяційні поліноми (Ньютона, Лагранжа, Эрміта, Чебишева, Стерлінга, Гаусса) [286].

Аналіз експериментальних даних на сьогоднішній день практично неможливо уявити без автоматизованої обробки з застосуванням обчислювальної техніки. Для цих цілей існує велика кількість програм, що дозволяють проводити як простий математичний аналіз, так і виробляти готове рішення з підбором оптимальних параметрів. Важливою задачею є візуалізація експериментальних даних у найбільш зрозумілій формі – у вигляді графічних залежностей, і підбір найбільш оптимальної функції для регресійного аналізу. Для вирішення такого роду методичних завдань нами була застосована комп’ютерна програма CurveExpert Pro: 2.6.5, що виконує обчислювальні операції над масивами експериментальних даних [269]. Перевагою цієї програми є багатофункціональність системи креслення емпіричних залежностей. З огляду на те, що вона має велику кількість моделей регресійного аналізу (лінійного та нелінійного), а також різних схем інтерполяції, представляючи експериментальні дані найбільш точним і зручним способом, тому ми саме їй віддали перевагу за умов використовування при розробці дозового режиму ОКАГЕРМ-4 [287].

Найпоширенішим застосуванням інтерполяції в теперішній час є отримання значень функції, яка задана таблично, для тих значень її аргументу, яких у таблиці якраз і немає, з чим, власне, ми й стикаємося при аналізі результатів отриманих у нашому фармакометричному експерименті. Загальновідомою методикою для вирішення подібних завдань є використання таких чисельних методів як інтерполяція за формулами Ньютона та Лагранжа [288].

З урахуванням вищевикладеного, на підставі експериментальних даних отримана таблична залежність між дозою ОКАГЕРМ-4 та тривалістю життя тварин у гермооб’ємі. Результати представлені в табл. 5.1, з якої видно, що вибраний нами діапазон доз потенційного антигіпоксанта є таким, що дозволяє реєструвати максимум ефективності сполуки. Експериментально доведено, що максимальна тривалість життя

щурів у гермооб’ємі забезпечується при внутрішньоочеревинному застосуванні ОКАГЕРМ-4 у діапазоні доз від 50 до 100 мг/кг.

У подальшому, ми вважали за доцільне отримані в експерименті дані описати за допомогою математичних моделей. При виборі структури моделі, виходили з мети математичного моделювання, а саме: визначення мінімальної дози ОКАГЕРМ-4, яка забезпечувала б максимальне виживання тварин за умов ГЗП. Серед відомих методів математичного моделювання найбільш раціональним у плані високого ступеня достовірності та інформативності є інтерполяція даних на математичну функцію з подальшим її аналізом. Як ми вже відзначали, у математичних моделях часто використовується ряд нелінійних математичних функцій, у першу чергу, це ступеневі поліноми. Методи інтерполяції дають можливість істотно спростити способи розрахунку коефіцієнтів ступеневого полінома [289, 290] при наявності точних даних про вхідні й вихідні. У нашому випадку: вхідні – доза ОКАГЕРМ-4, а вихідні – час життя щурів у гермооб’ємі.

Таблиця 5.1 Залежність тривалості життя тварин (n=6) від введених доз ОКАГЕРМ-4 у

умовах ГЗП.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Доза ОКАГЕРМ-4, мг/кг | Тривалість життя в гермооб’ємі, хв. | P⁕ |
| 0 (контроль) | 37,17±1,89 | – |
| 50 | 41,67±2,25 | >0,05 |
| 100 | 65,44±2,98 | <0,05 |
| 150 | 37,83±1,74 | >0,05 |

Примітка: ⁕ P – дано в порівнянні з контролем, тобто без введення сполуки.

Результати проведених досліджень (час життя щурів у гермооб’ємі та величини доз ОКАГЕРМ-4 при внутрішньоочеревинному шляху введення) були інтерпольовані на багаточлени Лагранжа та Ньютона в програмному середовищі та шляхом апроксимації отримані три поліноміальні математичні моделі (табл. 5.2) з їх графічною візуалізацією (див. рис.5.1). Також у були визначені стандартні помилки й коефіцієнти кореляції для всіх отриманих моделей.

У подальшому, особливий інтерес становило безпосередньо визначити оптимальну дозу введення досліджуваної германійорганічної сполуки. З цією метою нами були проаналізовані отримані математичні залежності (див. рис.5.1) й обчислені оптимальні дози, що відповідні кожній моделі (див. табл. 5.2)

Таблиця 5.2 Оптимальні дози ОКАГЕРМ-4 і розрахунковий час життя тварин у

гермооб’ємі

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № з/п | Математична модель | S | R | Оптимальна доза, мг/кг | Розрахунковий час життя, хв. |
| 1 | *T=*33,64*+*0*,*53*d*–3,21×10-3*d*2 | 15,80 | 0,73 | 82,6 | 55,75 |
| 2 | −(𝑑 − 86,69)2  𝑇 = 57,23𝑒 2 × 80,092 | 14,92 | 0,77 | 86,9 | 57,23 |
| 3 | *T=*48,15*+*1**7**,43cos(415,69*d*– 4,03) | 0,00 | 1,00 | 96,8 | 65,57 |

Примітки: T – розрахункова тривалість життя (хв); d–доза ОКАГЕРМ-4 (мг/кг); *e* – основа натурального логарифма; S – стандартна похибка; r – коефіцієнт кореляції.

Із наведених математичних моделей при графічному (див. рис.5.1) та комп'ютерному аналізах видно, що розрахунковий час життя щурів у

гермооб’ємі на тлі застосування ОКАГЕРМ-4 знаходиться в діапазоні 55,75-65,57 хвилин (табл. 5.2).

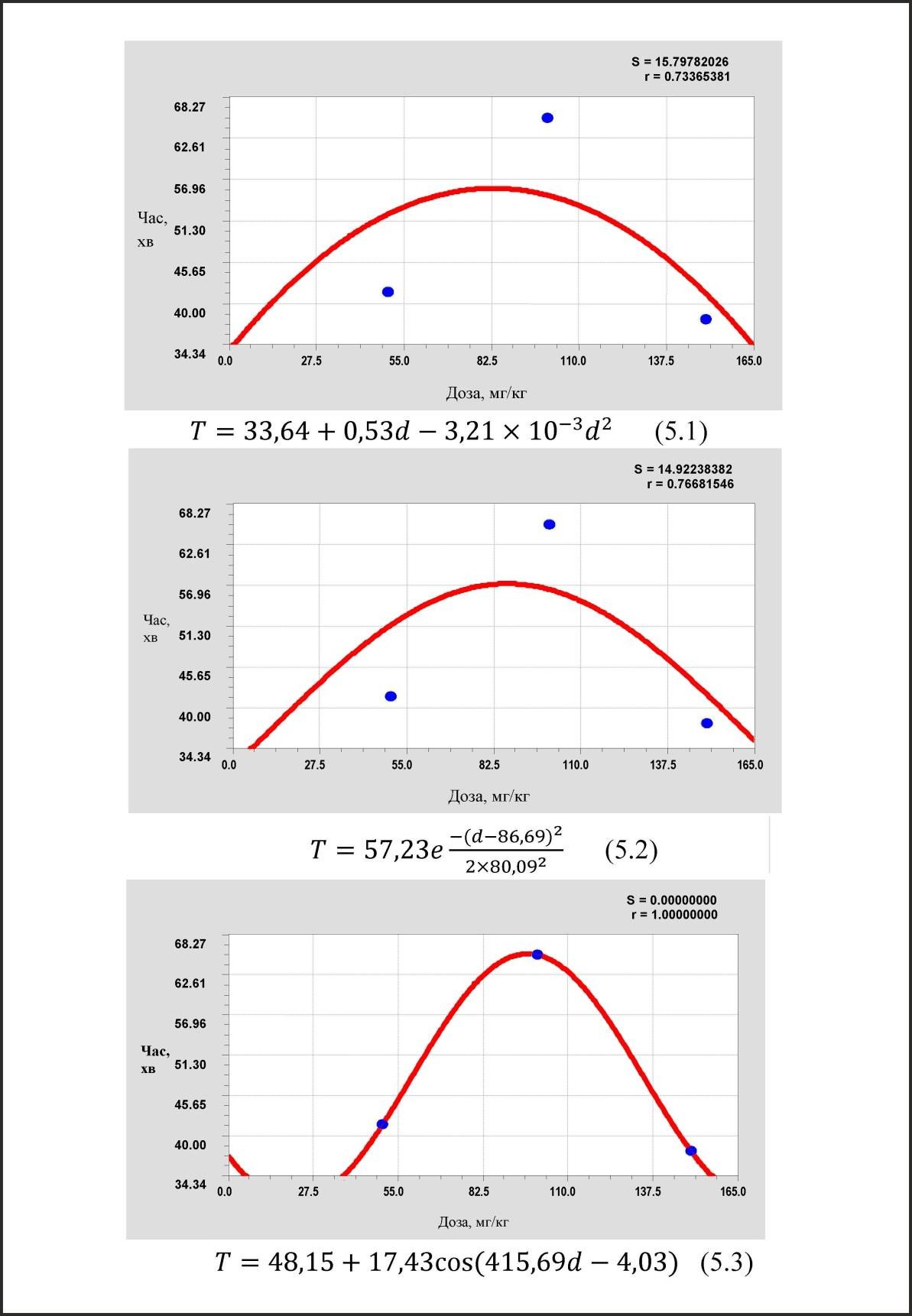


Рисунок 5.1. Графічне зображення математичних моделей залежності дози ОКАГЕРМ-4 від тривалості життя тварин у гермооб’ємі.

Для встановлення оптимальної дози ОКАГЕРМ-4, при застосуванні якої відзначаються максимальні фармакопротективні властивості потенційного протигіпоксичного засобу, було необхідно знайти точку екстремуму (максимуму) отриманих поліномів. Як випливає з представлених даних, максимальну протекторну ефективність ОКАГЕРМ- 4, що застосовується внутрішньоочеревинно за 40 хв до впливу гіпоксичної гіпоксії, проявляє в інтервалі доз 82,6-96,8 мг/кг. При цьому, відповідно, розрахунковий час життя тварин у гіпоксично-гіперкапнічному середовищі становить, у середньому 59,52 хв, що істотно перевищує таке в контрольній групі (37,17 хв).

З огляду на те, що за величинами S (стандартна похибка) та r (коефіцієнт кореляції) третя функція (див. табл.5.2) є максимально наближеною до експериментальних даних, варто наголосити, що оптимальною дозою ОКАГЕРМ-4 є 96,8 мг/кг за умов її введення за 40 хв до початку гіпоксичного пошкодження. Реалізація такого режиму дозування потенційного антигіпоксанта забезпечує розрахункову тривалість життя за умов ГЗП 65,57 хв.

Таким чином, результати дослідів, що отримані в окремій серії доклінічних фармакометричних досліджень дозволяють дійти висновку, що експериментально отримана доза ОКАГЕРМ-4 при досліджуваній формі ГЗП складає 96,8 мг/кг за умов внутрішньоочеревинного введення за 40 хвилин до початку гіпоксичного ураження. Раціональне використання ОКАГЕРМ-4 з профілактичною метою безсумнівно покращуватиме прогноз перебігу при такому екстремальному стані як гостра гіпоксична гіпоксія з прогресуючою гіперкапнією й сприятиме зниженню виразності резидуальних явищ не тільки у ранньому, але й у пізньому постгіпоксичному періодах.

На підставі отриманих даних можна зробити експериментально обґрунтований висновок, згідно з яким застосовані нами методичні

підходи з визначення оригінального режиму дозування потенційного антигіпоксанта із залученням класичних прийомів математичного моделювання, дозволяє досягти високого ступеня інформативності за мінімальних витрат часу на виконання даного роду фармакометричних досліджень та суттєвої економії кількості лабораторних тварин.

У підсумку варто наголосити, що експериментально встановлений режим дозування потенційного антигіпоксанта, що вивчається, слугував базовим фармакометричним параметром на якому ґрунтувалось проведення подальших фармакокінетичних досліджень на моделі ГЗП.

РОЗДІЛ 6

КОМПЛЕКСНІ ПОРІВНЯЛЬНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОКАГЕРМ-4 В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ З ГІПЕРКАПНІЄЮ

Створення нових лікарських препаратів передбачає обов’язкове проведення фармакокінетичних досліджень, доцільність яких зумовлена наявністю великої кількості потенційних фармакологічно-активних хімічних сполук різної будови, з різноманітним фармакодинамічним спектром, з безпечним токсикометричним профілем, що ідентифікується вже на етапі первинного скринінгу. На жаль, надалі з точки зору впровадження потенційних ліків в медичну практику не всі сполуки відповідають низці фармакокінетичних характеристик та вимог до сучасних лікарських засобів. Невідповідність сучасним кінетичним критеріям (недостатня абсорбція, занадто великий або, навпаки, короткий період напіввиведення, інтенсивний метаболізм при першому проходженні через печінку, тощо) призводять до недоцільності подальших досліджень хімічних сполук, що впроваджуються вже на ранніх стадіях доклінічної розробки майбутніх ліків [291]. При цьому варто зауважити, що при патологічному стані або захворюванні, за умов якого застосовується лікарський засіб, можуть відбуватися значні структурно-функціональні зміни на різних етапах його проходження в організмі: всмоктування, біотранспорту, розподілу, біотрансформації та екскреції [292].

В даний час спеціалістами широко обговорюється варіабельність фармакокінетики залежно від віку, статі, прийнятої їжі, генетичного поліморфізму ферментів метаболізму, від стану печінки, нирок, добових ритмів. Однак, наразі є практично не вивченим питання про вплив стану енергетичного гомеостазу на фармакокінетику лікарських засобів. Разом з тим енергетичний обмін є основою забезпечення оптимального функціонування органів і систем організму, а його порушення – пусковим

механізмом розвитку патологічних процесів при критичних станах, в тому числі й при гіпоксичному пошкодженні [293]. Однією з найбільш практично значимих моделей, що здатні відтворювати функціональний стан системи енергопродукції, є модель нормобаричної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією [294], яка була нами обрана для вивчення протигіпоксичної активності ОКАГЕРМ-4.

З огляду на вищевикладене, вважали за потрібне, у відповідності до сучасних вимог ДЕЦ МОЗ України, провести комплексні фармакокінетичні дослідження нового потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та за умов гострої гіпоксії, що має місце у замкнутому просторі.

Розрахунки параметрів фармакокінетики були виконані за допомогою комп’ютерної програми Phoenix WinNonLin 8.1 (Pharsight Corp., Certara L.P., США) [273] із застосуванням двокомпартментної фармакокінетичної моделі [295]. На рис. 6.1 представлено схематичне зображення моделі, яка була покладена в основу доклінічних фармакокінетичних досліджень кінетики ОКАГЕРМ-4 в організмі щурів за умов патології, тобто на тлі гострої форми гіпоксії, що моделюється.

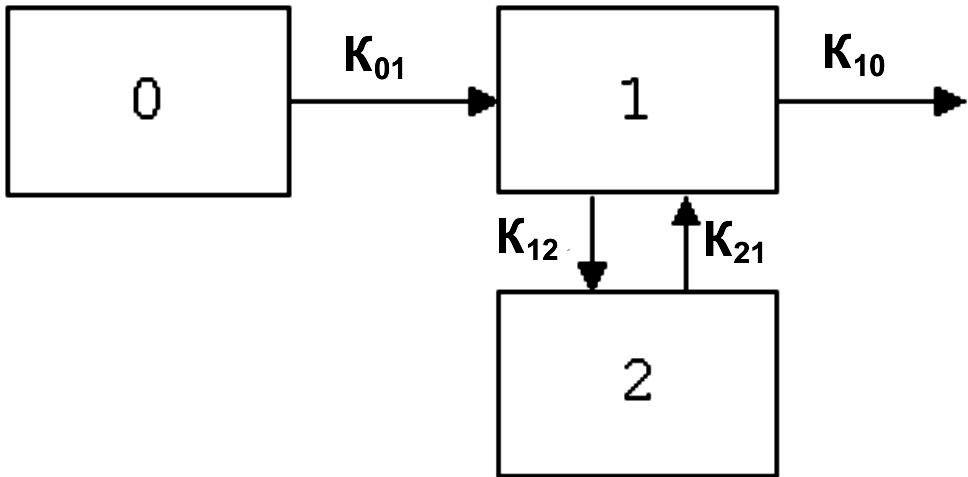


Рисунок 6.1. Схема двокомпартментної фармакокінетичної моделі, яка була застосована для визначення параметрів фармакокінетики ОКАГЕРМ-4 за умов експерименту, що вивчається.

Примітки: 0 – камера моделі, що характеризує всмоктування; 1 – центральна камера; 2 – периферичні камери; К01 – швидкість абсорбції; К10 – швидкість елімінації; К12 – швидкість прямого масопереносу; К21 – швидкість зворотного масопереносу.

Для побудови фармакокінетичних кривих, що відображають залежність концентрації ОКАГЕРМ-4 від часу, були використані результати дослідів визначення концентрації сполуки в сироватці крові в вивчаємих умовах експерименту. Отримані криві наведено на рис. 6.2.

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма ГЗП

Концентрація, мг/мл

Рисунок 6.2. Фармакокінетика ОКАГЕРМ-4 в лінійних координатах у крові в нормі та в умовах ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг.

Для більшої наочності кінетики потенційного антигіпоксанта, зокрема його процесів всмоктування, характеру розподілу із центральної камери в

периферичні та виведення, нами побудовані криві у напівлогарифмічних координатах, які зображені на рис. 6.3.

8

4

2

1

0.5

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма ГЗП

Концентрація, мкг/мл

Рисунок 6.3. Фармакокінетика ОКАГЕРМ-4 в напівлогарифмічних координатах в крові в нормі та за умов ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг.

На підставі отриманих напівлогарифмічних кривих безпосередньо було виконано розрахунок низки фармакокінетичних параметрів, які характеризують процеси абсорбції, розподілу із центральної камери в периферичні та елімінації ОКАГЕРМ-4 в організмі щурів без патології та з формою гіпоксії, що моделюється.

У програмному середовищі, шляхом комп’ютерної інтерполяції експериментальних даних на математичні залежності, що описують кінетику потенційного антигіпоксанта, нами були визначені математичні рівняння, що характеризують залежність концентрації досліджуваної сполуки від часу в організмі щурів в нормі та при формі гіпоксичного синдрому, що вивчається:

С(𝑡) = 3461,1863 ∙ 𝑒−0,8276𝑡 + 3,9971 ∙ 𝑒−0,0740𝑡 – норма,

С(𝑡) = 1219,7692 ∙ 𝑒−0,7910𝑡 + 3,8224 ∙ 𝑒−0,0671𝑡 – гіпоксія,

де: С(𝑡) – функція залежності концентрації ОКАГЕРМ-4 в крові від часу його ідентифікації в даному біосубстраті; 𝑡 – час дослідження у хвилинах; 𝑒 – основа натурального логарифма.

Раціональне використання вказаних математичних рівнянь було покладено в основу розрахунків параметрів фармакокінетики ОКАГЕРМ-4 в нормі та в умовах ГЗП.

* 1. Визначення фармакокінетичних показників, що характеризують процес всмоктування ОКАГЕРМ-4 в системний кровообіг

Даний фрагмент фармакокінетичного дослідження присвячено початковому етапу проходження ОКАГЕРМ-4 в організмі, тобто абсорбції, яка характеризує процес надходження потенційного антигіпоксанта з місця введення в системний кровообіг. Цей процес має місце при всіх шляхах введення ксенобіотика, крім внутрішньосудинного [296].

З метою всебічного аналізу сорбційних процесів ОКАГЕРМ-4 за умов експерименту, що моделюється, ми виходили з того, що морфо- функціонально, очеревина являє собою напівпроникну діалізуючу мембрану, через яку в обох напрямках (в черевну порожнину і з неї до загального кровотоку) переміщуються вода, електроліти, низькомолекулярні субстанції [297, 298]. У щурів, при інтраперитонеальній аплікації, що має місце в даному експеременті, через одношаровий мезотелій очеревини відбувається вельми швидке всмоктування хімічних сполук будь-якої будови, включаючи координаційні (абсорбтивний період для більшості речовин на 25-50% довше, ніж при внутрішньовенному шляху) і в плазмі крові досягаються концентрації близькі до таких, що спостерігаються при внутрішньовенному введенні [299]. При цьому варто наголосити, що внутрішньовенний шлях введення засобів фармакотерапії є найбільш оптимальним з точки зору

ефективності надання невідкладної допомоги хворим у критичних станах, до яких належить і ГЗП [300, 301]. Саме тому внутрішньочеревний шлях введення ОКАГЕРМ-4 на доклінічному етапі його вивчення нами був обраний при плануванні експерименту, що віддзеркалює реальну ситуацію при наданні екстреної допомоги постраждалим з гострим гіпоксичним ураженням.

Надалі, з використанням базових кривих (див. рис. 6.2 та 6.3) нами був проведений розрахунок низки фармакокінетичних показників, що характеризують швидкість та ступінь абсорбції ОКАГЕРМ-4 в організмі щурів без патології та з гіпоксією (див. табл. 6.1). Вважаємо за потрібне зауважити, що розрахунки зроблені на підставі саме тих фармакокінетичних кривих, які побудовані в координатах «концентрація-час».

Отримані в експерименті дані свідчать, що процес абсорбції ОКАГЕРМ-4 є достатньо інтенсивним як в нормі, так й за умов такого енергодефіцитного стану як ГЗП. При цьому варто зазначити, що на тлі гіпоксичного синдрому обов’язково виникають порушення енергозабезпечення мембрано-транспортних механізмів. Відомо, що порушення мембранного транспорту за умов гіпоксії відбувається внаслідок роз’єднання процесів окиснення та фосфорилювання, що, певна річ, викликає дисбаланс у системі аденілових нуклеотидів й приводить до зниження швидкості аеробного окиснення субстратів з одного боку, а з іншого – до порушення функціонування всіх АТФ-залежних ферментних комплексів, які беруть участь в реалізації мембрано-транспортних механізмів [302].

При порівняльному аналізі параметрів, що характеризують етап всмоктування ОКАГЕРМ-4 у щурів у нормі та в тварин дослідної групи (ГЗП), на особливу увагу заслуговує константа швидкості абсорбції (К01), яка характеризує швидкість надходження сполуки, з місця введення у системний кровообіг. Наведені в табл. 6.1 данні, переконливо свідчать, що ОКАГЕРМ-4 при його внутрішньоочеревинному введенні щурам, попри велику молекулярну масу (891,2 г/моль) та досить велику просторову структуру,

відносно швидко надходить до системного кровообігу. Величина К01 в обох групах тварин безмаль однакова і становить: 0,82 год-1 у нормі й 0,80 год-1 у дослідній групі.

Таблиця 6.1 Фармакокінетичні параметри (M±m), що характеризують процес

абсорбції ОКАГЕРМ-4 в нормі та в умовах ГПЗ при внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначення, розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | ГЗП |
| Константа швидкості абсорбції | К01, год-1 | 0,82±0,05 | 0,80±0,05 | >0,05 |
| Період напівабсорбції | t1/2α, год | 0,85±0,07 | 0,87±0,05 | >0,05 |
| Час досягнення максимальної концентрації | tmax, год | 1,47±0,04 | 1,52±0,06 | >0,05 |
| Максимальна  концентрація | Сmax, мкг/мл | 7,54±0,29 | 7,13±0,20 | <0,05 |

Примітки:

* + 1. ⁕ Р – у порівнянні зі здоровими тваринами (норма);
    2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка всі наведені параметри підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння був використаний t-критерій Стьюдента. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

Висока інтенсивність абсорбції та відсутність значної різниці в показниках K01 у нормі та за умов ГЗП, на нашу думку, може бути свідченням того, що всмоктування ОКАГЕРМ-4 відбувається шляхом пасивної дифузії за градієнтом концентрації з мінімальними енергетичними витратами, шляхом розчинення сполуки в ліпідній фазі мембрани. Такого роду пояснення підкріплені даними літератури [303, 304]. Висока розчинність ОКАГЕРМ-4 в ліпідах обумовлена наявністю в склади

координаційної сполуки аніонів винної кислоти, що і визначає фізико-хімічні властивості сполуки й особливості її мембранного транспорту. Ця думка знайшла своє підтвердження в джерелах літератури [305].

Фармакокінетичні показники, що характеризують абсорбцію, крім шляху введення та фізико-хімічних властивостей препарату, значною мірою залежать від стану центральної гемодинаміки та регіонарного кровотоку. Тому відсутність різниці в величинах констант швидкості абсорбції в досліджуваних групах обумовлено, найімовірніше, розвитком в початковому періоді гіпоксичної травми, який у часі збігає з періодом абсорбції ОКАГЕРМ-4 та екстремальним станом адаптивних захисно-пристосувальних реакцій з боку серцево-судинної системи за умов гіпоксичного синдрому. Вже з перших хвилин розвитку гиперкапнічної гіпоксії відбувається активація симпато-адреналової системи з викидом у кров надлишків катехоламінів, накопичення в міокарді метаболітів з вазодилатуючим ефектом. (аденозин, кініни, простагландин Е та ін.), про це свідчать відомості літератури [306]. У підсумку це призводить до збільшення ударного об’єму й хвилинного об’єму серця, а значить і швидкості кровотоку, в внаслідок чого показники макро- і мікрогемодинаміки у тварин, котрі перенесли ГЗП, не відрізняються від контрольної групи.

Оцінка змін у порівняльному аспекті такого показника кінетики ОКАГЕРМ-4 як період навпівабсорбції (t1/2α), який тісно пов’язаний з константою швидкості абсорбції (К01) зворотно пропорційною залежністю показує, що не відмічається значної різниці в рівнях величин t1/2α в обох групах (в дослідній 0,87 год і 0,85 год в нормі). Отже, швидкість і час проникнення ОКАГЕРМ-4 з черевної порожнини у кров, як взаємопов’язані параметри не відрізняються статистично між собою, пояснення чого наведено вище.

Порівняльний аналіз фармакокінетичного показника, що характеризує час досягнення максимальні концентрації (Cmax) ОКАГЕРМ-4 свідчить про швидкість реалізації фармакологічного ефекту. Важливо наголосити, що в

групі тварин з ГЗП пік концентрації ОКАГЕРМ-4 в крові статично менший (P<0,05) у порівнянні з групою тварин в нормальному стані, а саме при ГЗП Cmax становить 7,13±0,20 мкг/мл проти 7,54±0,29 мкг/мл в нормі. Наведена діаграма розмаху (рис.6.4), дозволяє візуально порівняти наявні відмінності фармакокінетичного параметра Cmax в обох групах щурів за умов експерименту, що вивчається.

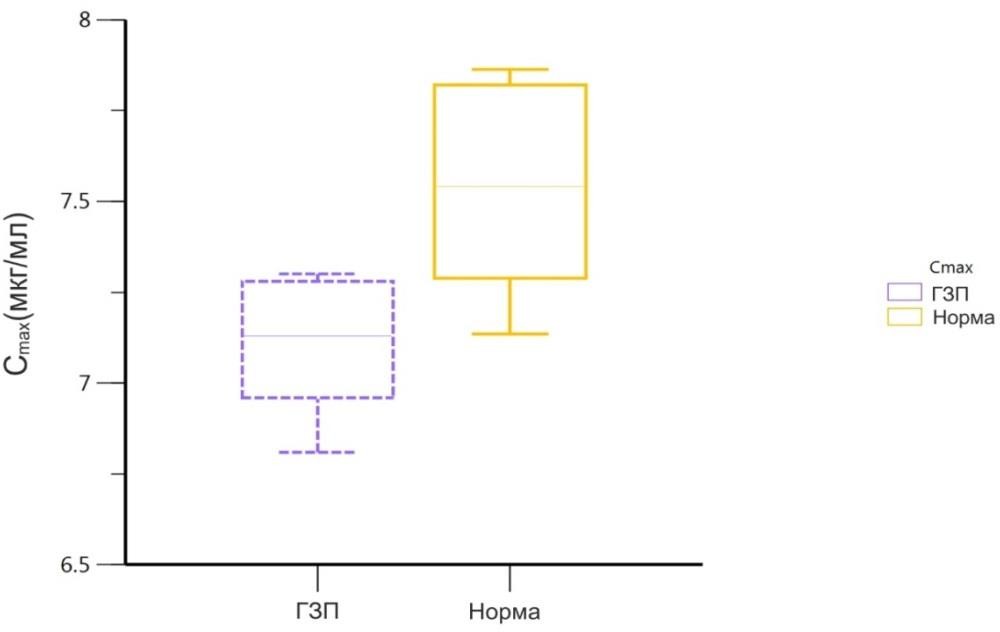


Рисунок 6.4. Діаграма розмаху параметру Сmax ОКАГЕРМ-4 у крові щурів, за умов експерименту, що вивчається.

Цей факт можна пояснити тим, що в результаті феномену централізації кровообігу (перерозподілу кровотоку на користь серця, легень і мозку), що є одним з екстрених захисно-компенсаторних механізмів при гострій гіпоксії, відбувається значне зниження кровотоку гепатоспланхнічному басейні [307, 308].

Порівнюючи такий фармакокінетичний параметр, як час досягнення максимальної концентрації (tmax) ОКАГЕРМ-4, слід звернути увагу, що в обох

порівнюваних групах реєструється майже однакова величина цього параметру, яка дорівнює в середньому 1,5 год (див. табл. 6.1). Це вказує на відсутність різниці в величинах латентного періоду сполуки, що вивчається, незалежно від умов, у яких застосовується препарат, а саме в «нормі», чи за умов ГЗП, що моделюється.

Таким чином, при всебічному вивченні етапу абсорбції ОКАГЕРМ-4 в порівняльному аспекті, в нормі та в умовах ГЗП, шляхом визначення комплексу параметрів встановлено, що відбувається вірогідне (p<0,05) зниження максимальної концентрації сполуки в крові в тварин котрі зазнали впливу гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією, що прогресує. Це пов’язано з неминучими змінами системної гемодинаміки й мікроциркуляції при гіпоксичному синдромі будь-якої етіології. Даний факт може позначитися на ступені реалізації протигіпоксичної дії потенційного антигіпоксанта, що буде вимагати надалі корегування режиму дозування ОКАГЕРМ-4.

* 1. Вивчення фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 на етапі його розподілу по органах

Після абсорбції ОКАГЕРМ-4 відбувається його розподіл між кров’ю, клітинною рідиною та клітинами тканин. Розподіл – ключовий етап фармакокінетики, що визначає концентрацію препарату в органі-мішені. Процес розподілу лікарського засобу залежить, як відомо, від перфузії органу, зворотного зв’язування препарату з білками, його жиророзчинності, спорідненості молекул лікарського засобу й молекул крові та інших тканин. Необхідною умовою, яка повинна бути виконана для ефективної фармакологічної дії лікарського засобу – є його проникнення в тканини- мішені. Якщо ж лікарський засіб потрапляє в індиферентні тканини, це призводить до зниження діючої концентрації й може викликати небажані побічні реакції [309-311].

Загальновідомо, що при такому патологічному енергодефіцитному стані як гостра гіпоксія, спостерігається порушення функціонування цитоплазматичних та субклітинних мембран, яке проявляється порушенням їх проникності, зниженням величини потенціалу спокою клітинної мембрани, порушення функціонування транспортних систем, що, у підсумку, призводить до зміни проникнення лікарських засобів в органи та тканини.

У зв’язку з цим, метою даного фрагменту роботи було визначення фармакокінетичних параметрів, що характеризують етап розподілу потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та за умов гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією.

Розраховані фармакокінетичні параметри, які характеризують процес розподілу потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 із центральної камери (кров) у периферичні камери, що відрізняються інтенсивним кровопостачанням: серце, нирки, легені, ендокринні органи, печінка, кишківник, а також м’язи, шкіра й жирові депо за умов експерименту, що досліджується, представлені в табл. 6.2.

Аналізуючи величину такого фармакокінетичного показника як період напіврозподілу (t1/2) ОКАГЕРМ-4, що характеризує час необхідний для досягнення 50% рівноважної концентрації препарату між кров’ю та тканинами, слід звернути увагу на відсутність значної різниці (0,85 год у нормі та 0,87 год при ГЗП.)

Порівнюючи величини, в групах щурів з ГЗП та в нормі, такого фармакокінетичного параметра як константа швидкості прямого масопереносу (К12), який пов’язаний зворотнопропорційно з періодом напівабсорбції, слід зазначити, що вплив гіпоксії на цей показник не є вірогідним (P>0,05). Аналогічні дані отримані й при визначенні величини константи швидкості зворотного масопереносу (К21) у «нормі» та за умов модельованого патологічного стану.

Таблиця 6.2 Фармакокінетичні параметри (M±m), що характеризують процес

розподілу ОКАГЕРМ-4 із центральної камери в периферичні в нормі та за умов ГЗП при внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначення,  розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | ГЗП |
| Період  напіврозподілу | t1/2, год | 0,85±0,05 | 0,87±0,05 | >0.05 |
| Константа швидкості  прямого масопереносу | К12, год-1 | 0,41±0,06 | 0,41±0,04 | >0,05 |
| Константа швидкості  зворотного масопереносу | К21, год-1 | 0,22±0,07 | 0,21±0,05 | >0,05 |
| Уявний об’єм розподілу  в центральній камері | Vd, мл/кг | 5,39±0,33 | 5,73±0,20 | >0,05 |
| Площа під  фармакокінетичною кривою | AUC,  год·мкг/мл | 71,37±16,40 | 73,57±11,99 | >0,05 |

Примітки:

* + 1. ⁕ P – у порівнянні зі здоровими тваринами (норма);
    2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка всі наведені параметри підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння був використаний t-критерій Стьюдента. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

Однією з вагомих кількісних характеристик розподілу в організмі будь- якого ксенобіотика, у тому числі й лікарського засобу, є уявний об’єм розподілу (apparent volume of distribution, Vd). Уявний об’єм розподілу – гіпотетичний об’єм рідини організму, в якому лікарська речовина розподілена рівномірно й при цьому знаходиться в концентрації, рівній концентрації цієї речовини в плазмі крові. Інакше кажучи, уявний об’єм

розподілу вказує на відношення введеної дози, тобто загальної кількості препарату в організмі до його концентрації у крові, що звісна річ, є вагомою інформацією щодо оцінки поведінки потенційного засобу на етапі розподілу.

При цьому вважаємо за потрібне наголосити, що об’єм розподілу не має ніякого відношення до об’єму тіла або вмісту в організмі рідини, а швидше залежить від характеру розподілу лікарської речовини в організмі. Важливо, що у разі препаратів, що інтенсивно зв’язуються з тканинами, дуже мала їх доля залишається в системі кровообігу. Отже, концентрація в плазмі крові буде низькою, а об’єм розподілу – високим. І навпаки, – лікарські засоби, які переважно залишаються в кровотоку, зазвичай мають низький об’єм розподілу. Об’єм розподілу характеризує концентрацію в плазмі крові, але дає мало інформації про специфічний характер розподілу, який унікальний для кожного лікарського засобу. Кожен препарат по-своєму розподіляється в організмі. Деякі потрапляють переважно в жирову тканину, інші залишаються в позаклітинній рідині, або – розподіляються в певні тканини [212, 313].

При визначені параметру Vd в умовах нашого експерименту виходили з того, що для водорозчинних лікарських речовин величина об’єму розподілу може приймати реальні значення, відповідні об’єму крові, позаклітинній рідині або всієї водної фази організму. У той же час, для жиророзчинних лікарських засобів ці оцінки можуть перевищувати на один-два порядки реальний об’єм організму завдяки вибірковій кумуляції препарату жировими та іншими тканинами. Важлива й та обставина, що лікарські препарати, які є слабкими кислотами, до яких відноситься й ОКАГЕРМ-4, найчастіше добре зв’язуються з білками плазми й тому мають невисокий уявний об’єм розподілу. Багато основ, навпаки, великою мірою захоплюються тканинами й, таким чином, мають уявний об’єм розподілу більше, ніж об’єм усього організму [314, 315].

Отримані величини об’ємів розподілу ОКАГЕРМ-4 в центральній камері, в обох групах порівняння, приведені в табл. 6.2, з якої видно, що цей

показник у групі тварин, що піддалися дії ГЗП на 5,93 % більше. Необхідно зазначити, що ця різниця не є вірогідною (P>0,05), і цей факт можна пояснити тим, що швидкості прямого й зворотного масопереносу в обох експериментальних групах істотно не відрізняються. Це сприяє досягненню в обох групах тварин приблизно однакових рівнів концентрації ОКАГЕРМ-4 між кров’ю та органами, що зрештою впливає на формування величин показника, який характеризує уявний об’єм розподілу в нормі та при гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією.

Слід акцентувати увагу на тому, що при порівняльному аналізі показника уявного об’єму розподілу (Vd), значення величин майже не має відмінностей (5,39 мл/кг в нормі й 5,73 мл/кг на фоні ГЗП). Цей факт може свідчити про здатність потенційного антигипоксанта великою мірою накопичуватися в органах і тканинах, тобто іншими словами ОКАГЕРМ-4 має схильність до матеріальної кумуляції, що властиво ліпофільним неполярним сполукам [316], до яких і відноситися досліджуваний препарат. Ліпофільні властивості, як нами раніше описувалося, обумовлені наявністю в структурі сполуки, що вивчається, винної кислоти.

На завершення порівняльного аналізу етапу розподілу ОКАГЕРМ-4 з центральної камери в периферичні за умов норми та ГЗП, необхідно розглянути такий фармакокінетичний параметр, як площу під кінетичною кривою (AUC). AUC – абревіатура від англомовного Area Under the Curve. AUC – фармакокінетичний параметр, що характеризує сумарну концентрацію лікарського препарату в плазмі крові впродовж усього часу спостереження. Математично визначається як інтеграл від 0 до ∞ функції концентрації препарату (фармакокінетичної кривій) в плазмі крові від часу і дорівнює площі фігури, обмеженої фармакокінетичною кривою та осями координат [317].

Виходячи з отриманих значень, в обох групах порівняння, величин параметра AUC, можна дійти висновку, що ГЗП має мінімальний вплив на фармакокінетику ОКАГЕРМ-4 на етапі розподілу потенційного

антигіпоксанта з центральної камери. Підставою для такого роду суджень служить мінімальна різниця між величинами AUC в нормі та при ГЗП, оскільки цей параметр є інтегральним і об’єктивно відбиває сукупний стан фармакокінетичних процесів.

Узагальнений порівняльний аналіз результатів даного кластера фармакокінетичного дослідження дозволяє дійти висновку, що наявність гіпоксичного пошкодження практично не впливає на розподіл ОКАГЕРМ-4 з центральної камери в периферичні, оскільки різниця в параметрах фармакокінетики (t1/2; К12; К21; Vd; AUC) в нормі та за умов ГЗП вельми незначна.

Цей факт пояснюється передусім фізико-хімічними властивостями потенційного антигіпоксанта та станом кровотоку (системного й регіонарного) в нормі та за умов гіпоксії. ОКАГЕРМ-4 є ліпофільною неполярною речовиною, що дозволяє їй проникати шляхом пасивної дифузії, енергонезалежно, через мембрани клітин і розподілятися як в позаклітинній, так і в внутрішньоклітинній рідинах організму. Ліпофільні властивості дозволяють без утруднення долати усі гістогематичні бар’єри незалежно від зміни їх проникності при тому або іншому патологічному процесі, що знайшло своє підтвердження в літературі [318, 319].

Для повного й правильного уявлення перебігу подій при гострому гіпоксичному синдромі вважаємо за доцільне наголосити, що однією з основних екстрених компенсаторних реакцій, спрямованих на збільшення доставляння кисню тканинам при гіпоксії, є збільшення функціональної активності серцево-судинної системи. Розвивається компенсаторна гіперфункція серця – збільшується сила й частота серцевих скорочень, зростає хвилинний об’єм серця, підвищується артеріальний тиск, зростає лінійна й об’ємна швидкість кровотоку, розкриваються капіляри, що не функціонували. Необхідно зазначити, що збільшення й підтримка кровотоку переважно відбувається в серці, мозку, легенях, печінці та нирках. У судинах

кишківника, шкіри, селезінки, м’язах, що грають роль депо крові, кровоток знижується, про що свідчать відомості літератури [320].

Таким чином, поєднання вищеописаних фізико-хімічних властивостей германату, що вивчається, й захисно-компенсаторних реакцій в організмі щурів при гіпоксії, обумовлює відсутність відмінностей у порівняльній фармакокінетиці ОКАГЕРМ-4 на етапі розподілу з центральної камери.

Але все ж залишається багато відкритих питань про характер розподілу потенційного антигіпоксанта, що вивчається, між периферійними камерами, тобто між органами. Для отримання відповіді на них нами була проведена окрема серія досліджень для визначення групи фармакокінетичних параметрів, що характеризують процес розподілу ОКАГЕРМ-4 в головному мозку, серці, легенях, печінці та нирках, тобто у тих органах, які є найбільш чутливими до дефіциту кисню в організмі.

При виборі вказаних субстратів для проведення цієї частини фармакокінетичного дослідження виходили з участі того або іншого органу в фармакокінетичних процесах, а також враховували патофізіологічні процеси в органах і системах, що виникають при розвитку гіпоксичного синдрому.

Дослідження розподілу ОКАГЕРМ-4 в головному мозку було продиктоване тим, що він, як добре відомо, є найбільш чутливим до кисневого голодування, особливо його філогенетично молоді утворення (неокортекс і гіпоталамус). Ступінь гіпоксичного ураження ЦНС складає основу прогнозу для життя потерпілого в реальних умовах і визначає вираженість резидуальних явищ після перенесеної гіпоксії [321]. Безумовно, використання потенційного антигіпоксанта при наданні екстреної допомоги потерпілим у ранньому постгіпоксичному періоді базується на тому, що цей орган є свого роду «мішенню» для дії ОКАГЕРМ-4

Що стосується вибору серця, то ми виходили з того, що це також дуже чутливий до гіпоксії орган і до того ж міокард надто васкуляризована тканина. Серцево-судинна система грає провідну роль в забезпеченні компенсаторних реакцій при синдромі гіпоксії, що представляє особливий

інтерес при вивченні в порівняльному аспекті фармакокінетики на етапі розподілу препарату, що потребує бути високоефективним протигіпоксичним засобом.

Легені були обрані в якості об’єкту даного фармакокінетичного дослідження з урахуванням того, що цей орган грає ключову роль в універсальних механізмах екстреної компенсації гіпоксії. До того ж легені володіють безліччю недихальних функцій (участь у водному обміні, терморегуляція, депонування крові, підтримка кислотно-лужної рівноваги та ін.) [322], які значною мірою можуть впливати на фармакокінетику майбутнього протигіпоксичного препарату при патологічному стані, що характеризується гострою нестачею кисню в організмі на тлі надлишку CO2.

Для проведення дослідження печінка нами обрана з урахуванням загальноприйнятої думки, згідно з якою це основний орган, що бере участь в численних процесах обміну речовин та саме головне в біотрансформації ксенобіотиків.

Нирки обрані з огляду на їх значну участь в екскреторних процесах лікарських засобів і їх метаболітів. Також при виборі враховували високу швидкість кровотоку в них, яка є одним з детермінантів розподілу й вкрай варіабельна та чутлива при патології гіпоксичного генезу.

Висока чутливість структур головного мозку до гострої гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією, що особливо формується в умовах замкнутого простору є беззаперечним фактом. Тому отримання в експерименті фармакокінетичних характеристик ОКАГЕРМ-4 в частині розподілу в різних органах ми вважали за доцільне розпочати з головного мозку. Результати з визначення низки фармакокінетичних параметрів, що характеризують особливості поведінки ОКАГЕРМ-4 в тканинах головного мозку в обох порівнюваних групах представлені в таблиці 6.3, які розраховані на підставі фармакокінетичних кривих, котрі наведені на рис. 6.5.

Як видно із табл. 6.3, час досягнення максимальної концентрації (tmax) ОКАГЕРМ-4 у тканинах головного мозку тварин, які зазнали гіпоксії на

24,34% (P<0,05) більше у порівнянні з нормою. Разом с цим відбувається вірогідне зменшення показника максимальної концентрації (Сmax) в дослідній групі (ГЗП) на 18,12 % (P<0,05).

Таблиця 6.3 Фармакокінетичні параметри (M±m) , що характеризують процес

розподілу ОКАГЕРМ-4 у головний мозок в нормі та за умов ГЗП при внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначення,  розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | ГЗП |
| Час досягнення  максимальної концентрації | tmax, год | 6,34±2,02 | 8,38±0,38 | <0,05 |
| Максимальна концентрація | Сmax, мкг/мл | 2,76±0,17 | 2,26±0,15 | <0,05 |
| Константа швидкості  прямого масопереносу | Кij, год-1 | 0,04±0,02 | 0,04±0,02 | >0,05 |
| Константа швидкості  зворотного масопереносу | Кji, год-1 | 0,06±0,03 | 0,03±0,01 | >0,05 |
| Площа під фармакокінетичною  кривою | AUC,  год·мкг/мл | 57,85±1,87 | 46,19±2,25 | <0,05 |
| Середній час утримання | MRT,  год | 12,90±0,09 | 13,07±0,17 | >0,05 |

Примітки:

1. ⁕ P – у порівнянні зі здоровими тваринами (норма);
2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка параметри tmax, Сmax, Кji, не підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння був використаний непараметричний критерій Манна-Уітні, для порівняння інших фармакокінетичних параметрів використано параметричний t-критерій Стьюдента. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

Концентрація, мкг/мл

Рисунок 6.5. Фармакокінетика ОКАГЕРМ-4 в лінійних координатах в головному мозку в нормі та в умовах ГЗП при внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг.

3.5

3

2.5

2

1.5

1

0.5

0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма

ГЗП

Наведені діаграми розмаху на рис. 6.6 та рис. 6.7, дозволяють візуально спостерігати існуючі відмінності фармакокінетичних параметрів tmax та Cmax ОКАГЕРМ-4 у головному мозку щурів за умов експерименту, що вивчається. Пояснити наявність отриманих в експерименті відмінностей в показниках tmax і Сmax у головному мозку тварин без гіпоксії та ГЗП можна ланцюгом патологічних процесів, що виникають при гіпоксії. Відомо, що при гіпоксичному ушкодженні в нейронах і гліальних клітинах, у першу чергу, страждає функція головних клітинних споживачів енергії, що є градієнтутворюючіми системами клітин – натрій-калієвої АТФази, внаслідок чого клітина втрачає іони калію, а позаклітинно виникає його надлишок. Втрата калій-натрієвого градієнта для клітини означає зменшення потенціалу спокою. Внаслідок цього, позитивний поверхневий заряд мембрани зменшується й може мінятися на негативний. Найважливішим з прямих наслідків ушкодження калій-натрієвого насоса є проникнення надлишку натрію в клітину, що веде до її гіпергідратації й стрімкого розвитку

гіпоксичного набряку головного мозку. Викладені роздуми, щодо можливих механізмів змін величин tmax та Сmax знаходяться у відповідності до опублікованих у літературі даних [323-325].

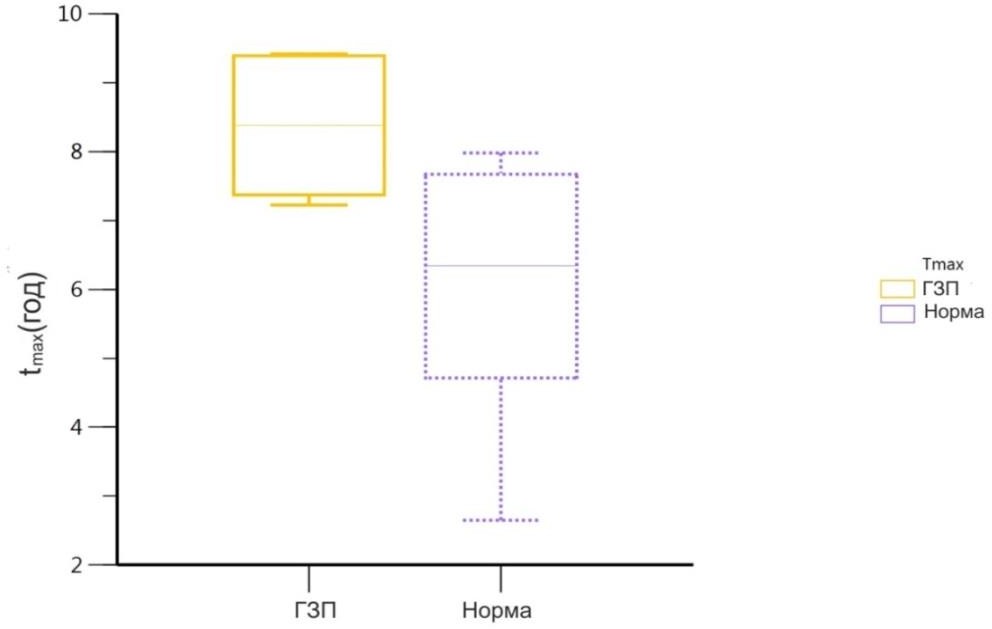


Рисунок 6.6. Діаграма розмаху параметру tmax. ОКАГЕРМ-4 (головний мозок), за умов експерименту, що вивчається.

Специфічною особливістю набряку головного мозку при гіпоксичному уражені є відсутність анатомічного й функціонального порушення гематоенцефалічного бар’єру. Розвиток набряку нейронів і глії при гострому гіпоксичному синдромі веде до збільшення об’єму тканини мозку та внутрішньочерепної гіпертензії. Це чинить підвищення внутрішньочерепного тиску й приводить до зниження церебральної перфузії, внаслідок зменшення центрального перфузійного тиску в судинах головного мозку, яке є різницею між середнім артеріальним і внутрішньочерепним тисками й характеризує рівень кровопостачання головного мозку [326-329].

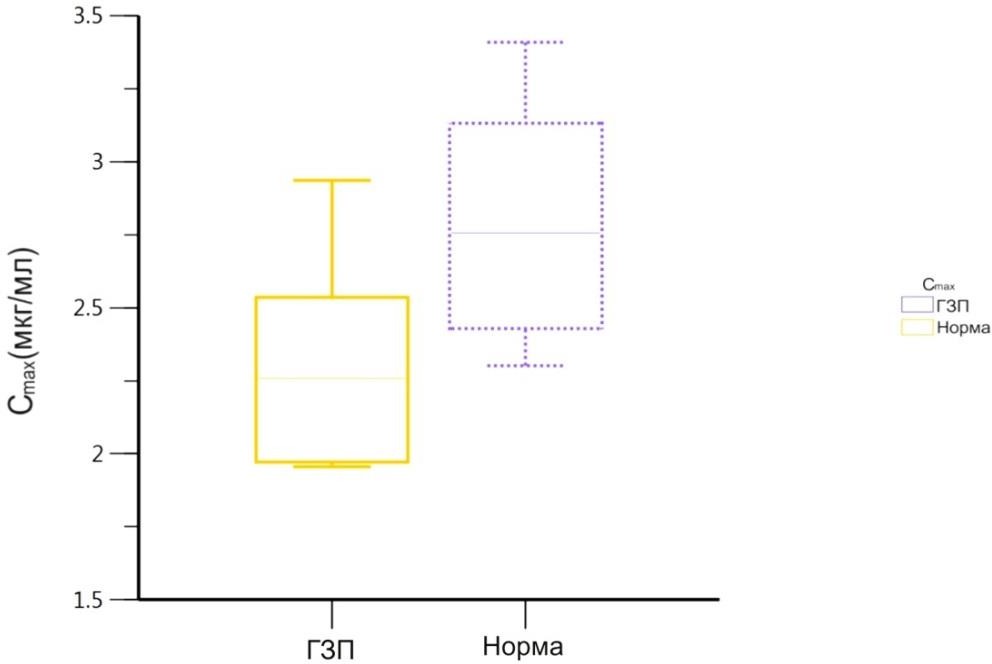


Рисунок 6.7. Діаграма розмаху параметру Сmax ОКАГЕРМ-4 (головний мозок), за умов експерименту, що вивчається.

Отже, на модифікацію параметрів розподілу ОКАГЕРМ-4 в головному мозку впливають у першу чергу гіпертензійно-набрякові чинники, що формуються в ранньому постгіпоксичному періоді ГЗП.

При цьому не можна обійти увагою й ту обставину, що в умовах ГЗП збільшується внутрішньочерепний судинний артеріальний об’єм. Це відбувається через підвищення парціального тиску вуглекислого газу в крові при гіперкапнії, шляхом прямої міотропної вазоділатаційної дії CO2. Це ще більше посилює внутрішньочерепну гіпертензію й уповільнює церебральний кровоток. Наші уявлення такого роду підтверджуються даними літератури [330].

На нашу думку, саме зниження лінійної та об’ємної швидкості кровотоку по інтракраніальним судинам є головною причиною зменшення значень показників максимальної концентрації ОКАГЕРМ-4 та часу її досягнення в тканинах головного мозку при ГЗП.

Продовжуючи порівняльний фармакокінетичний аналіз отриманих даних у групах інтактних та «гіпоксичних» щурів, необхідно акцентувати увагу на однакові значення показників константи швидкості прямого масопереносу (Кij) ОКАГЕРМ-4 (з крові в тканину мозку). Це, як нам видається, швидше за все пов’язано з відсутністю пошкодження гематоенцефалічного бар’єра при гіпоксії, що моделюється.

Цікава картина спостерігається при порівняльному аналізі показника константи швидкості зворотного масопереносу (Кji) ОКАГЕРМ-4 (з мозку в кров), а саме: відбувається значне зменшення цього показника при ГЗП (на 50%). На нашу думку, така фармакокінетична картина обумовлена порушенням водного балансу в тканині головного мозку.

У порядку обговорювання даного факту вважаємо доцільне залучити відомості літератури [331-333], згідно з якими гіпоксичний набряк головного мозку супроводжується дисфункцією епітелію капілярів церебральної судинної системи з порушенням трансмембранного транспорту речовин.

З нашої точки зору, наслідком епітеліальної дисфункції є грубе порушення гомеостазу та гіпергідратація інтерстиціального простору в тканинах головного мозку, який при гіпоксії, найімовірніше, становиться місцем розподілу. Це призводить до зниження швидкості переходу ОКАГЕРМ-4 з мозку в кров, що знаходить своє відображення в значенні показника параметра константи швидкості зворотного масопереносу у групі тварин, котрі перенесли ГЗП.

Факт зниження розподілу ОКАГЕРМ-4 з крові в головний мозок щурів, при формі гіпоксичного синдрому, що вивчається, знаходить своє підтвердження в розрахунках величини площі під фармакокінетичною кривої (AUC) ОКАГЕРМ-4, що характеризує сумарну концентрацію цього потенційного антигіпоксанта в головному мозку за увесь період спостереження.

Так, згідно з даними таблиці 6.3, на фоні ГЗП показник АUC вірогідно (P<0,05) на 20,16 % менше в порівнянні з нормою. На наведеній діаграмі

розмаху (рис.6.8), показані наявні відмінності фармакокінетичного параметра AUC в обох досліджуваних групах. Різниця в величинах AUC співвідноситься з раніше обговореними результатами параметрів фармакокінетики в умовах проведеного експерименту.

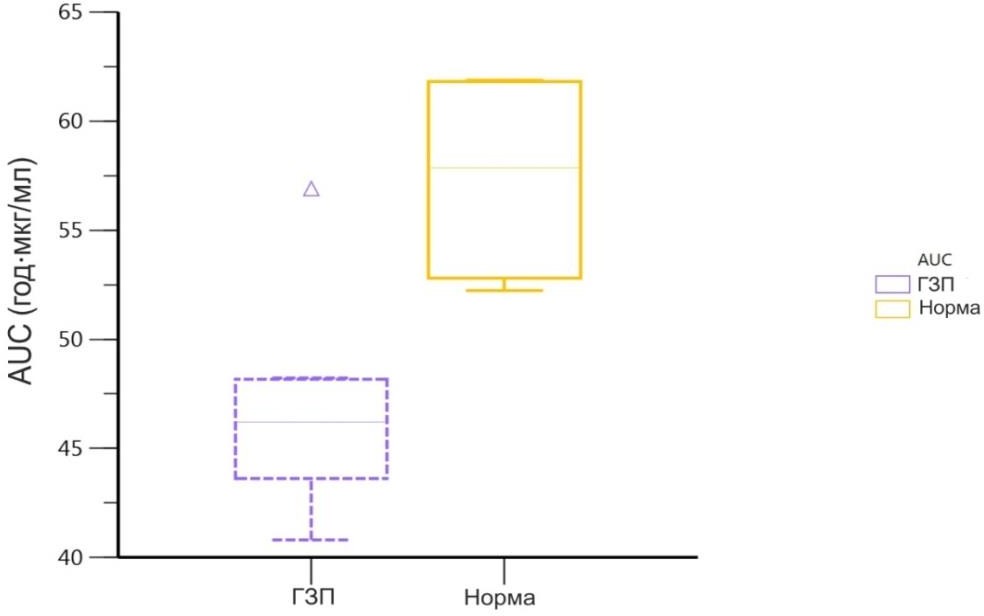


Рисунок 6.8. Діаграма розмаху параметру AUC ОКАГЕРМ-4 (головний мозок), за умов експерименту, що вивчається.

Порівняльний аналіз показників середнього часу утримання (MRT) ОКАГЕРМ-4 в головному мозку щурів, свідчить про відсутність істотної різниці (12,89 год у нормі та 13,07 год при ГЗП)

Таким чином, проведена комплексна порівняльна оцінка фармакокінетичних параметрів процесу розподілу ОКАГЕРМ-4 в тканину головного мозку в нормі та при ГЗП, дозволяє з упевненістю констатувати, що в ранньому постгіпоксичному періоді при гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією відбувається зменшення розподілу потенційного антигіпоксанта в головний мозок. Цей феномен, як нам видається, пов’язаний

зі зниженням церебральної перфузії та розвитком ендотеліальної дисфункції, які виникають при гіпоксичному набряку головного мозку. Цей факт необхідно враховувати на подальших етапах розробки препарату, в плані корекції дозового режиму. Таке заключення ґрунтується на тому, що зменшення концентрації в ОКАГЕРМ-4 в тканині головного мозку може призводити до зниження мембраностабілізуючої дії, антиоксидантної та антирадикальної активності, які обумовлюють церебропротекторний ефект сполуки, що вивчається.

Порівняльна кількісна фармакокінетична характеристика ОКАГЕРМ-4 в серці, представлена на рис.6.9 і в таблиці 6.4.

Отримані в експерименті дані чітко свідчать про відсутність вірогідної різниці (P>0,05) в обох групах порівняння за усіма вивчаємими фармакокінетичними параметрами (tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC та MRT), які

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма

ГЗП

Концентрація, мкг/мл

Рисунок 6.9. Фармакокінетика ОКАГЕРМ-4 в лінійних координатах в серці в нормі та в умовах ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам в дозі 96,8 мг/кг.

Таблиця 6.4 Фармакокінетичні параметри (M±m), що характеризують процес розподілу ОКАГЕРМ-4 у серце в нормі та за умов ГЗП при внутрішньоочеревинному

введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначення, розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | ГЗП |
| Час досягнення максимальної концентрації | tmax, год | 1,42±0,06 | 1,36±0,09 | >0,05 |
| Максимальна концентрація | Сmax, мкг/мл | 6,60±0,25 | 6,63±0,13 | >0,05 |
| Константа швидкості прямого масопереносу | Кij, год-1 | 0,67±0,05 | 0,72±0,04 | >0,05 |
| Константа швидкості зворотного масопереносу | Кji, год-1 | 0,34±0,04 | 0,34±0,04 | >0,05 |
| Площа під фармакокінетичною  кривою | AUC,  год·мкг/мл | 108,44±3,29 | 104,17±4,44 | >0.05 |
| Середній час утримання | MRT,  год | 11,73±0,16 | 11,62±0,17 | >0,05 |

Примітки:

1. ⁕ P – у порівнянні зі здоровими тваринами (норма).
2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка всі параметри підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння фармакокінетичних параметрів в різних станах використано параметричний t-критерій Стьюдента. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

описують фармакокінетичний профіль ОКАГЕРМ-4 на етапі розподілу в серці. Наочніше це продемонстровано на рис. 6.9, з якого видно, що фармакокінетичні криві ОКАГЕРМ-4 в серці, практично накладаються одна на одну.

Пояснити отриману за підсумками експерименту фармакокінетичну картину передусім можна з позицій структурно-функціональних

особливостей та регуляції коронарного кровообігу в нормі та при гіпоксії. Серцевий кровоток в стані спокою у щурів складає 0,8-0,9 мл/г у хвилину, що відповідає 4% від загального сердечного викиду. При максимальному навантаженні коронарний кровоток може зростати в 4-5 разів. Швидкість коронарного кровотоку визначається тиском в аорті, частотою сердечних скорочень, вегетативною іннервацією і, найбільшою мірою, метаболічними чинниками [298]. А одним з екстрених механізмів компенсації при гострій гіпоксії, спрямованих на збільшення доставляння кисню тканинам з боку серцево-судинної системи є активація функції серцево-судинної системи.

Наразі добре відомо [334, 335], що в відповідь на гіпоксію розвивається компенсаторна гіперфункція серця – збільшується сила й частота сердечних скорочень, зростає хвилинний об’єм серця, підвищується артеріальний тиск, зростає лінійна та об’ємна швидкість кровотоку, розкриваються капіляри, які не функціонували, що спричиняє зростання й коронарного кровотоку, через його залежності від системного.

Регуляція коронарного кровотоку опосередковано здійснюється ендотеліальними судинорозширювальними чинниками, активація яких відбувається при гіпоксії, а саме: монооксид азоту (NO), простациклін, а також, доки мало вивчений, ендотеліальний гіперполяризуючий чинник EDHF (endothelium – derived hyperpolarizing factor) [336, 337].

До того ж сам міокард є стійкішим до впливу гіпоксії в порівнянні з іншими високоорганізованими тканинами. Причиною цього, являється наявність потужнішої антиоксидантної системи в серцевому м’язі. Основним енергетичним субстратом для міокардіоцита в умовах норми є нейтральні жири та жирні кислоти, що забезпечують процеси енергопродукції більш ніж на 70%. Меншою мірою енергозабезпечення міокарду здійснюється за рахунок глюкози та гліколітичних реакцій, а також амінокислот і білків. Разом з системою аденілових нуклеотидів у енергосинтезуючих процесах активну участь бере макроергічна сполука – креатинфосфат, концентрація якого приблизно на 30 % вище, ніж АТФ. Молекули креатинфосфату

зручніші для транспортування в клітині, що дозволяє впродовж деякого часу зберегти життєздатність клітин у критичних умовах [338].

Брак відмінностей у порівняльній фармакокінетиці ОКАГЕРМ-4, в нормі та при ГЗП, на етапі розподілу в серці обумовлено тим, що не відбувається змін у вінцевому кровообігу в стані гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією, що пояснюється сукупністю низки чинників. Як нам видається передусім це залежність коронарного кровотоку від системного, який в силу захисно-компенсаторних реакцій серцево-судинної системи у відповідь на гіпоксію, залишається на нормальному рівні аж до розвитку термінальної стадії гіпоксії. Також важливу роль має включення механізмів ауторегуляції коронарного кровообігу у відповідь на гіпоксію міокарду, завдяки чому зберігається достатній вінцевий кровоток.

Результати з визначення низки фармакокінетичних параметрів, які характеризують особливості поведінки ОКАГЕРМ-4 у легенях в обох порівнюваних групах, які були розраховані на підставі фармакокінетичних кривих, що наведені на рис. 6.10 представлені в таблиці 6.5.

3.5

3

2.5

2

1.5

1

0.5

0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма ГЗП

Концентрація, мкг/мл

Рисунок 6.10. Фармакокінетика ОКАГЕРМ-4 в лінійних координатах в легенях в нормі та в умовах ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам в дозі 96,8 мг/кг.

Таблиця 6.5 Фармакокінетичні параметри (M±m) , що характеризують процес розподілу ОКАГЕРМ-4 в легені в нормі та за умов ГЗП при внутрішньоочеревинному

введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначення, розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | ГЗП |
| Час досягнення максимальної концентрації | tmax, год | 1,62±0,31 | 2,21±0,51 | >0,05 |
| Максимальна концентрація | мкг/мл | 3,22±0,30 | 2,74±0,10 | >0,05 |
| Константа швидкості прямого масопереносу | Кij, год-1 | 0,60±0,16 | 0,45±0,10 | >0,05 |
| Константа швидкості зворотного масопереносу | Кji, год-1 | 0,27±0,07 | 0,31±0,07 | >0,05 |
| Площа під фармакокінетичною  кривою | AUC,  год·мкг/мл | 44,48±1,26 | 46,51±2,76 | >0,05 |
| Середній час утримання | MRT,  год | 10,86±0,22 | 11,62±0,23 | <0,05 |

Примітки:

1. ⁕ P-у порівнянні зі здоровими тваринами (норма);
2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро Уілка параметри tmax та MRT не підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння різних станів для цих параметрів був використаний непараметричний критерій Манна-Уітні, для порівняння інших фармакокінетичних параметрів використано параметричний t-критерій Стьюдента. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

За результатами експерименту, в порівнюваних групах, не виявлено статистично значущої різниці (P>0,05) в більшості величин фармакокінетичних параметрів, що вивчались, на етапі розподілу ОКАГЕРМ-4 в легенях, зокрема таких як: максимальна концентрація, час

досягнення максимальної концентрації, константа швидкості прямого масопереносу, константа швидкості зворотного масопереносу і площа під фармакокінетичною кривою.

Поясненням відсутності відмінностей у порівняльній фармакокінетиці ОКАГЕРМ-4 в умовах експерименту, що вивчається, на етапі розподілу в легеневу тканину, з нашої точки зору, можуть бути особливості фізіології кровообігу в легенях і включенням екстрених механізмів кардіореспіраторної компенсації при розвитку гострої гіпоксії. Легені, як відомо, мають високий рівень кровотоку, а отже кількість крові, яка проходить за хвилину через легені, приблизно однакова з часом проходження крові в системі великого кола.

У порядку обговорення вважаємо за потрібне зауважити, що при розвитку гіпоксії тяжкого ступеню у якості екстреної захисно- компенсаторної реакції, виникає централізація кровообігу. Це реалізується тим, що значна частина крові спрямовується до життєво важливих органів: розширюються судини головного мозку, легенів і коронари, але водночас звужуються судини шкіри, м’язів і органів черевної порожнини. На тлі централізації кровообігу відбувається збільшення об’єму крові, яка циркулює, завдяки виходу в кровоток еритроцитів, котрі депонуються в селезінці, печінці та інших органах черевної порожнини, що призводить до поліпшення легеневого кровообігу. Такого роду роздуми багато в чому співпадають з відомостями, що є в літературних джерелах [339].

Збереження лінійної та об’ємної швидкостей легеневого кровотоку в умовах вивчаємої форми гіпоксії на рівні нормальних показників легеневої гемодинаміки, у поєднанні з ліпофільними властивостями ОКАГЕРМ-4, що забезпечує високу тканинну проникність потенційного антигіпоксанта, пояснює відсутність впливу на його фармакокінетику саме при гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією на етапі розподілу в легені.

Інша картина спостерігається при порівняльному аналізі такого фармакокінетичного параметра, як середній час утримання (MRT)

ОКАГЕРМ-4 в легенях. MRT (Mean Residence Time), це показник, що характеризує середню тривалість перебування препарату в організмі [340]. Як видно з приведених даних у таблиці 6.5, величина цього показника за умов ГЗП вірогідно (Р<0,05) вище (на 7,75 %) у порівнянні з нормою. На наведеній діаграмі розмаху (рис.6.11), показані наявні відмінності фармакокінетичного параметра MRT в легенях в обох досліджуваних групах. Збільшення величини показника MRT у тварин, що перебували в умовах ГЗП, на нашу думку, обумовлений ушкодженням при гіпоксії альвеолярно-капілярного бар’єра. Це проявляється патоморфологічними змінами: набряканням і набряком альвеолярно-капілярної мембрани, утворюванням у ній міжклітинних щілин, розвитком інтерстиціального набряку. Можливо в інтерстиціальному просторі порушення міжсекторного гідробалансу відбувається секвестрація частини ОКАГЕРМ-4, що обумовлює його затримку в легеневій тканині, що й проявляється зростанням показника MRT у групі «гіпоксичних» тварин. Доказом такого положення справ можуть

слугувати опубліковані дані [341].

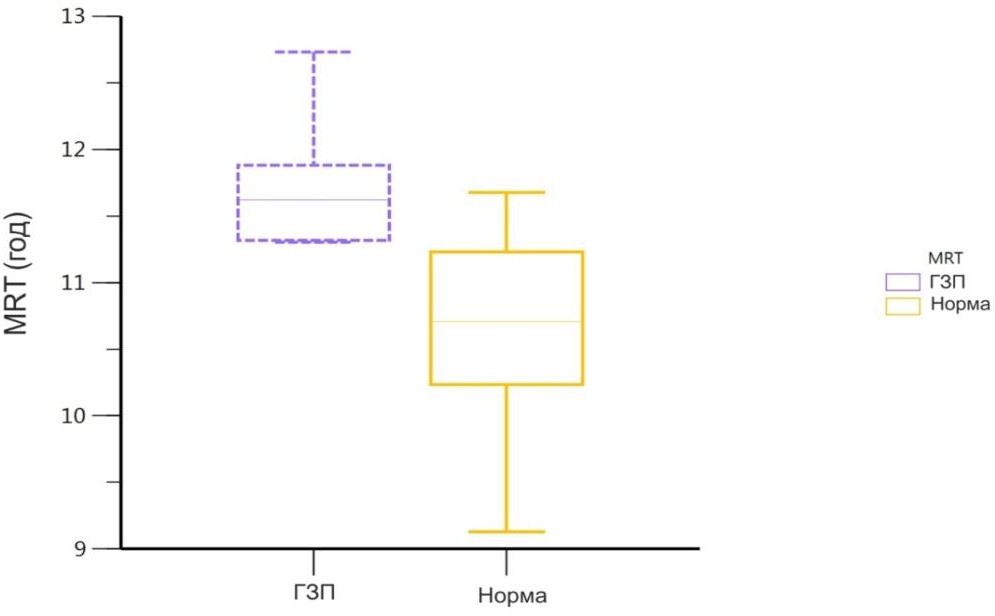


Рисунок 6.11. Діаграма розмаху параметра MRT ОКАГЕРМ-4 (легені), за умов експерименту, що вивчається.

Особливий інтерес представляють результати експерименту по визначенню фармакокінетичних параметрів, які характеризують особливості поведінки ОКАГЕРМ-4 в печінці в обох групах порівняння. Отримані відомості представлені в таблиці 6.6, які були розраховані на підставі фармакокінетичних кривих приведених на рис. 6.12.

Таблиця 6.6 Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес розподілу

ОКАГЕРМ -4 у печінку в нормі та за умов ГЗП при внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96.8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначення, розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | ГЗП |
| Час досягнення максимальної  концентрації | tmax, год | 9,90±0,51 | 7,62±0,60 | <0,05 |
| Максимальна концентрація | Сmax, мкг/мл | 3,67±0,16 | 1,64±0,98 | <0,05 |
| Константа швидкості  прямого масопереносу | Кij, год-1 | 0,01±0,05 | 0,02±0,01 | >0,05 |
| Константа швидкості зворотного масопереносу | Кji, год-1 | 0,21±0,16 | 0,02±0,01 | >0,05 |
| Площа під  фармакокінетичною кривою | AUC,  год·мкг/мл | 71,68±3,56 | 32,53±7,40 | <0,05 |
| Середній час утримання | MRT,  год | 13,24±0,17 | 13,20±0,16 | >0,05 |

Примітки:

1. ⁕ P – у порівнянні із здоровими тваринами (норма).
2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка параметр tmax підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння був використаний параметричний t-критерій Стьюдента, для порівняння інших фармакокінетичних параметрів використано непараметричний критерій Манна-Уітні. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

Концентрація, мкг/мл

Рисунок 6.12. Фармакокінетика ОКАГЕРМ-4 в лінійних координатах в печінці в нормі та в умовах ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг.

4

3.5

3

2.5

2

1.5

1

0.5

0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма

ГЗП

В ході експерименту встановлено, що у щурів, які перенесли ГЗП відзначається вірогідне (Р<0,05) зменшення величин таких фармакокінетичних показників етапу розподілу ОКАГЕРМ-4 в печінку як: час досягнення максимальної концентрації ( tmax), максимальна концентрація (Cmax) і площі під фармакокінетичною кривою (AUC).. Час досягнення максимальної концентрації ОКАГЕРМ-4 в печінці щурів з гіпоксичний синдромом зменшується на 23,03%, а максимальна концентрація – на 55,32%, порівнюючи з нормою.

На наведених діаграмах розмаху (рис: 6.13, 6.14 та 6.15), показані наявні відмінності фармакокінетичних параметрів у обох досліджуваних групах

Залежність розподілу препарату в органах від стану регіонарного кровообігу є аксіомою. Тому отриманий фармакокінетичний профіль можна пояснити значним зниженням при важкій гіпоксії спланхнічного кровотоку,

який визначає транспорт кисню, нутрієнтів і ксенобіотиків в органи черевної порожнини, у тому числі й в печінку, що підтверджується даними літератури [342]. Зменшення кровотоку в органах черевної порожнини при гіпоксичному синдромі є проявом такої системної судинної захисно- компенсаторної реакції як централізація кровообігу, патофізіологічний механізм якої ми детально описували при обговоренні процесу абсорбції.

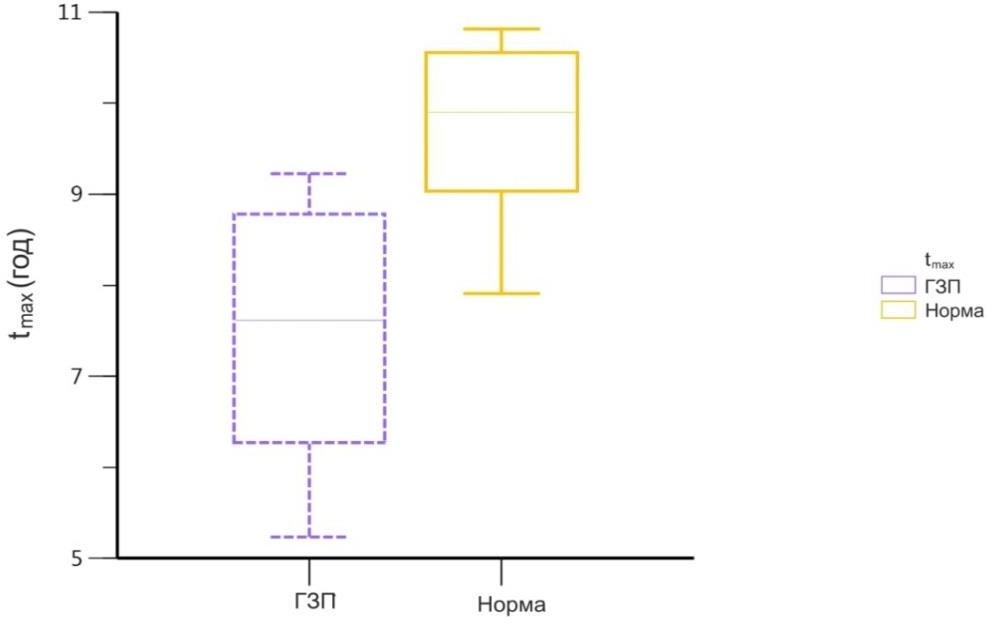


Рисунок 6.13. Діаграма розмаху параметра tmax ОКАГЕРМ-4 (печінка), за умов експерименту, що вивчається.

Так само на стан показників Сmax та tmax впливає той факт, що печінка є кров’яним депо, а, отже, при гіпоксії відбувається перерозподіл внутрішньопечінкового об’єму крові в системний кровоток у рамках гемодинамічної типової компенсаторної реакції. Внаслідок цього потенційний антигіпоксант, що знаходиться у внутрішньопечінковому судинному об’ємі крові повертається назад у системний кровоток, так і не розподілившись у печінкову тканину.

Зниження величини такого показника як площа під фармакокінетичною кривою на 54,62% (P<0,05) пояснюється тим, що АUC кількісно корелює з параметром Сmax і характеризує сумарну концентрацію ОКАГЕРМ-4 в печінці за весь період спостереження.

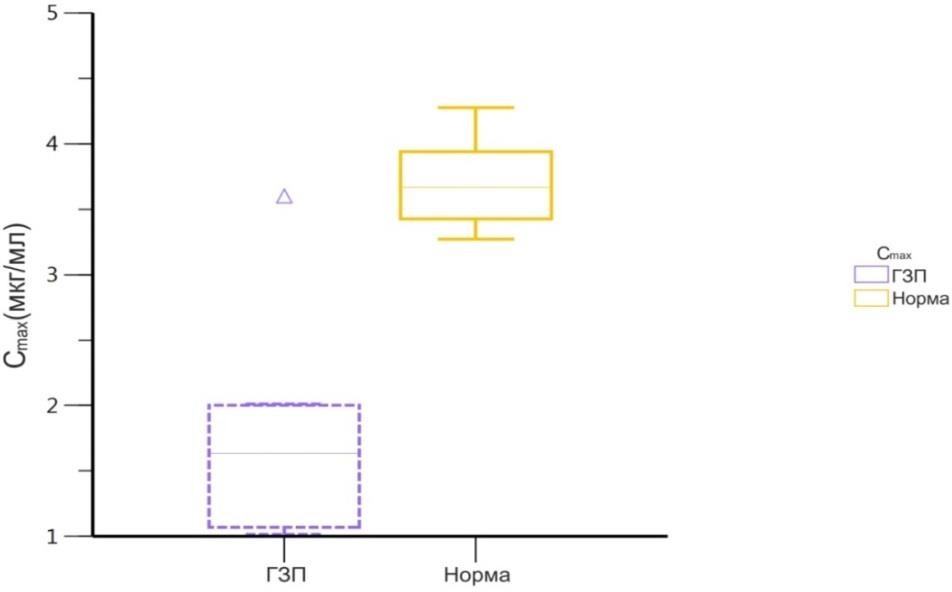


Рисунок 6.14. Діаграма розмаху параметра Сmax ОКАГЕРМ-4 (печінка), за умов експерименту, що вивчається.

При порівняльному аналізі показників, котрі характеризують швидкості прямого й зворотного масопереносів видно, що відсутня вірогідна різниця між нормою й ГЗП. Параметри, які вказують на середній час утримання ОКАГЕРМ-4 в печінці, практично однакові в обох групах, що порівнюються (13,24 год в нормі та 13,20 год при ГЗП).

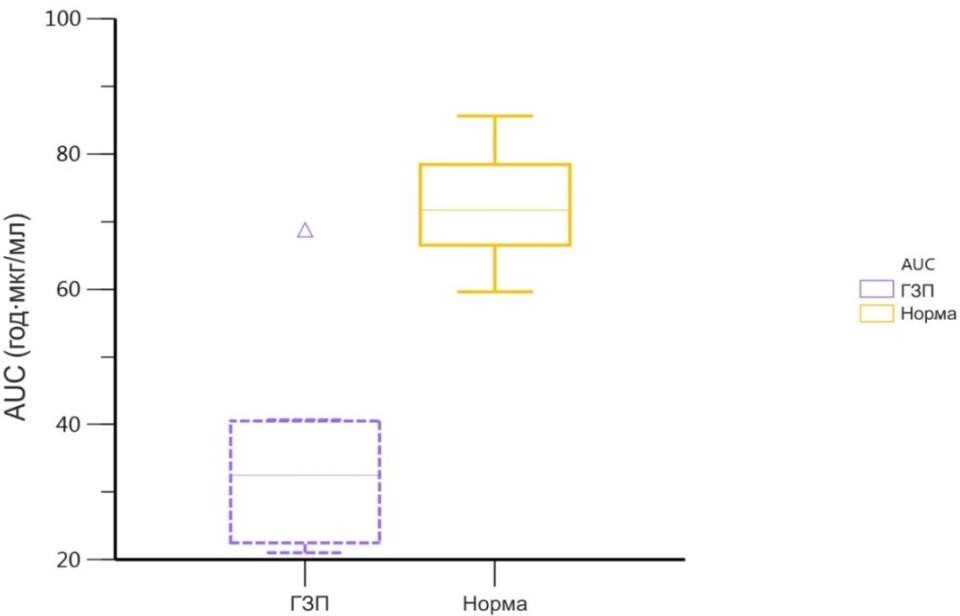


Рисунок 6.15. Діаграма розмаху параметра AUC ОКАГЕРМ-4 (печінка), за умов експерименту, що вивчається.

На завершення порівняльного аналізу фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 на етапі його розподілу до органів (див. табл. 6.7) представлені результати низки параметрів, які характеризують особливості поведінки ОКАГЕРМ-4 в нирках у обох порівнюваних групах, що були розраховані на підставі фармакокінетичних кривих (див. рис. 6.16)

Величини майже усіх фармакокінетичних параметрів (tmax, Cmax, Кji, AUC, MRT) розподілу ОКАГЕРМ-4 у нирках не мають вірогідно значущої різниці (P>0,05) в обох групах щурів, що порівнюються. Це також видно на рис. 6.16, де фармакокінетичні криві в нормі та при ГЗП майже схожі між собою.

Відсутність різниці в вказаних показниках фармакокінетики пояснюється фізіологією кровотоку в нирках, від якого залежить розподіл препарату, що вивчається. Кровопостачання в нирках відіграє особливу роль, оскільки не лише забезпечує клітинний метаболізм, але й бере безпосередню

Таблиця 6.7 Фармакокінетичні параметри (M±m) , що характеризують процес розподілу ОКАГЕРМ-4 у нирки в нормі та за умов ГЗП при

внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96.8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначення,  розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | ГЗП |
| Час досягнення  максимальної концентрації | tmax, год | 9,78±0,57 | 11,53±1,08 | >0,05 |
| Максимальна  концентрація | Сmax, мкг/мл | 8,95±0,39 | 8,53±0,42 | >0,05 |
| Константа швидкості  прямого масопереносу | Кij, год-1 | 0,08±0,01 | 0,02±0,01 | <0,05 |
| Константа швидкості  зворотного масопереносу | Кji, год-1 | 0,06±0,01 | 0,06±0,02 | >0,05 |
| Площа під фармакокінетичною  кривою | AUC,  год·мкг/мл | 178,08±7,78 | 181,63±6,68 | >0,05 |
| Середній час утримання | MRT,  год | 13,34±0,14 | 13,48±0,10 | >0,05 |

Примітки:

1. ⁕ P – у порівнянні зі здоровими тваринами (норма).
2. Оскільки згідно з критерієм перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка параметр Кij не підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння був використаний непараметричний критерій Манна-Уітні, для порівняння інших фармакокінетичних параметрів використано параметричний t-критерій Стьюдента. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

Концентрація, мкг/мл

Рисунок 6.16. Фармакокінетика ОКАГЕРМ в лінійних координатах в нирках в нормі та в умовах ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг.

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма

ГЗП

участь у сечоутворенні. Згідно з даними літератури [343, 344] кровопостачання нирок у 20 разів перевищує кровопостачання інших органів. При цьому на одну нирку доводиться 1/5-1/4 об’єму усієї крові, що викидається лівим шлуночком серця, крім того важливою особливістю ниркового кровотоку є високий рівень саморегуляції, тобто кровоток залишається постійним при зміні артеріального тиску більш ніж у два рази.

З огляду на вищевикладене, вважаємо за потрібне наголосити, що при синдромі гіпоксії, навіть при розвитку гемодинамічних порушень, кровоток у нирках зберігається на рівні норми, що пояснює відсутність впливу ГЗП на розподілі ОКАГЕРМ-4.

Звертають на себе увагу високі значення Сmaх і АUC у нирках (див. табл. 6.7) як в нормі, так і при гіпоксії, у порівнянні з іншими органами. На нашу думку, цей факт обумовлений високою інтенсивністю ниркового

кровотоку як в нормі, так і при модельованій патології, а також можливою нефротропністью ОКАГЕРМ-4, що вимагає подальшого вивчення.

Виключення складає тільки такий показник як константа швидкості прямого масопереносу, величина якого у тварин, що принесли ГЗП, вірогідно (P<0,05) нижче на 75%. Наведена діаграма розмаху (рис.6.17) дозволяє



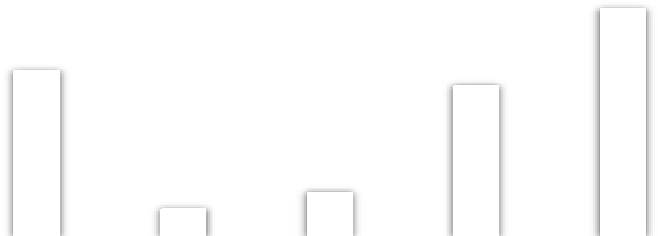
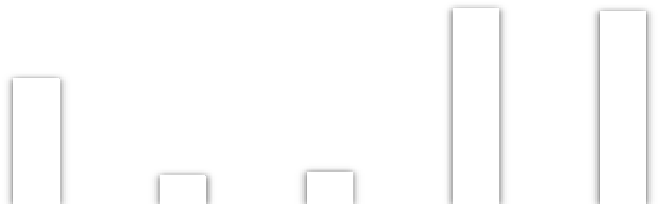
Рисунок 6.17. Діаграма розмаху параметра Кij ОКАГЕРМ-4 (нирки), за умов експерименту, що вивчається.

візуально спостерігати наявні відмінності фармакокінетичного параметра Кij в обох досліджуваних групах. Ми припускаємо, що це пов’язано з гіпоксичним ушкодженням нефрону, яке спричиняє розвиток інтерстиціального набряку, який призводить до порушення трансмембранного транспорту ОКАГЕРМ-4 й віддзеркалюється в значному зниженні величини показника Кij.

Завершуючи порівняльний аналіз результатів, отриманих у фармакокінетичному експерименті з вивчення особливостей розподілу

ОКАГЕРМ-4 по органах тварин, підданих дії ГЗП, у порівнянні з нормою, ми вважали за доцільне привести узагальнюючу таблицю, яка допоможе наочніше представити картину розподілу ОКАГЕРМ-4 в порівняльному аспекті (див. табл. 6.8). Дані представлені в цій таблиці слугували основою для створення рядів з органів тварин, обох груп порівняння, по кожному фармакокінетичному параметру, що досліджувались.

По величинах параметра tmax ОКАГЕРМ-4 побудовані наступні ряди: в нормі [печінка> нирки> головний мозок> легені> серце]; ГЗП [нирки> головний мозок> печінка> легені> серце] (див.рис.6.18).



**Час досягнення максимальної концентрації**

год

14.00

**(tmax, год)**

12.00

10.00

**\***

**\***

8.00

Норма

6.00

ГЗП

4.00

2.00

0.00

Головний

мозок

Серце

Легені

Печінка

Нирки

Рисунок 6.18. Час досягнення максимальної концентрації ОКАГЕРМ-4 в органах щурів при внутрішньоочеревинному введенні в дозі 96,8 мг/кг (n=6) у нормі та при ГЗП.

Примітка: **\*** р < 0,05.

Згідно з величинами Cmax ОКАГЕРМ-4 ряди виглядають таким чином: в нормі [нирки> серце> печінка>легені> головний мозок]; ГЗП [нирки> серце> легені> головний мозок> печінка] (див. рис. 6.19).

141

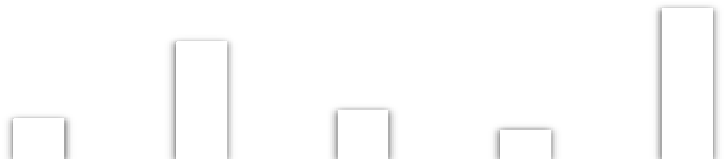
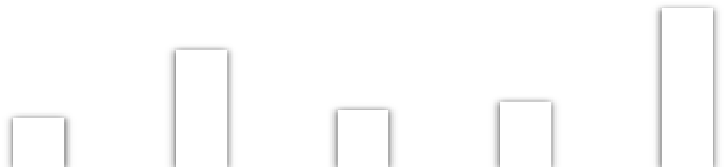
Таблиця 6.8

Фармакокінетична характеристика розподілу ОКАГЕРМ-4 по органам щурів

за умов внутрішньоочеревинного введення щурам у дозі 96,8 мг/кг у нормі та при ГЗП (n=6)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Орган | Фармакокінетичний параметр | | | | | | | | | | | |
| Час досягнення максимальної концентрації (tmax, год) | | Максимальна концентрація (Сmax, мкг/мл) | | Константа швидкості прямого масопереносу (K ij, ч-1) | | Константа швидкості зворотного масопереносу (K ji, ч-1) | | Площа під фармако- кінетичною кривою (AUC,  мг**.**год/мл) | | Середній час утримання (MRT, год) | |
| Норма | ГЗП | Норма | ГЗП | Норма | ГЗП | Норма | ГЗП | Норма | ГЗП | Норма | ГЗП |
| Головний  мозок | 6,34  ±2,02 | 8,38  ±0,38\* | 2,76  ±0,17 | 2,26  ±0,15\* | 0,04  ±0,02 | 0,04  ±0,02 | 0,06  ±0,03 | 0,03  ±0,01 | 57,85  ±1,87 | 46,19  ±2,25\* | 12,90  ±0,09 | 13,07  ±0,17 |
| Серце | 1,42  ±0,06 | 1,36  ±0,09 | 6,60  ±0,25 | 6,63  ±0,13 | 0,67  ±0,05 | 0,72  ±0,04 | 0,34  ±0,04 | 0,34  ±0,04 | 108,44  ±3,29 | 104,17  ±4,44 | 11,73  ±0,16 | 11,62  ±0,17 |
| Легені | 1,62  ±0,31 | 2,21  ±0,51 | 3,22  ±0,30 | 2,74  ±0,10 | 0,60  ±0,16 | 0,45  ±0,10 | 0,27  ±0,07 | 0,31  ±0,07 | 44,48  ±1,26 | 46,51  ±2,76 | 10,86  ±0,22 | 11,62  ±0,23\* |
| Печінка | 9,90  ±0,51 | 7,62  ±0,60\* | 3,67  ±0,16 | 1,64  ±0,40\* | 0,10  ±0,05 | 0,02  ±0,01 | 0,21  ±0,16 | 0,02  ±0,01 | 71,68  ±3,56 | 32,53  ±7,40\* | 13,24  ±0,17 | 13,20  ±0,16 |
| Нирки | 9,78  ±0,57 | 11,53  ±1,08 | 8,95  ±0,39 | 8,53  ±0,42 | 0,08  ±0,01 | 0,02  ±0,01\* | 0,06  ±0,01 | 0,06  ±0,02 | 178,08  ±7,78 | 181,63  ±6,68 | 13,34  ±0,14 | 13,48  ±0,10 |

Примітка: **\*** – P<0,05 у порівнянні з нормою.



мкг/мл

10.00

**Максимальна концентрація**

**(Сmax, мкг/мл)**

8.00

6.00

4.00

**\***

**\***

2.00

0.00

Головний

мозок

Серце

Легені

Печінка

Нирки

Норма ГЗП

Рисунок 6.19. Максимальна концентрація ОКАГЕРМ-4 в органах щурів при внутрішньоочеревинному введенні в дозі 96,8 мг/кг в нормі та при ГЗП (n=6).

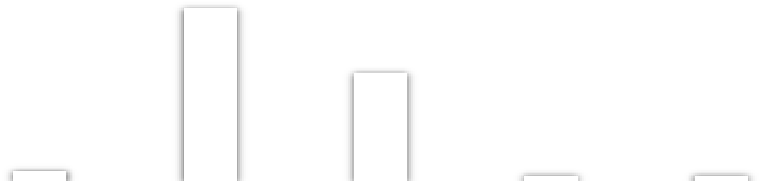
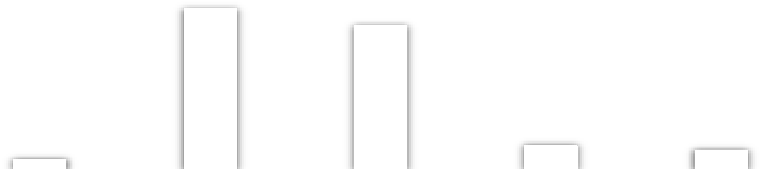
Примітка: **\*** р < 0,05.

По величинах показника Кij, вишикувалася наступна послідовність: в нормі [серце> легені> печінка> нирки> головний мозок]; ГЗП [серце> легені> головний мозок> печінка=нирки] (див. рис. 6.20)

За величинами показника Кji, розподіл представлений таким чином: в нормі [серце> легені> печінка> нирки = головний мозок]; ГЗП [серце> легені> нирки> головний мозок> печінка] (див. рис. 6.21).

За даними показника AUC ОКАГЕРМ-4 органи, що вивчаються можна розташувати таким чином – в нормі: [нирки> серце> печінка> головний мозок> легені]; ГЗП [нирки> серце> легені> головний мозок > печінка] (див. рис. 6.22).

І в завершенні, за даними показників MRT складається така картина:норма [нирки> печінка> головний мозок > серце > легені]; ГЗП [нирки > печінка > головний мозок> серце=легені] (див. рис. 6.23).



год-1

0.80

**Константа швидкості прямого**

**масопереносу (K ij, год-1)**

0.60

0.40

0.20

**\***

0.00

Головний мозок

Серце

Легені

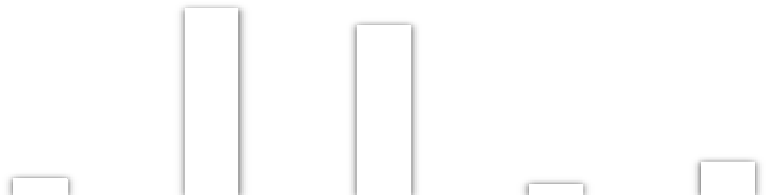
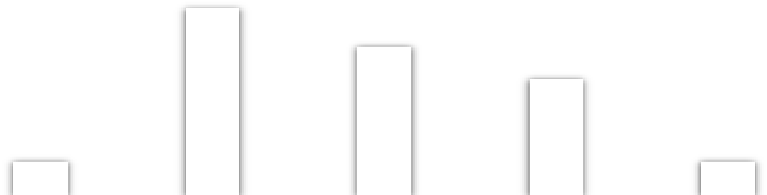
Печінка

Нирки

Норма ГЗП

Рисунок 6.20. Константа швидкості прямого масопереносу ОКАГЕРМ- 4 в органах щурів при внутрішньоочеревинному введенні в дозі 96,8 мг/кг у нормі та при ГЗП (n=6).

Примітка: **\*** р < 0,05.



год-1

0.40

0.35

0.30

0.25

0.20

0.15

0.10

0.05

0.00

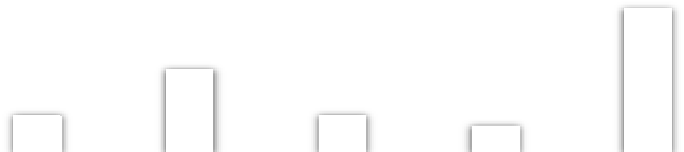
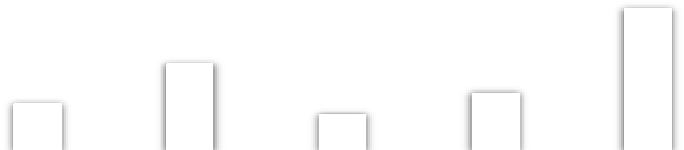
**Константа швидкості зворотного**

**масопереносу (K ji, год-1)**

Головний мозок Серце Легені Печінка Нирки

Норма ГЗП

Рисунок 6.21. Константа швидкості зворотного масопереносу ОКАГЕРМ-4 в органах щурів при внутрішньоочеревинному введенні в дозі 96,8 мг/кг у нормі та при ГЗП (n=6).



мг·год/мл

**Площа під ФК кривою**

**(AUC, мг·год/мл)**

200.00

150.00

100.00

**\***

\*

50.00

0.00

Головний

мозок

Серце

Легені

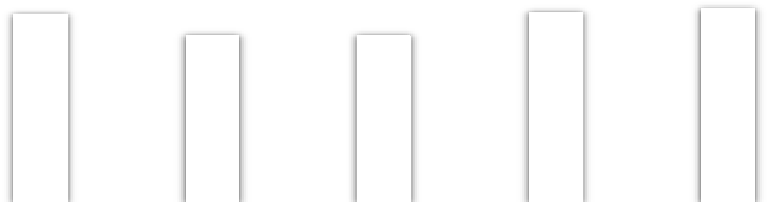
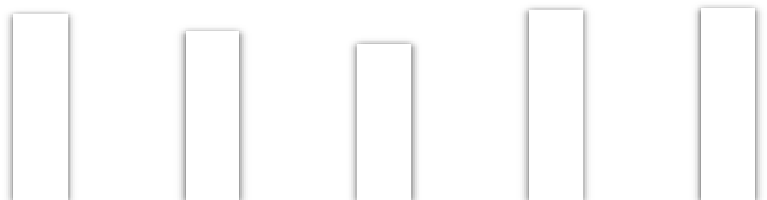
Печінка

Нирки

Норма ГЗП

Рисунок 6.22. Площа під фармакокінетичною кривою ОКАГЕРМ-4 в органах щурів при внутрішньоочеревинному введенні в дозі 96,8 мг/кг у нормі та при ГЗП (n=6).

Примітка: **\*** р < 0,05.



год

16.00

14.00

12.00

10.00

8.00

6.00

4.00

2.00

0.00

**Середній час утримання (MRT, год)**

**\***

Головний мозок Серце Легені Печінка Нирки

Норма ГЗП

Рисунок 6.23. Середній час утримання ОКАГЕРМ-4 в органах щурів при внутрішньоочеревинному введенні в дозі 96,8 мг/кг у нормі та при ГЗП (n=6).

Примітка: **\*** р < 0,05.

Підсумовуючи результати комплексних порівняльних фармакокінетичних досліджень, можна дійти проміжного висновку, що фармакокінетичний профіль розподілу ОКАГЕРМ-4 в органи, під впливом гострої гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією, модифікується в порівнянні з нормою. Разом з тим, виявлені зміни неоднакові в різних органах.

З огляду на отримані в експерименті данні, варто наголосити на тому, що значна частка потенційного антигіпоксанта розподіляється в найбільш чутливі до гіпоксії життєво важливі органи: головний мозок, серце, легені, нирки*.* Це дозволяє стверджувати, що антигіпоксант, який вивчається, може у максимальному об’ємі відповідати сучасним вимогам, що пред’являються до антигіпоксантів, оскільки ОКАГЕРМ-4 здатний, завдяки його хімічний будові, здійснювати комплексну органопротекцію, буде запобігати розвитку синдрому поліорганної недостатності, що розвивається при гіпоксичному ураженні, на що вказують результати раніше проведених досліджень [345].

* 1. Фармакокінетична характеристика процесів, що визначають етап елімінації ОКАГЕРМ-4

Фінальним етапом фармакокінетики є елімінація, яка реалізується завдяки видалення лікарських засобів та їх метаболітів з організму в результаті біотрансформації та екскреції. Біотрансформація відбувається в основному в печінці (95%), кишківнику, нирках, легенях, шкірі (5%), а екскреція здійснюється, головним чином, за допомогою печінки та нирок, а також легенів [346, 347].

З огляду на те, що нирки є основним органом, що виводить з організму ксенобіотики, у т. ч. лікарські засоби, й основними механізмами екскреції в нирках є клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція та канальцева секреція, а в клубочках нирок фільтрується здебільшого вода та низькомолекулярні ксенобіотики з молекулярною масою нижче 50000, то є всі підстави вважати, що основним шляхом екскреції ОКАГЕРМ-4 є нирки,

оскільки молекулярна маса більшості лікарських засобів (у тому числі ОКАГЕРМ-4) не перевищує 10000 Da. Канальцева реабсорбція відбувається в дистальних ділянках ниркових канальців за принципом пасивної дифузії, тому реабсорбуються тільки недисоційовані ліпотропні молекули слабких кислот і основ, які входять до складу досліджуваної координаційної сполуки германію.

Досліджуючи майбутній антигіпоксант, вважаємо за доцільне зауважити, що канальцева секреція являє собою активний енергозалежний процес перенесення речовин проти градієнта концентрації, який здійснюється спеціальними трансмембранними транспортними системами в проксимальному відділі ниркових канальців. Лікарські засоби, що екскретуються таким шляхом, являють собою слабкі органічні кислоти та слабкі органічні основи [348, 349].

Важливо зазначити, що лікарські засоби елімінуються тільки з центральної камери, а ті ксенобіотики, що знаходяться в периферичній камері, попередньо транспортуються в центральну камеру, а потім піддаються елімінації.

Отже, вивчення процесів елімінації ОКАГЕРМ-4 з організму тварин у нормі та на моделі ГЗП вважаємо важливим фрагментом порівняльних фармакокінетичних досліджень, особливо з практичної точки зору.

У більшості випадків елімінація лікарських засобів з плазми крові відбувається згідно з експоненційною кінетикою першого порядку – виводиться постійна частина від концентрації за одиницю часу [350].

Отримані результати дослідження елімінаційних процесів наведені на рис 6.2. Експериментально доведено експоненціальний характер фармакокінетичної кривої ОКАГЕРМ-4 у лінійних координатах, яка характеризує процес елімінації цього потенційного антигіпоксанта в нормі та за умов ГЗП. Іншими словами, чим більше концентрація ОКАГЕРМ-4 в крові, тим інтенсивніше відбувається зникнення потенційного антигіпоксанта з організму шляхом біотрансформації та екскреції.

В порядку обговорення цього експериментально встановленого факту, можна припустити можливу необхідність корекції режиму дозування ОКАГЕРМ-4 на подальшому етапі його вивчення для забезпечення стаціонарної концентрації в крові, не тільки в період гострого гіпоксичного ураження, але й в ранньому постгіпоксичному періоді, протягом якого розвивається «гіпоксичний каскад» патофізіологічних процесів, темпи розвитку та тривалість якого прямо пропорційні ступеню тяжкості гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією, що моделюються.

На рис. 6.24 у напівлогарифмічних координатах представлені фармакокінетичні криві ОКАГЕРМ-4 в вигляді прямої лінії, що зображає лінійну залежність процесу елімінації досліджуваної сполуки в нормі та при ГЗП. Саме на підставі напівлогарифмічних кривих безпосередньо було

8

Фаза елімінації

4

2

1

0.5

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Час, год

Норма ГЗП

Концентрація, мкг/мл

Рисунок 6.24. Фармакокінетика ОКАГЕРМ-4 в напівлогарифмічних координатах у крові в нормі та в умовах ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг.

виконано розрахунок низки кількісних фармакокінетичних параметрів, які характеризують інтенсивність процесу елімінації ОКАГЕРМ-4 з організму щурів без патології та з формою гіпоксії, що моделюється. Розраховані нами фармакокінетичні параметри, які характеризують інтенсивність процесу елімінації в обох порівнюваних групах представлені в таблиці. 6.9.

Таблиця 6.9 Фармакокінетичні параметри (M ± m), що характеризують процес елімінації

ОКАГЕРМ-4 з центральної камери в нормі та в умовах ГЗП при його внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозі 96,8 мг/кг (n=6)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Позначка,  розмірність | Група тварин | | Р⁕ |
| Норма | Гіпоксія |
| Константа швидкості  елімінації | К10, год-1 | 0,26±0,05 | 0,23±0,03 | >0,05 |
| Період  напіввиведення | t1/2β, год | 11,33±4,90 | 11,83±3,16 | >0,05 |
| Загальний кліренс | Clt,  мл/год/кг | 1,37±0,28 | 1,42±0,18 | >0,05 |
| Середній час  утримання | MRT, год | 7,30±0,89 | 7,36±0,55 | >0,05 |

Примітки:

* + 1. ⁕P – у порівнянні із здоровими тваринами (норма);
    2. Оскільки згідно критерію перевірки нормальності розподілу Шапіро-Уілка всі наведені параметри підпорядковуються нормальному закону розподілу, для порівняння був використаний t-критерій Стьюдента. Аналіз даних виконано в програмі StatSoft Statistica 10.

Аналізуючи в порівняльному аспекті розраховані фармакокінетичні параметри елімінації ОКАГЕМ-4 із центральної камери в нормі та при ГЗП (табл. 6.9), слід зазначити, що швидкість елімінації досить низка, і це підтверджується величинами такого показника як константа швидкості

елімінації, що в нормі склала 0,26 год-1 і при ГЗП 0,23 год-1, це говорить про практично однакову інтенсивність виведення досліджуваної сполуки в нормі та при патології. Значення показника періоду напіввиведення в групі інтактних тварин і таких які зазнали гіпоксії виявилися дуже близькі й склали 11,33 та 11,83 год, відповідно. Не виявлено суттєвих змін кліренсу в обох групах тварин, значення якого склали – 1,37 мл/год/кг (норма) й 1,42 мл/год/кг (ГЗП). Також подібні значення середнього часу утримування (7,30 і 7,36 год).

Слід зауважити, що за всіма параметрами фармакокінетики, котрі характеризують процес елімінації ОКАГЕРМ-4 із центральної камери (t1/2β, К10, Clt, MRT) зареєстровано відсутність вірогідної різниці (P>0,05) між групами «нормальних» тварин та тих, що піддавалися дії гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією, що прогресує.

Для пояснення вище описаних результатів експерименту необхідно розглянути функціональний стан органів, що беруть участь в елімінаційно- екскреторних процесах, тобто печінки та нирок на момент початку і протягом елімінації ОКАГЕРМ-4 в умовах модельованої патології гіпоксичного генезу.

Точний час початку фази елімінації визначити неможливо, оскільки абсорбція та елімінація якийсь період відбуваються одночасно, разом з тим, аналіз фармакокінетичних кривих ОКАГЕРМ-4 в напівлогарифмічних координатах (рис. 6.24) свідчить, що в точці 3 години відбувається момент

«заломлення» кривих і вони набувають максимально лінійний характер, де, на нашу думку, власне й відбувається початок фази елімінації. Слід зазначити, що на підставі даних порівняльного аналізу фармакокінетичних кривих, процес елімінації ОКАРЕРМ-4 збігається з раннім постгіпоксичним періодом у тварин, які зазнали ГЗП.

У порядку обговорювання доцільно наголосити, що показники процесу елімінації, також як і розподілу, багато в чому залежать від стану системи макро- та мікроциркуляції. У щурів, які зазнали впливу гіпоксії вже в

ранньому постгіпоксичному періоді відбувається вельми швидка стабілізація функцій органів і систем, стабілізація кровообігу та мікроциркуляції, що може позитивно відбиватися на елімінаційно-екскреторних процесах у щурів за умов експерименту, що вивчається.

З огляду на результати чисельних робіт, виконаних у лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету, з вивчення координаційних германійорганічних сполук у терапії гострих кисневодефіцитних станів (гіпоксична гіпоксія, синдром тривалого роздавлювання, церебральна ішемія, ЧМТ та ін.) із застосуванням методу ЕПР- спектрометрії [19, 71, 351-353], можна припустити, що ОКАГЕРМ-4, який має здатність індукувати активність цитохрому Р-450, що забезпечує протекцію процесів біотрансформації в умовах ГЗП.

Також, грунтуючись на результатах вивчення розподілу потенційного антигіпоксанта в нирки, а саме на тропність до ниркової тканини, як гіпотезу ми припускаємо, що ОКАГЕРМ-4 надає нефропротекторний ефект в умовах модельованої гіпоксії й підсилює діурез.

Отже, узагальнення отриманих результатів цієї частини порівняльних фармакокінетичних досліджень дозволяє зазначити, що незалежно від наявності в організмі гіпоксичних змін, процес елімінації ОКАГЕРМ-4 із центральної камери відбувається приблизно однаково.

Таким чином, у порядку заключення, щодо даних отриманих в порівняльному фармакокінетичному експерименті з вивчення всіх станів проходження майбутнього антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в організмі щурів в нормі та після перенесеної ГЗП, вважаємо за потрібне наголосити, що кінетику цієї координаційної сполуки германію гіпоксія на тлі прогресуючої гіперкапнії здатна модифікувати, що доведено при порівнянні параметрів, що вивчались в обох групах тварин. Ці дані є експериментальним обґрунтуванням шляхів реалізації режиму дозування ОКАГЕРМ-4 на етапі надання екстреної допомоги постраждалим з гострим перебігом гіпоксичного синдрому.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Пошук лікарських засобів захисту організму від наслідків гострої нестачі кисню в організмі є й залишається актуальною проблемою фармакології. Найбільш небезпечною формою гострої екзогенної гіпоксії є гіпоксична гіпоксія в поєднанні з прогресуючою гіперкапнією, яка розвивається в замкнутому невентильованому просторі. Даний невідкладний стан виникає за умов різних екстремальних ситуацій, зокрема при порушенні роботи систем, що забезпечують подачу повітря або його регенерацію в герметичному об’єкті, нажаль нерідко має місце при аваріях та катастрофах різного масштабу в промисловості, особливо в глибоких вугільних шахтах, військових підрозділах тощо.

На сьогодні перспективними в плані пошуку та розробки нових ліків з великим антигіпоксичним потенціалом є різнометальні координаційні сполуки германію з різними біолігандами [354, 355].

Попри детального системного аналізу отриманих експериментальних даних та їх обговорення в порівняльному аспекті в процесі викладу в відповідних фрагментах роботи, ми вважаємо за необхідне в цьому розділі ще раз систематизувати, зіставити та узагальнити результати, що отримані в окремих серіях токсикометричних, скринінгових, фармакометричних досліджень з визначення дозового режиму та при вивченні фармакокінетики ОКАГЕРМ-4, як найбільш перспективної сполуки в плані безпечності, фармакотерапевтичної ефективності як антигіпоксанта в умовах гострих киснедефіцитних станів, зокрема й ГЗП.

Комплексні дослідження проведені на експериментальній моделі ГЗП, що відповідає всім сучасним вимогам та характеристикам, які мають місце в реальних умовах. Досліди виконані належним чином, згідно до загальноприйнятої чинної фармакологічної та токсикологічної практики.

Процес створення новітніх лікарських засобів потребує глибокого вивчення їх токсикологічної безпечності ще на доклінічному етапі дослідження, тому на початковому етапі експериментального дослідження 6 вперше синтезованих координаційних сполук германію на основі різних есенціальних мікроелементів та органічних кислот нами була проведена комплексна оцінка ступеню гострої токсичності потенційних лікарських засобів з антигіпоксичною активністю, що надалі мало гарантувати безпечність їх застосування в клінічній практиці.

За результатами токсикометричних дослідів з визначення низки показників гострої токсичності та небезпеки всі координаційні сполуки германію, що вивчались, при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні є малотоксичними та помірно токсичними для ссавців і для людини. При цьому варто зазначити, що дві сполуки відрізняються найбільшою величиною LD50, тобто найменшим ступенем токсичності. Це манган(ІІ) біс(цитрато)германат(IV) – ОКАГЕРМ-1 (LD50 582,53 мг/кг ) та манган(ІІ) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-4 (LD50 551,81мг/кг), але за кутом нахилу кривої в координатах «доза-пробіт» більшою безпечністю відрізняється саме ОКАГЕРМ-4, до складу якої входить залишок винної кислоти [356, 357].

Із залученням розрахункових методів, комплексного методичного підходу нами було визначено низку токсикометричних параметрів найменш токсичної сполуки, за даними попередньої порівняльної токсикометрії – ОКАГЕРМ-4, що дозволило максимально всебічно характеризувати потенційний антигіпоксант, з точки зору можливості виникнення та розвитку гострих смертельних отруєнь за умов передозування при застосуванні в реальному житті. За результатами токсикометричного експерименту встановлено, що сполука за шифром ОКАГЕРМ-4 відноситься до IV класу токсичності, а саме до «малотоксичних» речовин. Також практично відсутня потенційна та реальна загроза виникнення смертельного отруєння за умов його внутрішньоочеревинного введення щурам, що доводить нешкідливість і безпеку цього потенційного засобу фармакопрофілактики ГЗП [358].

Згідно результатів екстраполяції даних, отриманих у токсикометричному експерименті з використанням констант біологічної активності на людину, є всі підстави вважати, що ОКАГЕРМ-4 є малотоксичною та практично безпечною сполукою не тільки для теплокровних тварин, але й для людини [359].

Отримані дані порівняльної токсикометрії слугували експериментальним обґрунтуванням вибору доз у подальшому скринінговому дослідженні на моделі ГЗП. Як референтний препарат використовували відомий сучасний антигіпоксант армадін у дозі 100 мг/кг. Як критерії ефективності потенційних антигіпоксантів використовували загальноприйняті показники: тривалість життя в гермооб’ємі, а також оцінка в динаміці клінічних симптомів ГЗП у тварин у період виникнення та розвитку гіпоксичного синдрому.

При порівняльному аналізі, отриманих у скринінговому експерименті даних, встановлено, що за умов гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією, найбільша тривалість життя тварин реалізується при введенні ОКАГЕРМ-4. Результати дослідів однозначно вказують, що саме під дією цієї германійорганічної сполуки відбувається вірогідне (Р<0,05) збільшення тривалості життя щурів у замкнутому просторі в порівнянні з контрольною (на 51,9 %) і референтною групами (на 36,9 %), та відзначається сприятливий перебіг клінічної картини ГЗП. Антигіпоксичні властивості ОКАГЕРМ-4 також доведено величиною відносного показника збільшення часу життя щурів (П) як відносно контролю (на 52,9%), так і референтного засобу (11,7%). Важливо відзначити, що за величиною коефіцієнту протигіпоксичного захисту (КЗ), ОКАГЕРМ-4 володіє більш вираженою антигіпоксичною активністю (КЗ = 1,53), ніж референтний препарат армадін (КЗ = 1,12) [360-364].

Результати, що були отримані в серії скринінгових досліджень, слугували експериментальним мотивуванням доцільності подальшого поглибленого вивчення найбільш перспективної сполуки ОКАГЕРМ-4 як

високоефективного засобу фармакологічного захисту при ГЗП, тому наступний фрагмент дослідженням присвячений саме цьому потенційному антигіпоксанту

Проведення фармакометричних досліджень з визначення режиму дозування ОКАГЕРМ-4 при ГЗП, що моделюється, було логічним продовженням доклінічного вивчення потенційного антигіпоксанта. Розробка дозового режиму будь-якого потенційного лікарського засобу на доклінічному етапі є одним з ключових завдань, оскільки отримана інформація є підґрунтям для проведення подальших серій експерименту.

Для розробки оптимального дозового режиму ОКАГЕРМ-4 за умов ГЗП нами будо застосовано математичне моделювання, яке дозволяє виключити різноманітні похибки при виконанні саме такого роду досліджень. Отримані в експерименті дані інтерполювали в програмному середовищі на багаточлени Лагранжа, Ньютона з подальшим розрахунком максимуму досліджуваної функції, завдяки чому встановлено оптимальну дозу ОКАГЕРМ-4 при його інтраперитональному введенні – 96,8 мг/кг [365, 366].

З огляду на мету роботи, у фокусі аналізу та обговорювання є фармакокінетичний профіль сполуки-лідера ОКАГЕРМ-4 у порівняльному аспекті в нормі та за умов гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією, що прогресує. Проведення фармакокінетичних досліджень є важливим етапом доклінічних досліджень при розробці нових лікарських засобів [310], це пов’язано з необхідністю вивчення кінетичних параметрів на всіх етапах проходження препарату в організмі: від абсорбції з місця аплікації до екскреції.

Загальновідомо, що при вивченні потенційного лікарського засобу на доклінічному етапі, ключовим є визначення особливостей його фармакокінетичного профілю, зокрема початкової ланки проходження сполуки в організмі, а саме – абсорбції.

На підставі отриманих кривих в напівлогарифмічних координатах у програмному середовищі з використанням двокомпартментної фармакокінетичної моделі, нами було визначено низку фармакокінетичних показників, що характеризують процес абсорбції ОКАГЕРМ-4 за умов внутрішньоочеревинного введення в дозі 96,8 мг/кг: константа швидкості абсорбції (К01), період напівабсорбції (t1/2α), максимальна концентрація препарату в крові (Cmax), час досягнення максимальної концентрації в крові (tmax).

На підставі комплексного порівняльного аналізу фармакокінетичних параметрів, що характеризують процес абсорбції ОКАГЕРМ-4 в обох групах тварин можна дійти висновку, згідно з якого при дії ГЗП відбувається вірогідне (Р>0,05) зниження на 5,4% максимальної концентрації сполуки, що вивчається, у крові в групі тварин, що перенесли ГЗП. Така фармакокінетична модифікація етапу абсорбції в умовах форми гіпоксії, що моделюється, зумовлена розвитком такого захисно-компенсаторного механізму як централізації кровообігу, що приводить до значного зниження кровотоку в гепатоспланхнічному басейні. Це й віддзеркалюється на значенні показника Сmax. За іншими показниками, котрі характеризують процес абсорбції ОКАГЕРМ-4 (tmax, t1/2α, К01), вірогідно-значущої різниці (P>0,05) за умов експерименту не встановлено [367, 368]. Варто наголосити, що цей експериментально встановлений факт може позначитися на ступені реалізації протигіпоксичної дії потенційного антигіпоксанта, що буде вимагати подальшого корегування режиму дозування ОКАГЕРМ-4 при клінічному застосуванні.

Вельми важливим етапом проходження ОКАГЕРМ-4 з позицій порівняльного фармакокінетичного аналізу антигіпоксичної дії за умов гострої гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з гіперкапнією, що прогресує, є розподіл вивчаємої сполуки в тканини та органи. Для вивчення етапу проходження ОКАГЕРМ-4 в організмі тварин у нормі та за умов гіпоксичного синдрому визначали параметри, які описують процеси

розподілу з центральної камери в периферичні: період напіврозподілу (t1/2), константа швидкості прямого масопереносу (К12), константа швидкості зворотного масопереносу (К21), уявний об’єм розподілу в центральній камері (Vd), площа під фармакокінетичною кривою (AUC); розподілу в головному мозку, серці, легенях, печінці та у нирках: час досягнення максимальної концентрації (tmax), максимальна концентрація (Сmax), константа швидкості прямого масопереносу ( Кij), константа швидкості зворотного масопереносу (Кji), площа під фармакокінетичною кривою (AUC), середній час утримання (MRT).

Узагальнений порівняльний аналіз фармакокінетичних параметрів розподілу ОКАГЕРМ-4 з центральної камери в периферичні за умов його внутрішньоочеревинного введення, дозволяє дійти висновку, що наявність гіпоксичного пошкодження практично не впливає на цей етап фармакокінетики, оскільки різниця в параметрах (t1/2; К12; К21; Vd; AUC) у нормі та за умов ГЗП незначна. Зважаючи, що причини виникнення такого експериментально встановленого факту детально обговорені в частині 6.2 шостого розділу, то ми обмежились лише констатацією отриманих даних.

Від ступеню гіпоксичного ураження ЦНС залежить прогноз для життя постраждалого та виразність резидуальних явищ після перенесеної гіпоксії. Дослідження розподілу ОКАГЕРМ-4 в головному мозку вкрай важливе, бо мозок є найбільш чутливим до гіпоксії з органів, особливо його «молоді» утворення (неокортекс і гіпоталамус).

Показник (tmax) ОКАГЕРМ-4 у тканинах головного мозку тварин, які зазнали гіпоксії на 24,34% (P<0,05) більше у порівнянні з нормою. Разом з цим відбувається вірогідне зменшення показника (Сmax) в дослідній групі (ГЗП) на 18,12 % (P<0,05). На фоні ГЗП також відбувається вірогідне зменшення показника АUC на 20,16 % (P<0,05) у порівнянні з нормою.

Експериментально виявлений характер гіпоксичної модифікації фармакокінетики ОКАГЕРМ-4 на етапі розподілу в головному мозку, ми можемо пояснити тим, що за умов ГЗП відбувається зменшення розподілу

потенційного антигіпоксанта в тканину головного мозку. Цей феномен, як нам видається, пов’язаний зі зниженням церебральної перфузії та розвитком ендотеліальної дисфункції під впливом гіпертензійно-набрякових чинників при гіпоксичному набряку головного мозку.

Виходячи з того, що головний мозок є свого роду «мішенню» для дії ОКАГЕРМ-4, факт зменшення розподілу потенційного антигіпоксанта в тканину головного мозку при дії ГЗП та в ранній постгіпоксичний період необхідно враховувати на подальших етапах дослідження препарату в плані корекції його дозового режиму та розширення показань до застосування.

Особливий інтерес при вивченні в порівняльному аспекті фармакокінетики на етапі розподілу ОКАГЕРМ-4 представляла серцево- судинна система, оскільки саме вона відіграє провідну роль у забезпеченні компенсаторних реакцій при синдромі гіпоксії, а також ще й тому, що серце дуже чутливий до гіпоксії орган і міокард вельми васкуляризована тканина.

Дані отримані в порівняльному експерименті по вивченню фармакокінетичного профілю ОКАГЕРМ-4 на етапі його розподілу в серце, чітко свідчать про відсутність вірогідної (P>0,05) різниці в обох досліджуваних групах за усіма параметрами (tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC та MRT), що визначались. Брак відмінностей у порівняльній фармакокінетиці ОКАГЕРМ-4 на етапі розподілу в серці можна пояснити насамперед з позиції морфо-функціональних особливостей (залежність коронарного кровотоку від системного) та ауторегуляції коронарного кровообігу, завдяки чому останній зберігається на достатньому рівні при гіпоксії.

Легені грають ключову роль у функціонуванні універсальних механізмів екстреної компенсації гіпоксії та значною мірою можуть впливати на фармакокінетику майбутнього антигіпоксанта, тому що володіють безліччю недихальних функцій (участь у водному обміні, терморегуляція, депонування крові, підтримка кислотно-лужної рівноваги та ін.), то саме цьому органу приділяли прискіпливу увагу в даній серії досліджень.

За результатами експерименту, що отримані в обох порівнювальних групах, не виявлено статистично значущої різниці (P>0,05) за величинами більшості фармакокінетичних параметрів, що вивчались, на етапі розподілу ОКАГЕРМ-4 у легенях, зокрема як-от: tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC, окрім параметра MRT, вірогідне (Р<0,05) збільшення якого відбувається за умов ГЗП у порівнянні з нормою.

Відсутність суттєвого впливу гострої гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією на фармакокінетику ОКАГЕРМ-4 на етапі розподілу в легені, на нашу думку, зумовлена, головним чином, збереженням лінійної та об’ємної швидкостей легеневого кровотоку в умовах форми гіпоксії, що вивчається, на рівні нормальних показників легеневої гемодинаміки, що у поєднанні з ліпофільними властивостями ОКАГЕРМ-4 й забезпечує високу тканинну проникність цього потенційного антигіпоксанта. Як нам видається, збільшення величини показника MRT в групі

«гіпоксичних» тварин обумовлено гіпоксичним пошкодженням альвеолярно- капілярного бар’єра, яке проявляється патоморфологічними змінами: набряканням і набряком альвеолярно-капілярної мембрани, утворюванням у ній міжклітинних щілин з розвитком інтерстиціального набряку, унаслідок чого виникають порушення міжсекторального гідробалансу, які, у свою чергу, призводять до секвестрації частини ОКАГЕРМ-4, яка обумовлює його затримку в легеневій тканині, що й проявляється зростанням рівня MRT за умов ГЗП.

Печінка нами обрана для проведення дослідження з урахуванням загальноприйнятого міркування, згідно якого це головний орган, що бере участь у численних процесах обміну речовин та, саме найголовніше, у біотрансформації ксенобіотиків, зокрема лікарських засобів.

Експериментально встановлено, що в тварин, які піддавались дії ГЗП відзначається вірогідне (Р<0,05) зменшення величин таких фармакокінетичних показників етапу розподілу ОКАГЕРМ-4 у печінку як: tmax на 23,03%, Cmax на 55,32 % і AUC –54,62 %, порівнюючи з нормою.

Такий характер поведінки ОКАГЕРМ-4 на етапі його розподілу в печінку при дії ГЗП можна пояснити значним зниженням гепато- спланхнічного кровотоку, що є проявом такої системно-судинної захисно- компенсаторної реакції як централізація кровообігу, що викликає зменшення транспорту кисню, нутрієнтів і ксенобіотиків. Зменшення величини показників Сmax та tmax щурів дослідної групі (ГЗП) пов’язане найімовірніше з перерозподілом внутрішньопечінкового об’єму крові в системний кровоток у процесі компенсаторної реакції при гіпоксії, бо печінка є кров’яним депо, а зниження АUC відбувається, тому що цей показник кількісно взаємопов’язаний з параметром Сmax.

Проаналізувавши в порівняльному аспекті величини фармакокінетичних параметрів етапу розподілу ОКАГЕРМ-4 у нирках, як в органах, які відіграють велику роль у екскреторних процесах лікарських засобів і їх метаболітів, а також мають високу швидкість кровотоку, що є одним з детермінантів розподілу й дуже варіабельна при гіпоксії, можна констатувати, що майже всі параметри (tmax, Cmax, Кji, AUC, MRT) не мають вірогідно значущої різниці (P>0,05), за винятком Кij. Показник Кij у тварин при гострому гіпоксичному пошкодженні вірогідно (P<0,05) нижче на 75%. Це можна пояснити розвитком гіпоксичного інтерстиціального набряку нефрону, що призводить до порушення трансмембранного транспорту ОКАГЕРМ-4.

Відсутність різниці при порівняльному аналізі в усіх інших фармакокінетичних параметрах, що описують розподіл потенційного антигіпоксанта в нирки, пояснюється великим рівнем саморегуляції ниркового кровотоку при гострому гіпоксичному синдромі. Більш того, навіть при розвитку вагомих гемодинамічних порушень кровоток у нирках зберігається на рівні норми.

У порядку підбиття підсумків комплексного порівняльного фармакокінетичного експерименту з вивчення процесу розподілу ОКАГЕРМ-

4 в органи та тканини, варто наголосити на тому, що велика частка

потенційного антигіпоксанта розподіляється в найбільш чутливі до дії гострої гіпоксії вітальноважливі органи: головний мозок, серце, легені, нирки. Цей факт дозволяє стверджувати, що антигіпоксант, який вивчається, може в максимальному діапазоні відповідати сьогоднішнім вимогам, що пред’являються до сучасних антигіпоксантів, бо ОКАГЕРМ-4 здатний здійснювати всебічну органопротекцію, а отже й запобігати розвитку синдрому мультиорганної недостатності, яка неминуче маніфестує при тяжкому гіпоксичному ураженні, що формується при ГЗП.

Для максимально повної характеристики заключного етапу фармакокінетики – елімінації, яка складається з біотрансформації та екскреції, нами було розраховано низку фармакокінетичних параметрів: період напіввиведення (t1/2β), константу швидкості елімінації (К10), загальний кліренс (Clt), середній час перебування в організмі (MRT).

Комплексний порівняльний аналіз усіх вказаних вище параметрів фармакокінетики, що характеризують процес елімінації ОКАГЕРМ-4 із центральної камери (t1/2β, К10, Clt, MRT) демонструє, що вірогідна різниця між групами «нормальних» тварин та тих, що зазнали дії ГЗП, відсутня [369].

Отриманий фармакокінетичний профіль процесу елімінації потенційного антигіпоксанта в щурів, які зазнали дії гіперкапнічної гіпоксії, обумовлений, на нашу думку, тим, що на момент початку елімінації в ранньому постгіпоксичному періоді вже здійснюється стабілізація системного кровообігу та мікроциркуляції, що позитивно віддзеркалюється на елімінаційно-екскреторних процесах за умов модельованої патології гіпоксичного генезу.

Спираючись на дані, що отримані при вивченні процесу розподілу потенційного антигіпоксанта в нирки, а саме на тропність до ниркової тканини, як гіпотезу ми припускаємо, що ОКАГЕРМ-4 забезпечує протекцію процесів біотрансформації, чинить нефропротекторний ефект, що підсилює діурез у умовах модельованої форми гіпоксичного синдрому.

Резюмуючи результати отримані в серії порівняльних фармакокінетичних досліджень процесу елімінації, є підстава дійти висновку, що процес елімінації ОКАГЕРМ-4 із центральної камери в периферичні проходить майже однаково при наявності в організмі гіпоксичних змін.

Підсумовуючи дані отримані в порівняльному фармакокінетичному експерименті з вивчення всіх етапів проходження майбутнього антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в організмі щурів у нормі та після перенесеної ГЗП, вважаємо за необхідне наголосити, що гіпоксія на тлі гіперкапнії, яка прогресує, здатна модифікувати кінетику потенційного антигіпоксанта, про що свідчить порівняння параметрів, котрі вивчались в обох групах тварин. Отримані в ході експерименту дані, котрі стосуються модифікації фармакокінетичного профілю координаційної германійорганічної сполуки, що вивчається, мають бути враховані при реалізації режиму дозування ОКАГЕРМ-4 на етапі надання екстреної допомоги постраждалим з гострим гіпоксичним ураженням на тлі гіперкапнії та інших форм гіпоксичного синдрому.

І нарешті, у порядку закінчення варто наголосити, що отримані результати у ході проведеного доклінічного дослідження оригінальної координаційної сполуки ОКАГЕРМ-4 вказують на безсумнівну перспективність подальшого поглибленого вивчення її фармакодинаміки та безпечності, зокрема в плані віддалених ефектів (мутагенність, канцерогенність, тератогенність) з метою створення на її основі нового вітчизняного антигіпоксанта.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше наведено та теоретично обґрунтовано нове експериментальне вирішення науково-практичної задачі сучасної фармакології, яка полягає в доцільності застосування нової координаційної сполуки германію – манган(II) тартратогерманат(IV) як високоефективного протигіпоксичного засобу фармакопрофілактики гострої гіпоксії, що розвивається в замкнутому просторі на тлі прогресуючої гіперкапнії.

1. За результатами порівняльних токсикометричних досліджень уперше синтезованих гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів (цинк, мідь, марганець) з аніонами лимонної та винної кислот за умов їх одноразового внутрішньоперитонеального введення встановлено, що згідно з показниками гострої токсичності та небезпеки (LD16, LD50, LD84, LD99), а також з величиною кута нахилу «кривої токсичності», найменш токсичною серед сполук, що вивчаються, є манган(II) тартратогерманат(IV) – ОКАГЕРМ-4 (LD50=551,81 мг/кг), яка відноситься до IV класу (малотоксичних) речовин. За такими параметрами небезпеки як: 1/LD50, LD84/LD16, S, 1/LD50**‧**S, tgα, 1/LD50**‧**tgα ОКАГЕРМ-4 не представляє потенційної та реальної загрози виникнення смертельного отруєння. При екстраполяції експериментальних токсикометричних даних на людину з використанням констант біологічної активності доведена відносна нешкідливість ОКАГЕРМ-4 не тільки для теплокровних тварин, але й для людини.
2. Скринінговими дослідженнями на моделі ГЗП показано, що з 6 оригінальних координаційних сполук германію з біолігандами найбільш високою фармакопрофілактичною активністю володіє ОКАГЕРМ-4, на що вказує збільшення відсотка виживаності тварин у замкнутому просторі, порівнюючи з контрольною (ГЗП без препарату) на 51,9 % і референтною (ГЗП + армадін) на 36,9 % групами. За величиною коефіцієнта протигіпоксичного захисту (КЗ), ОКАГЕРМ-4 також володіє більш

вираженою антигіпоксичною активністю (КЗ = 1,53), ніж референтний препарат армадін (КЗ = 1,12). Застосування ОКАГЕРМ-4 зумовлює сприятливий перебіг клінічної картини гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі прогресуючої гіперкапнії.

1. У окремій серії фармакометричних досліджень з розробки оптимального режиму дозування ОКАГЕРМ-4 із залученням математичного моделювання за допомогою комп’ютерного інтерполювання експериментальних даних на багаточлени Лагранжа та Ньютона з подальшим розрахунком максимуму досліджуваної функції встановлено, що найбільш висока фармакопрофілактична ефективність потенційного антигіпоксанта реалізується за умов його внутрішньоперитонеального введення щурам у дозі 96,8 мг/кг за 40 хв до початку гіпоксичного пошкодження.
2. Комплексний порівняльний фармакокінетичний аналіз етапу абсорбції ОКАГЕРМ-4 у нормі та за умов гіпоксичного синдрому, що моделюється, показав, що в постгіпоксичному періоді відбувається вірогідне (P<0,05) зниження (на 5,4%) величини Сmax сполуки, що вивчається, у крові тварин. За іншими показниками, котрі характеризують процес всмоктування ОКАГЕРМ-4 в системний кровоток (tmax, t1/2α, К01) вірогідно значимої різниці (P>0,05) за умов експерименту не виявлено.
3. Визначення низки параметрів порівняльної фармакокінетики, що характеризують процес розподілу ОКАГЕРМ-4 із центральної камери в периферичні показало, що за умов його внутрішньоочеревинного введення наявність гіпоксичного пошкодження практично не впливає на цей етап проходження антигіпоксанта, що вивчається, оскільки різниця в величинах параметрів (t1/2; К12; К21; Vd; AUC) у нормі та за умов ГЗП незначна.

При розподілі ж потенційного антигіпоксанта в головний мозок показник (tmax) у тварин, які зазнали гіпоксії на 24,34% (P<0,05) більше, порівнюючи з нормою. Водночас відбувається вірогідне зменшення показника (Сmax) у групі тварин з ГЗП на 18,12 %, а також на тлі гіпоксії відбувається вірогідне зменшення показника АUC (на 20,16 %), відносно

норми. Результати вивчення кінетики ОКАГЕРМ-4 на етапі його розподілу в серце, свідчать про відсутність вірогідної різниці в обох групах порівняння за всіма фармакокінетичними параметрами , що вивчались (tmax, Сmax, Kij, Kji, AUC та MRT). Характер розподілу сполуки в легені аналогічний тому, що ідентифікований при розподілі в серце, окрім параметра MRT, який вірогідно (Р<0,05) збільшується (на 7,75 %) відносно норми за умов ГЗП. Розподіл ОКАГЕРМ-4 у печінку на тлі ГЗП відзначається вірогідним (Р<0,05) зменшенням величин таких фармакокінетичних показників як: tmax на 23,03%, Cmax на 55,32 % та AUC –54,62 %, порівнюючи з нормою. Розподіл антигіпоксанта в нирки характеризує зі всіх параметрів, що вивчались, лише величина Кij, яка в тварин з гіпоксичним синдромом вірогідно (P<0,05) нижче (на 75%), ніж у нормі.

1. Комплексна порівняльна оцінка фармакокінетики процесів елімінації ОКАГЕРМ-4 із центральної камери за всіма вивчаємими параметрами (t1/2β, К10, Clt, MRT) показала відсутність вірогідної (P>0,05) різниці між групами

«нормальних» тварин та тих, які зазнали дії ГЗП, що свідчить про стабільність даної координаційної сполуки германію з марганцем та винною кислотою щодо біотрансформаційних та екскреторних процесів як безпосередньо під впливом гострої гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією, так і в ранньому постгіпоксичному періоді.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Грачёв В. И., Севрюков И. Т. Гипоксия и гипоксемия, их причины и последствия для человека. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2018. № 17-2. P. 12–30.
2. Pittman R. N. Regulation of Tissue Oxygenation. *Colloquium: Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function.* 2011. Vol. 3, № 3. P. 1–100.
3. Katschinski D. M. Editorial: an introduction and welcome to *Hypoxia. Hypoxia.* 2013. № 1. P. 29–30.
4. Wenger R. H., Kurtcuoglu V., Scholz C. C. Frequently asked questions in hypoxia research. *Hypoxia.* 2015. № 3. P. 35–43.
5. Дубинкин В. А., Тушков А. А. Факторы агрессии и медицина катастроф. Владивосток : Изд. дом Дальневосточного федерального ун-та, 2013. 282 с.
6. Опасности и осложнения общей анестезии / Под ред. В. В. Лихванцева. М. : Медицинское информационное агентство. 2014. 200 с.
7. Применение адсорбентов при ингаляционной анестезии: востребованность, реакции поглощения углекислого газа, взаимодействие с ингаляционными анестетиками, проблемы при использовании / О. Ю. Каташинский и др. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2012. № 4, т. 30. С. 91–103.
8. Busl K. M., Greer D. M. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation.* 2010. Vol. 26, № 1. Р. 5–13.
9. Лукьянова Л. Д., Кирова Ю. И., Сукоян Г. В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции. *Патогенез.* 2011. № 3. С. 4–14.
10. Координаційні сполуки германію – потенційні засоби знешкодження при ендотоксикозі / В. Й. Кресюн та ін. *Журнал АМН України.* 2012. № 1, т. 18. С. 120–125.
11. Лук’янчук В. Д. Сейфулліна І. Й., Житіна І. О., Грекова О. В., Шебалдова К. О., Ніженковський О. І. *Координаційні сполуки германію – стратегічний вектор пошуку антигіпоксантів* : матеріали ХІІ з’їзду всеукраїнського лікарського товариства 5–7 вересня 2013 р. Київ : Українські медичні вісті : науково-практичний часопис Всеукраїнського лікарського товариства, 2013. С. 273.
12. Кресюн В. И. Биокинетические свойства новых производных германия. *Досягнення біології та медицини.* 2003. № 1. С. 38–44.
13. Кресюн В. Й., Сейфулліна І. Й, Годован В. В. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію. *Одеський медичний журнал.* 2011. №1. С. 31–35.
14. Скринінгове дослідження церебропротекторної активності координаційних сполук германію на моделі закритої черепно-мозкової травми / В. Д. Лук’янчук та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2012. № 6. С. 63–68.
15. Лук’янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Рисухіна Н. В. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання. *Одеський медичний журнал.* 2007. № 1. С.15–19.
16. Скринінг і порівняльна оцінка протиішемічної ефективності серед координаційних сполук германію при гострій цереброваскулярній недостатності / В. Д. Лук’янчук та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2010. № 1–2, т. 14–15. С 61–64.
17. Порівняльна протигіпоксична активність координаційних сполук германію / В. Д. Лук’янчук та ін. *Одеський медичний журнал.* 2010. № 2. С. 11–14.
18. Лучишин, Т. Р. Пошук засобів фармакотерапії синдрому

ендогенної інтоксикації серед координаційних сполук германію : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.05. Одеса, 2013. 20 с.

1. Поліщук Є. М. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування нової координаційної сполуки Цереброгерм для лікування травматичного пошкодження головного мозку : автореф. дис. … канд. мед. наук : спец. 14.03.05. Одеса, 2015. 20 с.
2. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции / М. А. Евсеева и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2008. № 1, т. 6. С. 3–25.
3. Архипенко Ю. В., Сазонтова Т. Г. Комбинированные методы адаптации к гипоксии. *Патофизиология и современная медицина* : материалы II Междунар. конф., 22–24 апреля 2004 г. Москва : Изд. РУДН, 2004. С. 16– 18.
4. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития. *Современные наукоемкие технологии.* 2006. № 5. С. 23–27.
5. Ветош А.Н. Взаимодействие кислородчувствительных механизмов в клетке. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019. № 3. С. 52–62.
6. Острая гипоксическая гипоксия повышает концентрацию лактата в амниотической жидкости крольчих на 27–28-е сутки беременности / А. В. Поповцева и др. *Биомедицинская химия.* 2017. № 1, т. 63. C. 81–84.
7. [Effects of Acute Systemic Hypoxia and Hypercapnia on Brain](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27907083) [Damage in a Rat Model of Hypoxia-Ischemia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27907083) / Yang W., Zhang X., Wang N. [et al.]. *PLoSOne.* 2016*.* № 1. URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.13 71/journal.pone.0167359 (дата звернення 23.02.2020).
8. Hochachka P. W., Rupert J. L., Monge C. Adaptation and conservation of physiological systems in the evolution of human hypoxia

tolerance. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 1999. Vol. 124, № 1. P. 1–17.

1. Сосин Д. В., Шалаева О. Е., Евсеев А. В. [Антигипоксический](http://elibrary.ru/item.asp?id=25444878) [эффект новых металлокомплексных медьсодержащих соединений](http://elibrary.ru/item.asp?id=25444878). [*Обзоры по*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1553616)[*клинической фармакологии и лекарственной терапии*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1553616)*.* 2015. [№ 3](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1553616&selid=25444878), т. 13. С.18– 23.
2. Новиков В. С., Шустов Е. Б., Гаранчук В. В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. СПб. : Наука, 1998. 544 с.
3. Page S., Munsell A., Al-Ahmad A.J. [Cerebral hypoxia/ischemia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27724968) [selectively disrupts tight junctions complexes in stem cell-derived human brain](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27724968) [microvascular endothelial cells](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27724968). [*Fluids and Barriers of the CNS*](https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/). 2016. № 16. URL: [https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-016-](https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-016-0042-1) [0042-1](https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-016-0042-1) (дата звернення 23.02.2020).
4. Bickler P. E. Clinical perspectives: neuroprotection lessons from hypoxia-tolerant organisms. *J. Exp. Biol.* 2004. Vol. 207, Pt. 18. P. 3243–3249.
5. Hochachka P. W. Somero G. N. Biochemical adaptationmechanism and process in physiological evolution. New York : Oxford University Press, 2001. 248 p.
6. Медведев В. И. Адаптация человека. СПб. : Инст-т мозга чел. РАН, 2003. 584 с.
7. Auer R., Benveniste H. Hypoxia and related conditions / Graham D., Lantos P. (eds): Greenfield’s Neuropathology, 6th ed. New York : Oxford University Press, 1997. P. 263–314.
8. Ведунова М. В., Сахарнова Т. А., Митрошина Е. В. Антигипоксические и нейропротективные свойства нейротрофических факторов BDNF и GDNF при гипоксии in vitro и in vivo. *Современные технологии в медицине.* 2014. № 4, т. 6. С. 38–47.
9. Николаева А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте : монография. Витебск : ВГМУ, 2015. 150 с.
10. [NF-κB Signaling is Involved in the Effects of Intranasally Engrafted](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255634) [Human Neural Stem Cells on Neurofunctional Improvements in Neonatal Rat](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255634) [Hypoxic-Ischemic Encephalopathy](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255634) / G. Ji et al. *CNS Neurosci Ther.* Vol. 21,

№ 12. P. 926–935.

1. Zhang H. X, Du G. H., Zhang J. T. Ischemic preconditioning preserves brain mitochondrial functions during the middle cerebral artery occlusion in rat. *Neurol. Res.* 2003. Vol. 25, № 5. P. 471–476.
2. Биркун А. А., Осунсания О. О. Острая дыхательная. *Медицина неотложных состояний.* 2016. № 7. С. 102–108
3. Гипоксия. Патофизиология внешнего дыхания: учебно- методическое пособие / Угольник Т. С., Атаманенко И. А., Кутенко Я. А., Манаенкова И. В. Гомель : ГомГМУ, 2015. 68 с.
4. Состояние системы гемостаза при гипоксии, вызванной термической травмой у детей / Н. В. Диденко и др. *Современные проблемы науки и образования.* 2019. № 4. URL: [https://www.science-](https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29055) [education.ru/ru/article/view?id=29055](https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29055). (дата звернення: 16.04.2020).
5. Агаджанян Н. А, Чижов А. Я. . Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния. М. : Медицина, 2003. 96 с.
6. Бурых Э. А., Сороко С. И. [Компенсаторная роль системы](http://cyberleninka.ru/article/n/kompensatornaya-rol-sistemy-krovoobrascheniya-pri-ostroy-gipoksicheskoy-gipoksii-u-cheloveka) [кровообращения при острой гипоксической гипоксии у человека](http://cyberleninka.ru/article/n/kompensatornaya-rol-sistemy-krovoobrascheniya-pri-ostroy-gipoksicheskoy-gipoksii-u-cheloveka). [*Экология*](http://cyberleninka.ru/journal/n/ekologiya-cheloveka)[*человека*](http://cyberleninka.ru/journal/n/ekologiya-cheloveka)*.* 2014. № 7. С. 30–36.
7. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expressions and strong functional performance of mitochondria / O. Kann et al. *Brain.* 2011. Vol. 134, Pt. 18. P. 345–358.
8. Макарова Т. Г. Изменение кровотока и реактивность сосудов головного мозга при гипоксически-гиперкапнических воздействиях : дисс. … канд. биол. наук : 03.00.13 / Ульяновск. гос. ун-т. Ульяновск, 2006. 164 с.
9. Obrenovich T. P. Molekular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88, №1. P. 211–247.
10. Балыкин М. В. Каркобатов X. Д. Системные и органные механизмы кислородного обеспечения организма в условиях высокогорья. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012. № 1, т. 98. С. 127–136.
11. Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Буланова и др. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017. № 2. С. 87–95.
12. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study / I. H. Lee et al. *J. Neurosurg.* 2001. Vol. 95, № 2. P. 222–232.
13. Oxygen transport and intracellular bioenergetics on stimulated cat skeletal muscle / S. Nioka et al. *Adv.Exp.Med. Biol.* 2003. Vol. 510. Р. 267–272.
14. Физиологическое обоснование требований к лабораторным моделям для оптимизации параметров скрининга антигипоксической активности с использованием критериев резистентности к экстремальной гипоксической гипоксии / Е. Б. Шустов и др. *Биомедицина*. 2013. № 4. C. 29– 45.
15. Лук’янчук В. Д., Шебалдова К. О. Антирадикальний захист головного мозку сполукою ВІТАГЕРМ-3 за умов гіпоксичного пошкодження. *Фармакологія та лікарська токсикологі*я. 2013. № 3, т. 34. С. 18–22.
16. Германова Э. Л. Нарушения энергетического обмена при гипоксии и их коррекция с помощью сукцинатсодержащего соединения проксипин : автореф. дис. … канд. биол. наук : 14.00.16. Москва, 2008. 20 с.
17. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа / И. М. Быков и др. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017. № 4. С. 27–38.
18. Адаптация головного мозга и сердца к недостатку кислорода / А. А. Молов и др. *Современные проблемы науки и образования.* 2019. № 2. URL: https://[www.science-education.ru/ru/article/view?id=28682](http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28682) (дата звернення 16.04.2020).
19. Koundal S., Gandhi S., Kaur T., Khushu S. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo 1H MRS at 7 T. *NMR Biomed.* 2014. Vol. 27, № 3. P. 341–347.
20. Бурых Е. А., Сергеева Е. Г. Электрическая активность мозга и кислородное обеспечение когнитивно-мнестической деятельности человека при разных уровнях гипоксии. *Физиология человека.* 2008. № 6, т. 34, С. 51- 62.
21. Bärtsch P., Swenson E. R. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368, № 24. P. 2294–2302.
22. Антигипоксические свойства нейротрофического фактора головного мозга при моделировании гипоксии в диссоциированных культурах гиппокампа / М. В. Ведунова и др. *Биомедицинские исследования.* 2012. №4. С. 17– 23.
23. Дадаева Х.Х. Особенности электроэнцефалограммы у детей в условиях гипоксии. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» (Серия медицина).* 2012. № 1, т. 14. С. 220.
24. Гипоксическая тренировка как способ протекции головного мозга человека от повреждающего действия дефицита кислорода / А. Ю. Ерошенко и др. *Медицинский вестник Юга России.* 2018. № 4, т. 9. С. 33–41.
25. Долова Ф. В., Шаов М. Т., Пшикова О. В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипокси. *Hyp. Med. J.* 2000. Vol. 8, № 1–2. P. 8–11.
26. Нейрофизиологический анализ биоэлектрической активности коры мозга при острой гиперкапнической гипоксии в эксперименте / Д.В. Сосин и др. *Медико-биологические и социальнопсихологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2014. № 1. С. 64–69.
27. Toth M., Faludi B., Kondakor I. Effects of CPAP-therapy on brain electrical activity in obstructive sleep apneic patients: a combined EEG study using LORETA and Omega complexity: reversible alterations of brain activity in OSAS. *Brain Topogr.* 2012. Vol. 25, № 4. P. 450–460.
28. Сосин Д. С. Селенсодержащие металлокомплексные соединения при острой экзогенной гипоксии : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.03.06;

14.03.03. Санкт-Петербург, 2015. 40 c.

1. [Адаптогенные эффекты композиции дигидрокверцетин-хитозан в](http://elibrary.ru/item.asp?id=20328307) [условиях моделирования острой гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=20328307) / Е. И. Мурач и др. [*Бюллетень*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1144433)[*экспериментальной биологии и медицины*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1144433)*.* 2013. [№ 9](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1144433&selid=20328307), т. 156. С. 280–283.
2. Анаев Э. Х. [Лактат и легкие: от теории к практике](http://elibrary.ru/item.asp?id=23065821).

[*Пульмонология*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1374016)*.* 2014. [№ 6](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1374016&selid=23065821). С. 108–114.

1. Шебалдова К. О., Міщенко К. М. Фармакокорекція порушень вуглеводного обміну препаратом «ВІТАГЕРМ-3» у тварин з гіпоксичним синдромом. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2013. № 2. С. 210–214.
2. Костенко Е. В., Петрова Л .В. Патофизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии. 2019. *Медицинский совет.* № 1. С. 24–30.
3. Войтенко А. Г. Состояние углеводного обмена у животных при применении авеола на фоне гипоксической гипоксии с гипертермией *Спортивна медицина.* 2010. № 1–2. С. 87–91.
4. Интенсивность протекания свободно-радикальных процессов и состояния антиоксидантных и прооксидантных систем плазмы крови rattus norvegicus при коррекции электроимпульсным воздействием модельной острой гипоксии / Е.М. Вечканов и др. *Фундаментальные исследования.* 2012. № 8. С. 54–59.
5. Шебалдова К. О. Пошук та вивчення засобів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в ряду координаційних сполук германію : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.05. Київ, 2014. 20 с.
6. Ткаченко Е. В. Состояние углеводного обмена у животных с острой гипоксической гипоксией и его фармакокоррекция Les-15*. Актуальні*

*питання біології, медицини та фармації* : матеріали Всеукраїнської науково- практичної конференції. Луганськ : ЛДМУ, 2006. С.20.

1. Vannucci R. C., Vannucci S. J. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin. Peranatol*. 2000. Vol. 24, № 2. P.107–115.
2. Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин– гидроксипропил-β-циклодекстрин перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс / А. Г. Вейко и др. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series.* 2018. № 4. Р. 500– 512.
3. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011. № 3, т. 9. С.146–148.
4. Комплексна біохемілюмінесцентна оцінка церебропротекторної ефективності Цереброгерм на моделі закритої черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'янчук и др. *Медицина невідкладних станів.* 2014. № 6, т. 6. C. 152–157
5. Немятых О.Д. Антиоксидантно-прооксидантный гомеостаз у крыс в условиях гипоксии замкнутого пространства на фоне введения комплексного соединения германия с никотиновой кислотой. *Медицина – здоров’я XXI сторіччя* : матер. ІІ Міжнар. конф. студентів і молодих вчених. Дніпропетровськ : ДМА, 2002. С. 42.
6. Новиков В. Е., Маркова Е. О., Парфенов Э. А. [К механизму](http://elibrary.ru/item.asp?id=20467001) [антигипоксического действия нового комплексного соединения](http://elibrary.ru/item.asp?id=20467001) [аскорбиновой кислоты](http://elibrary.ru/item.asp?id=20467001). [*Российский медико-биологический вестник им.*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1157860)[*академика И.П. Павлова*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1157860)*.* 2013. [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1157860&selid=20467001). С. 59–65.
7. Ишутина Н. А. Антиокислительная активность олеиновой кислоты у беременных с герпесвирусной инфекцией. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013. № 1, т. 89. С. 25–28.
8. Связь окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с ишемической болезнью сердца в популяции мужчин Новосибирска. / Рагино Ю. И. и др. *Российский кардиологический журнал*. 2013, № 6, т. 104. С. 43–47
9. Влияние производных тиазолидина на функционально- метаболическое состояние организма в условиях гипоксии / О. И. Антонив и др. *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журнал.* 2015.

№ 7–8, т. 19. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2548> (дата звернення 25.02.2020).

1. Lesyk R., Zimenkovsky B., Lukyanchuk V. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivates // *Annals of the Polish Chemical Society.* 2003. Vol. 2, № 2. P. 293–298
2. Гаврилов І. І. Біохемілюмінісцентний аналіз стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при краш-синдромі та фармакокорекції корвітином. *Журнал экстремальной медицины им. Можаева.* 2011. № 3. С. 50–54.
3. Лучишин Т. Р. Динаміка змін параметрів вільно-радикальних процесів за умов ендогенної інтоксикації та фармакотерапії МІГУ-5. *Современные проблемы токсикологии.* 2011. № 1–2. С. 56–59.
4. Рисухіна Н. В. Вплив координаційної сполуки германію, магнію з оксиетилідендифосфоновою кислотою (МІГУ-6) на кінетику вільно- радикальних процесів у щурів з посттравматичним ендотоксикозом. *Клінічна фармація в Україні* : матеріали VІІ Всеукраїнської. науково-практичної конференції, 15–16 листопада 2007 р. Харків : НФаУ, 2007. С.164.
5. Хильчук М. А. Метаболические изменения при токсическом поражении печени и возможности их коррекции (экспериментальное исследование) : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 03.01.04. Краснодар, 2015. 24 c.
6. Adaptive reactions investigation under experimental hypoxia conditions with the prior treatment of the 4-Thiazolidinone derivative / О. I. Antoniv et al. *Indian. J. Pharm. Sci. Res.* 2014. Vol. 5, № 2. P. 1000—1006
7. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016. № 2, т. 14. С. 38–46.
8. Новиков В. Е., Левченкова О. С., [Митохондриальные мишени для](http://elibrary.ru/item.asp?id=22024318) [фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=22024318). [*Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1303277)*.* 2014. [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1303277&selid=22024318), т. 12. С. 28–35.
9. Левченкова О. С. Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2012. № 3, т. 10. С. 3- 12.
10. Bolaños J.P. Heales S.J.R. Persistent mitochondrial damage by nitric oxide and its derivatives: neuropathological implications. *Front Neuroenergetics.* 2010. № 2. Р. 1–9.
11. Молекулярное моделирование, рентгеноструктурный анализ и изучение iNOS-ингибирующей активности гидрохлорида 3-имино-2,4- диазобицикло[3.3.1] нонан-1-ола / Е. Д. Плотникова и др. *Журнал органической химии.* 2013. № 8, т. 49. С. 1128–1131.
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е. В. [Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации](http://elibrary.ru/item.asp?id=26375840) [клетки к гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=26375840). [*Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1593151)[*терапии*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1593151)*.* 2016. [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1593151&selid=26375840), т. 14. С. 38–46.
13. Forstermann U., Sessa W. S. Nitric oxide syntheses: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012. Vol. 33, № 7. Р. 829–837.
14. Bolisetty S., Jaimes E. A. Mitochondria and Reactive Oxygen Species: Physiology and Pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14, № 3, P. 6306-6344.
15. Tang L., Wang H., Ziolo M.T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure. *Pharmacol Therapeutics.* 2014. Vol. 142, № 3. P. 306– 315.
16. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc Biol*. 2010. Vol. 30, № 4. P. 643–647.
17. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric- oxide synthase isoforms as determinants of health and disease. *Free Rad Biol Med.* 2010. Vol 49, № 3. P. 307–316.
18. [Основные механизмы формирования защиты головного мозга](http://elibrary.ru/item.asp?id=17675920) [при адаптации к гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=17675920) / А. А. Солкин и др. [*Вестник Витебского*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1013613)[*государственного медицинского университета*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1013613)*.* 2012. [№ 1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1013613&selid=17675920), т. 11. С. 6–14.
19. Чернеховская Н. Е., Поваляев А. В. [Роль оксида азота в](http://elibrary.ru/item.asp?id=17950851) [патологии органов дыхания](http://elibrary.ru/item.asp?id=17950851). [*Эндоскопия*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1030472)*.* 2012. [№ 3](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1030472&selid=17950851). С. 28–36.
20. Трещинская М. А. Взаимосвязь показателей аутоиммунореактивности и сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов с начальными проявлениями хронической ишемии мозга. *Международный неврологический журнал.* № 4, т. 82. 2016. С 37–42.
21. Пономарева Н. С. Влияние аминотиоловых антигипоксантов на развитие травматического отека головного мозга : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.25. Смоленск, 2008. 22 с.
22. Боева Л. Н., Догадин С. А., Екимова М. В. Роль адипокинов в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена. *Сиб. мед. обозрение.* 2010. № 6, т. 66. С. 3–7.
23. Зарубина И. В., П. Д. Шабанов. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб. : ООО «Изд. Н-Л», 2004. 368 с.
24. Созаева Д. И., Бережанская С. Б. Патогенетические механизмы формирования церебральных нарушений у детей раннего возраста, перенесших гипоксию в перинатальном периоде. *Современные проблемы науки и образования.* 2014. № 4. URL: http://www.science- education.ru/ru/article/view?id=14340 (дата звернення: 25.02.2020).
25. [Исследование энергетического метаболизма и кальций-](http://elibrary.ru/item.asp?id=23675287) [связывающей способности митохондрий миокарда у крыс, адаптированных к](http://elibrary.ru/item.asp?id=23675287) [хронической нормобарической гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=23675287) / С. Ю. Цибульников и др. [*Биотехносфера*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1401213)*.* 2012. [№ 3–4, т. 21–22](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1401213&selid=23675287). С. 113–116.
26. Жаворонок Т.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Агеева Т.С., Стариков Ю.В., Носарева О.Л. Изменение содержания ионов кальция и экспрессии белков-регуляторов апоптоза при тканевой гипоксии. *Международный журнал экспериментального образования.* 2013. № 4–2. С. 152–153.
27. Зависимость скорости Na+-Ca2+ обмена от внеклеточной концентрации ионов натрия и калия в изолированном сердце крысы / В.В. Алабовский и др. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011. № 2, т. 18., С. 14–17.
28. Фармакологическая коррекция токсико-гипоксической энцефалопатии у больных с тяжелыми формами острых отравлений / Г. А. Ливанов и др. *Вестник экстренной медицины.* 2017. № 3. С. 51–54.
29. The Effects of CoCl2 on HIF-1α Protein under Experimental Conditions of Autoprogressive Hypoxia Using Mouse Models / Yan-Bo Zhang et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol.15, № 6. P.10999-11012.
30. [Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и](http://elibrary.ru/item.asp?id=23648433) [возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами](http://elibrary.ru/item.asp?id=23648433) / Д. В. Сосин и др. [*Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1400236)[*терапии*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1400236)*.* 2015. [№ 1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1400236&selid=23648433), т. 13. С. 3–24.
31. Виноградов А. Ф., Иванова О. В., Салова Н. В. Антигипоксанты: обоснование и возможности применения в педиатрической практике (обзор литературы). *Верхневолжский мед. журнал.* 2010. № 3, т. 8. С. 7–10.
32. Левченкова О. С., Новиков В. Е. Возможности фармакологического прекондиционирования. *Вестник РАМН.* 2016. № 1, т. 71. С. 16–24.
33. McCarty M.F, O'Keefe J.J., DiNicolantonio J.J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. [*Open Heart*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746528/)*.* 2016. Vol. 3, № 1. URL: <https://openheart.bmj.com/content/3/1/e000365> (дата звернення: 25.02.2020).
34. Дубенко О. Е. Сосудистые и другие клинические эффекты пентоксифиллина (научный обзор). *Международный неврологический журнал*. 2016. № 1, т. 79. С. 107–112.
35. Сравнительное исследование влияния димефосфона, актовегина и трентала на выживаемость кожно-фасциального аутотрансплантата в условиях недостаточности артериального кровоснабжения и венозного стаза. Нефедов Д.А и др. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016. № 3. С. 102–109.
36. Мухутдинова Ф. И. Перфторан: патогенетические механизмы коррекции субфебрилитет. *Астраханский медицинский журнал.* 2011. № 2, т. 6. С. 261–262.
37. Абусуев А. А. [Гипоксия при остром инфаркте миокарда и её](http://elibrary.ru/item.asp?id=17698760) [коррекция перфтораном](http://elibrary.ru/item.asp?id=17698760). [*Перспективы науки*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1014663)*.* 2010. [№ 11, т. 13](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1014663&selid=17698760). С. 27–30.
38. Туховская Е. А. [Последствия ишемии головного мозга на фоне](http://elibrary.ru/item.asp?id=21066033) [введения перфторана у гипертензивных крыс SHR](http://elibrary.ru/item.asp?id=21066033). [*Наука и современность*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1236510)*.* 2010. [№ 6–2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1236510&selid=21066033). С. 137–142.
39. Зайцева М. А. [Фармакологическая активность препарата](http://elibrary.ru/item.asp?id=17736273)

[«ацизол» при экспериментальном инфаркте миокарда](http://elibrary.ru/item.asp?id=17736273) [*Вестник*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1016687)[*Оренбургского государственного университета*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1016687)*.* 2011. [№ 15, т. 134](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1016687&selid=17736273). С. 59–63.

1. Некоторые аспекты механизмов действия гемического антигипоксанта Ацизола в клинической практике и эксперименте. Шейман Б. С. и др. *Медицина неотложных состояний.* 2013. № 1, т. 48. С 79–85.
2. Шахмарданова С. А., Зеленская А. В., Галенко-Ярошевский П. А [Металлокомплексы на основе n- алкенилимидазола как редокс-регуляторы](http://elibrary.ru/item.asp?id=28090519) [гипоксических состояний](http://elibrary.ru/item.asp?id=28090519). [*Журнал фундаментальной медицины и биологии*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1747471)*.* 2016. [№ 3](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1747471&selid=28090519). С. 63–67.
3. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших / В. А. Баринов и др. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2011. № 1. С. 14–19.
4. [Влияние ацизола на кинетику карбоксигемоглобина у пожарных](http://elibrary.ru/item.asp?id=20144086) / И. А. Радионов и др. [*Медико-биологические и социально-психологические*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1134443)[*проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1134443). 2012. [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1134443&selid=20144086). С. 11–13.
5. Баринов В. А. О роли цинка в реализации антидотных и антигипоксических свойств ацизола. Сборник трудов IV съезда токсикологов России, 6–8 ноября 2013 г. Москва : Capital Press, 2013. С. 87–89.
6. Effects of Acyzol on Zinc Content in Rat Brain and Blood Plasma / A.

F. Yakimoskii et al. *Bull Exp Biol Med.* 2017. Vol. 162, № 3. P. 293–294

1. Лукк М. В., Зарубина И. В., Шабанов П. Д. [Антиоксидантные](http://elibrary.ru/item.asp?id=11452164) [свойства аминотиоловых и триазининдоловых антигипоксантов](http://elibrary.ru/item.asp?id=11452164). [*Психофармакология и биологическая наркология*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=515446)*.* 2008. № 1[–2–1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=515446&selid=11452164), т. 8. С. 2255–2263.
2. Марышева В. В. [Антигипоксанты аминотиолового ряда](http://elibrary.ru/item.asp?id=9479565). [*Обзоры*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=434329)[*по клинической фармакологии и лекарственной терапии*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=434329)*.* 2007. [№ 1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=434329&selid=9479565), т. 5. С. 17–27.
3. Марышева В. В., Михеев В. В., Шабанов П. Д. [Влияние амтизола](http://elibrary.ru/item.asp?id=18023360) [на устойчивость мышей линии shr к острой гипоксии с гиперкапнией в](http://elibrary.ru/item.asp?id=18023360) [условиях изолированного функционирования одного из полушарий](http://elibrary.ru/item.asp?id=18023360)

[головного мозга](http://elibrary.ru/item.asp?id=18023360). [*Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1040391)*.* 2012. Т. 154. [№ 10](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1040391&selid=18023360). С. 447–451.

1. Новиков В. Е., Левченкова О. С. [Влияние амтизола на](http://elibrary.ru/item.asp?id=20371653) [резистентность организма к острой гипоксии в поздний период](http://elibrary.ru/item.asp?id=20371653) [прекондиционирования](http://elibrary.ru/item.asp?id=20371653) [*Научные ведомости Белгородского*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1146522)[*государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1146522)*.* 2012. [№ 22,](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1146522&selid=20371653) [т 141](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1146522&selid=20371653). С. 130–134.
2. [Исследование антигипоксических свойств новых производных](http://elibrary.ru/item.asp?id=22991504) [гетероциклических соединений и аминокислот в условиях острой](http://elibrary.ru/item.asp?id=22991504) [кислородной недостаточности](http://elibrary.ru/item.asp?id=22991504) / Н. Ф Петухова и др. [*Вестник Брянского*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1370394)[*государственного университета*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1370394)*.* 2014. [№ 4](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1370394&selid=22991504). С. 151–155.
3. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Ботулева Н. Н. [Влияние](http://elibrary.ru/item.asp?id=22578769) [фармакологического и гипоксического прекондиционирования на](http://elibrary.ru/item.asp?id=22578769) [устойчивость организма к острой гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=22578769) [*Международный журнал*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1351419)[*прикладных и фундаментальных исследований*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1351419)*.* 2014. [№ 11-3](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1351419&selid=22578769). С. 452–454.
4. Яснецов В. В., Просвирова Е. П. Исследование влияния мексидола и цитофлавина на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012. №. 1. С. 101–102.
5. Ripoli M., D’Aprile A. Hepatitis C – virus-linked mitochondrial disfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated glycolytic adaptation. *J. Virol.* 2010. № 1. P. 647–660.
6. [Сравнительное исследование влияния липосом с различными](http://elibrary.ru/item.asp?id=17975933) [антиоксидантами на степень гемолиза и форму эритроцитов при](http://elibrary.ru/item.asp?id=17975933) [гипохлоритиндуцированном перекисном гемолизе](http://elibrary.ru/item.asp?id=17975933) / Р. А. Мухамадияров и др. [*Вестник Томского государственного педагогического университета*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1032811)*.* 2012.

[№ 8, т. 123](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1032811&selid=17975933). С. 179–186.

1. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств / О. А [Горошко](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=714106) и др. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016. № 4–5. С. 905–912.
2. Огородникова Т. Л. [Альвеолярные макрофаги: изменение](http://elibrary.ru/item.asp?id=16459535) [популяционного состава при экспериментальном воздействии](http://elibrary.ru/item.asp?id=16459535). [*Вестник*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=939601)[*новых медицинских технологий*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=939601)*.* 2010. [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=939601&selid=16459535), т. 17. С. 62–63.
3. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой церебральной ишемии в эксперименте / И. А. Волчегорский и др. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014. № 12. С. 123– 127.
4. Лесиовская Е. Е. Антигипоксанты прямого действия – перспективные нейропротекторы. *Terra Medica.* 2012. № 4. С. 49–57.
5. Воронина Т. А. [Роль гипоксии в развитии инсульта и](http://elibrary.ru/item.asp?id=25918534) [судорожных состояний. Антигипоксанты](http://elibrary.ru/item.asp?id=25918534). [*Обзоры по клинической*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1573329)[*фармакологии и лекарственной терапии*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1573329)*.* 2016. [№ 1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1573329&selid=25918534), т. 14. С. 63–70.
6. Титович И. А., Болотова В. Ц. [Экспериментальное изучение](http://elibrary.ru/item.asp?id=26382958) [антигипоксической активности нового производного аминоэтанола](http://elibrary.ru/item.asp?id=26382958). [*Биомедицина*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1593427)*.* 2016. № 2. С. 77–83.
7. Дурнецова О. С. [Адаптогены в клинической практике.](http://elibrary.ru/item.asp?id=22935116) [Возможности препарата метапрот](http://elibrary.ru/item.asp?id=22935116). *Рус. мед. журн.* 2014. [№ 4](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1367117&selid=22935116). С. 16–21.
8. Шахмарданова С. А. [Новый металлокомплекс железа как](http://elibrary.ru/item.asp?id=25021125) [корректор физической работоспособности в условиях гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=25021125). [*Кубанский*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1524591)[*научный медицинский вестник*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1524591)*.* 2015. [№ 5, т. 154](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1524591&selid=25021125). С. 119–122.
9. [Влияние метапрота, янтарной кислоты и их комбинации на](http://elibrary.ru/item.asp?id=25410686) [устойчивость организма к острой гипоксической гипоксии](http://elibrary.ru/item.asp?id=25410686) / В. Д. Декканова и др. [*Бюллетень медицинских интернет-конференций*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1552439)*.* 2015. [№ 12](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1552439&selid=25410686), т. 5. С. 1770.
10. Шабанов П. Д. [Сукцинатсодержащие нейропротекторы](http://elibrary.ru/item.asp?id=22485410).

[*Поликлиника*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1346898)*.* 2014. [№ 5–1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1346898&selid=22485410). С. 32–34.

1. [Современные возможности метаболической терапии – в фокусе](http://elibrary.ru/item.asp?id=27664200) [актовегин](http://elibrary.ru/item.asp?id=27664200) / М. Н. Кочуева и др. [*Східноєвропейський журнал внутрішньої та*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1694347)[*сімейної медицини*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1694347)*.* 2015. [№ 1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1694347&selid=27664200). С. 101–108.
2. Комаров А. Н., Силина Е. В. [Нейрометаболическая терапия в](http://elibrary.ru/item.asp?id=21837040) [клинической практике](http://elibrary.ru/item.asp?id=21837040). [*Эффективная фармакотерапия*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1286665)*.* 2012. [№ 4](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1286665&selid=21837040). С. 24–28.
3. [Возможности медикаментозной коррекции функциональных](http://elibrary.ru/item.asp?id=18426462) [нарушений при постгипоксической энцефалопатии](http://elibrary.ru/item.asp?id=18426462) / М. М Одинак [*Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1098800)*.* 2012. [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1098800&selid=18426462). С. 83–88.
4. [ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432265) [International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432265) [the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432265) / A. Guekht et al. *Stroke.* 2017. Vol. 48, № 5. P.1262–1270.
5. [Actovegin, a non-prohibited drug increases oxidative capacity in](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744809) [human skeletal muscle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744809) / S. D. Sоndergаrd. 2016. *J Sport Sci.* Vоl. 16, № 7. P. 801– 807.
6. Stelmakh A, Abrahamovych O, Cherkas A. [Highly purified calf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692173) [hemodialysate (Actovegin®) may improve endothelial function by activation of](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692173) [proteasomes: A hypothesis explaining the possible mechanisms of action.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692173) *Med Hypotheses.* 2016. Vol. 95. P. 77–81.
7. [Increased Hepatic Mitochondrial FA Oxidation leads to lower TG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473603) [levels in Rat Liver and Plasma, and is associated with Upregulation of Uncoupling](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473603) [Proteins and Downregulation of Apolipoprotein C-III](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473603) / C. Lindquist et al. *J Lipid Res.* 2017. Vol. 58, № 7. P. 1362–1373.
8. [EPO-cyclosporine combination therapy reduced brain infarct area in](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28469772) [rat after acute ischemic stroke: role of innate immune-inflammatory response,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28469772) [micro-RNAs and MAPK family signaling pathway /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28469772) C. M. Yuen et al. *Am J Transl Res.* 2017. Vol. 9, № 4. P. 1651–1666.
9. Коробко В. М. [Цитохром C как маркер редокс-процессов с](http://elibrary.ru/item.asp?id=25458903) [участием нитроксидных соединений](http://elibrary.ru/item.asp?id=25458903). [*Фундаментальные и прикладные*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1554260)[*исследования: проблемы и результаты*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1554260)*.* 2016. [№ 24](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1554260&selid=25458903). С. 151–154.
10. [Mitochondrial LON Protease-Dependent Degradation of Cytochrome](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442264) [c Oxidase Subunits under Hypoxia and Myocardial Ischemia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442264) / NBV Sepuri et al. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017. Vol. 1858. № 7. P. 519–528
11. [The metabolic syndrome induces early changes in the swine renal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363084) [medullary mitochondria](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363084) / A. Eirin et al. *Transl Res.* 2017. Vol. 184. P. 45–56.
12. Yu Q, Li X, Cao X. [Linarin could protect myocardial tissue from the](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28340376) [injury of Ischemia-reperfusion through activating Nrf-2.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28340376) *Biomed Pharmacother.* 2017. Vol. 90. P. 1–7.
13. Юбицкая Н. С., Антонюк М. В., Янькова В. И. [Комбинированное](http://elibrary.ru/item.asp?id=17954115) [применение аторвастатина и антиоксиданта коэнзим Q10 при](http://elibrary.ru/item.asp?id=17954115) [метаболическом синдроме](http://elibrary.ru/item.asp?id=17954115). [*Сибирский научный медицинский журнал*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1030643)*.* 2012.

[№ 4](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1030643&selid=17954115), т. 32. С. 45–51.

1. Препараты с антигипоксическими свойствами в предоперационной подготовке больных / С. С. Шестопалов и др. *Медико- биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2013. № 3. С. 33–36.
2. Заднипряный И. В., Сатаева Т. П. Применение антигипоксантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиций ее морфо-функциональных особенностей (обзор литературы). *Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований.* 2013. № 1, т. 1. С. 13–21.
3. Батаев Х. М., Сайдуллаева М. Г. Обоснование применения гипоксена в комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2017. №. 9, т. 19, С 22–26.
4. [Расширенные возможности применения коэнзима Q10 у больных](http://elibrary.ru/item.asp?id=19624504) [сердечно-сосудистыми заболеваниями](http://elibrary.ru/item.asp?id=19624504) / А. И. Мартынов и др. [*Евразийский*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1132070)[*кардиологический журнал*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1132070)*.* 2013. [№ 1](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1132070&selid=19624504). С. 52–62.
5. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана / М. Т. Баедилова и др. *Рос вестн перинатол и педиат.* 2017. Vol. 62, № 1. P. 74–80.
6. Морозов И. Д. [Маточное молочко и убихинон-10, как](http://elibrary.ru/item.asp?id=27644901) [протекторы, при гипобарической гипоксии у крыс](http://elibrary.ru/item.asp?id=27644901). [*Символ науки*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1693620)*.* 2016. [№ 3–](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1693620&selid=27644901) [4, т. 15](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1693620&selid=27644901). С. 56–57.
7. Влияние пренатальной гипоксии на функцию гипофизарно- адренокортикальной системы и рабочую память у крыс / Е. И. Тюлькова и др. *Фізіологічний журнал.* 2013. № 6, т. 59. С. 116–123.
8. [The Novel Combination of Theophylline and Bambuterol as a](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467859) [Potential Treatment of Hypoxemia in Humans](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467859) / T. E. Strand et al. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017. Vol. 95, № 9. P. 1009-1018.
9. Салыга Н. О. [Влияние L-глутаминовой кислоты на показатели](http://elibrary.ru/item.asp?id=20776697) [перекисного окисления липидов и активность отдельных антиоксидантных](http://elibrary.ru/item.asp?id=20776697) [ферментов](http://elibrary.ru/item.asp?id=20776697). [*Біологія тварин*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1212810)*.* 2012. [№ 1–2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1212810&selid=20776697), т. 14. С. 188–192.
10. [Сравнение нейротропных эффектов L-глутаминовой кислоты и ее](http://elibrary.ru/item.asp?id=20843430) [нового производного гидрохлорида b-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-](http://elibrary.ru/item.asp?id=20843430) [135, глутарона)](http://elibrary.ru/item.asp?id=20843430) / И. Н. Тюренков и др. [*Бюллетень экспериментальной*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1219310)[*биологии и медицины*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1219310)*.* 2013. [№ 12](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1219310&selid=20843430), т. 156. С. 745–748.
11. Салига Н. Каталазна та супероксиддисмутазна активність в окремих органах щурів за впливу L-глутамінової кислоти. *Вестник киевского национального университета им. Тараса Шевченко. Серия: Биология.* 2013.

№ 1, т. 63. С. 43–45.

1. [Guanosine Protects Against Traumatic Brain Injury-Induced](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830534) [Functional Impairments and Neuronal Loss by Modulating Excitotoxicity,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830534) [Mitochondrial Dysfunction, and Inflammation](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830534) / R. D. Gerbatin et al. *Mol Neurobiol*. 2017. Vol. 54, № 10. P. 7585–7596.
2. Алексеева Е. В. Изменение содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии при гипоксии. *Вестник современной клинической медицины.* 2016. № 5, т. 9. С. 14–25.
3. Влияние вещества πq1983 на энергетический обмен и потребление кислорода в условиях острой экзогенной гипоксии / Д. В. Сосин и др. [*Экология человека*](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1367375)*.* 2015. № 1. С. 21–27.
4. Нейропротективная терапия в ангионеврологии / Румянцева С. А. и др. *Рус. мед. журнал*. 2007. № 10, т. 15. С. 855–859.
5. Сравнительный анализ эффективности металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов в эксперименте / А. В. Евсеев и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018. № 2, т. 16. С. 18–24.
6. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения / Д. В. Сосин и др. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2012. № 2. С. 34–40.
7. Менчиков Л. Г., Игнатенко М. А. Биологическая активность органических соединений германия. *Химико-фармацевтический журнал.* 2012. № 11, т. 46. С. 3–6.
8. Кресюн В. Й., Сейфулліна І. Й., Годован В. В. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію. *Одеський медичний журнал.* 2011. № 1. С. 31–35.
9. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов. Рига : Зинатне, 1990. 191 с.
10. Хромова Н. Ю., Гар Т. К., Миронов В. Ф. Герматраны и их аналоги. Москва : НИИТЭХИМ, 1985. 33 с.
11. Goodman S. Organic Germanium – Powerful Healer. *J. Comp. Med.*

1987. № 4. Р. 34–52.

1. Акбаров А. Б., Харитонов Ю. Я., Исламов М. Н. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение- специфическая активность биокомплексов. *Журнал неорганической химии.* 1993. № 2, т. 38. С. 312–327.
2. Улахович Н. А. Комплексы металлов в живых организмах.

*Химия, биохимия.* 1997. № 8. С. 26–31.

1. Effects of 2-carboxythylgerumanium sesquioxide (Ge-132) as an immunological modifier of postsurgical immunosuppression in dogs / Y. Nakada et al. *J. Vet. Med. Sci.* 1993. Vоl. 55, № 5. Р. 795–799.
2. Effect of germanium-132 on galactose cataracts and glycation in rats /

N. Unakar et al. *Exp. Eye Res.* 1995. Vol. 6, № 2. P. 155–164.

1. Dose dependency of germanium-dioxide-induced nephrotoxicity in rats / T. Sanai et al. *Nephron.* 1991. Vol. 57, № 3. P. 349–354.
2. Lahans T. Integrating Conventional and Chinese Medicine in Cancer Care: A Clinical Guide. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2007. 376 р.
3. Analgesic effect of novel organogermanium compound, GE-132 / M. Hachisu et al. *J. Pharmacobiodyn.* 1983. Vol. 6, № 11. P. 814–820.
4. Yang M. K. Y. G. Kim Protective role of germanium-132 against paraquat-induced oxidative stress in the livers of senescence-accelerated mice*. J. Toxicol Environ Health A.* 1999. Vol. 58, № 5. P. 289–297.
5. Nakamura T., Takeda T., Tokuji Y. The Oral Intake of Organic Germanium, Ge-132, Elevates α-Tocopherol Levels in the Plasma and Modulates Hepatic Gene Expression Profiles to Promote Immune Activation in Mice. *Int J. Vitam Nutr Res.* 2014. Vol. 84, № 3–4. P. 183–195.
6. Antiviral activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in mice infected with influenza virus / H. Aso et al. *J. Biol Response Mod.* 1989. Vol. 8, № 2. Р. 180–199.
7. Ho C. C., Chern Y. F., Lin M. T. Effects of organogermanium compound 2-carboxyethyl germanium sesquioxide on cardiovascular function and motor activity in rats. *Pharmacology.* 1990. Vol. 41, № 5. Р. 286–291.
8. DNA binding specificity and cytotoxicity of novel antitumor agent Ge 132 derivatives / G. Shangguan et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005. Vol. 15, № 12. Р. 2962–2965.
9. Positive inotropic drugs and drugs used in dysrhythmias. *Side Effects of Drugs Annual* / Edited by J. K. Aronson. Elsevier, 2008. Vol. 30. P. 209–222.
10. Propagermanium: a nonspecific immune modulator for chronic hepatitis / B. C. Hirayama et al. *J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 30, № 6. P. 525–532.
11. Wakabayashi Y. Effect of germanium-132 on low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi hypercholesterolemic rabbits. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2001. Vol. 65, № 8. P. 1893–1896.
12. Prevention of trabecular bone loss in the mandible of ovariectomized rats / G. Jiang et al. *J. Oral Sci.* 2004. Vol. 46, № 2. P. 75–85.
13. Unakar N. J., Tsui J, Johnson M. Effect of pretreatment of germanium-132 on Na(+)-K(+)-ATPase and galactose cataracts. *Curr Eye Res.* 1997. Vol. 16, № 8. P. 832–837.
14. Germane facts about germanium sesquioxide: I. Chemistry and anticancer properties / B. J. Kaplan et al. *J. Altern. Complement.* Med. 2004. Vol. 10, № 2. P.337–344.
15. Synthesis and evaluation of novel organogermanium sesquioxides as antitumor agents / C. L. Zhang et al *Bioinorganic Chem. Applicat.* 2009. Article ID 908625. Р. 1–8.
16. Zhou Z., Deng Y., Wan H. Structural diversities of cobalt (II) coordination polymers with citric acid. *American Chem. Soc.* 2005. Vоl. 5, № 3. Р. 1109–1117.
17. Radioprotective Activity and Synthesis of Siladithioacetals and Germadithioacetals Derived from N-substituted Naphthylethylimidazoline / B. Célariès et al. *Met Based Drugs.* 2001. Vol. 8, № 4. P. 199–210.
18. Menchikov L. G. Ignatenko M. A. Biological Activity of Organogermanium Compounds (A Review). *Translated from Khimiko- Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2012. Vol. 46, № 11. Р. 3–6.
19. Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine / E. Lukevics et al. *J. Wiley, Chichester, England.* 2005. Vol. 15. P. 279–295.
20. Synthesis, molecular structure and biological activity of Bromobenzylgermatranes / E. Lukevics et al. *Journal of Organometallic Chemistry.* 2002. Vol. 659. Р. 165–171.
21. Ye L., Zhang W. Synthesis and biological activity of 3 - (2, 8, 9- trioxa-aza-1-germatricyclo [3.3.3.0] undecane-1-yl) - hydroxycinnamic acids. *Medicinal Chemistry.* 2007. Vol. 3, № 5. Р. 466–468.
22. Synthesis and biological activity of 3-(2, 8, 9-trioxa-aza-1- germatricyclo [3. 3. 3. 0] undecane-1-yl) - caffeic acid / L. Ye et al. *Med Chem.* 2009. Vol. 5, № 4. Р. 382–384.
23. A novel organogermanium protected atopic dermatitis induced by oxazolone / L. Ye et al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010. Vol. 20, № 14. Р. 4032– 4034.
24. Synthesis and biological evaluation of water-soluble organogermanium / S. Choi et al. *Eur J Med Chem.* 2010. Vol. 45, № 4. Р. 1654– 1656.
25. Synthesis and biological activity of silyl- and germylsubstituted trifluroacetylfurans / L. Ignatovich et al. *Met Based Drugs.* 2001. Vol. 8, № 4. Р. 211–214.
26. Germa-gamma-lactones as novel inhibitors of bacterial urease activity

/ Z. Amtul et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007. Vol. 356, № 2. Р. 457–463.

1. Badawi А. M., Hafiz A. A. Synthesis and Immunomodulatory Activity of Some Novel Amino Acid Germinates. *J. Iran. Chem. Soc.* 2007. Vol. 4,

№ 1. Р. 107–113.

1. Тимчишин О. Л. Фармакологічна активність нової біологічно активної речовини – купрум-оксі-етилідендифосфонатогерманату : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.03.05. Одеса, 2015. 22с.
2. Xie W., Chen X., Yang K. Effects of selenium and germanium on lipid peroxidation in rats fed with low-selenium grain. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1996. Vol. 30, № 2. P. 88–90.
3. Pronai L., Arimori S. Decreased plasma superoxide scavenging activity in immunological disorders--carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-

132) as a promoter of prednisolone. *Biotherapy.* 1992. Vol. 4, № 1. P. 1–8.

1. Hepatoprotective effect of propagermanium on Corynebacterium parvum and lipopolysaccharideinduced liver injury in mice / S. Yokochi et al. *Scand J Immunol.* 1998. Vol. 48, № 2. Р. 183–191.
2. Ishiwata Y. Protection against concanavalin A-induced murine liver injury by the organic germanium compound, propagermanium / Y. Ishiwata et al. *Scand J Immunol.* 1998. Vol. 48, № 6. P. 605–614.
3. Propagermanium: a nonspecific immune modulator for chronic hepatitis B / C. Hirayama et al. *J Gastroenterol.* 2003. Vol. 38, № 6. P. 525–532.
4. Propagermanium reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via inhibition of macrophage infiltration / T. Yamashita et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002. Vol. 22, № 6. P. 969–974.
5. Long-term treatment with propagermanium suppresses atherosclerosis in WHHL rabbits / Y. Eto et al. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2003. Vol. 41, № 2. P. 171–177.
6. An anti-inflammatory drug, propagermanium, may target GPI- anchored proteins associated with an MCP-1 receptor, CCR2 / S. Yokochi et al. *J Interferon Cytokine Res.* 2001. Vol. 21, № 6. Р. 389–398.
7. Effectiveness of propagermanium treatment in multiple myeloma patients / Y. Tsutsumi et al. *Eur J. Haematol.* 2004. Vol. 73, № 6. P. 397–401.
8. Di Martino M. J. Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium / M. J. Di Martino et al. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1986. Vol. 236,

№ 1. P. 103–110.

1. Antitumor effect in mice of an organic germanium compound (Ge-

132) when different administration methods are used / H. Aso et al. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1985. Vol. 12, № 12. P. 2345–2351.

1. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model / T. Higara et al. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 1996. Vol. 54, № 11. P. 1327–1333.
2. Germanium organic g-interferon and inhibitor of interferonaction inducers / F. J. Yershov et al. *Eur. Fed. Immunol. Soc. Abstr.* 1990. P. 130.
3. Колесникова О. П. Механизмы иммуномодулирующего эффекта германийорганических соединений / О. П. Колесникова и др. *Иммунология.* 1995. № 1. С. 27–30.
4. Кудрин А. В. Скальный А. В. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. *Микроэлементы в медицине.* 2001. № 2, т. 2. С. 31–39.
5. Мансурова Л. А. Влияние изопроксисилартрана и изопроксигерматрана на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани. *Докл. АН СССР.* 1982. № 6, т. 262. С. 1505–1506.
6. Suppression and acceleration of experimental amyloidosis in mouse model / T. Suzuki et. аl. *Acta Pathol. J.* 1980. Vol. 30, № 4. P. 557–564.
7. Activation of lymphocytes under the influence of an influenza vaccine combined with a low molecular weight germanium organic compound / V. A. Liashenko et al. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2012. № 6. P. 64–68.
8. Neuroprotective MK801 is associated with nitric oxide synthase during hypoxia/reoxygenation in rat cortical cell cultures / H. M. Huang et al. *J. Cell. Biochem*. 2002. Vol. 84, № 2. Р. 367–376.
9. Yoshinar O., Shiojima Y., Igarashi K. Hepatoprotective effect of germanium-containing Spirulina in rats with (D)-galactosamine- and lipopolysaccharide-induced hepatitis. *Br J. Nutr.* 2014. Vol. 111, № 1. P. 135–140.
10. Годован В. В. Кресюн Н В. Вивчення протиаритмічних властивостей біологічно активних речовин – похідних дифосфонатів германію (Повідомлення 2). *Одеський медичний журнал.* 2006. № 1, т. 93. С. 11–15.
11. Годован В. В. Фармакологія гепатозахисної дії нових координаційних сполук германію з біолігандами: автореф. дис. … канд. мед. наук. Одесса, 1998. 17 с.
12. Годован В. В., Н. В. Кресюн. Вплив магнієвої солі дифосфонату германію на активність АТФ-аз мітохондрій міокарда на експериментальній міокардіодістрофії. *Досягнення біології та медицини.* 2006. № 1, т. 7. С. 24– 29.
13. Сейфуллина И. Й., Чабаненко Е. А., Марцинко Е. Э. Образование и реакционная способность бисцитратогерманиевых кислот. *Вiсник ОНУ.* 2012. № 3, т. 17. С. 13–22.
14. Лукьянчук В. Д., Рисухина Н. В., Сейфуллина И. И. ЭПР- спектрометрический анализ протекторного действия координационного соединения германия с магнием и оксиэтилидендифосфоновой кислотой в условиях синдрома длительного раздавливания. *Журнал АМН України.* 2008.

№ 3, т. 14. С. 592–560.

1. Лук’янчук В. Д., Немятих О. Д., Савченкова Л. В. Вплив координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою на кінетику рівня парамагнітних центрів гепатоцитів у щурів в умовах гіпоксії замкнутого простору. *Ліки.* 2002. № 5. С. 81–85.
2. Немятых О. Д. Влияние координационного соединения германия с никотиновой кислотой на окислительно-антиоксидантное равновесие в мозге крыс с гипоксией замкнутого пространства. *Фармаком.* 2002. № 3. С. 180–184.
3. Внукова М. О. Фармакологічна корекція гепатотоксичності протитуберкульозних засобів координаційною сполукою германію з нікотинамідом. *Військова медицина України.* 2007. № 1–2. т. 7. С. 41–46.
4. Сейфуллина И. И. Марцинко Е. Э. Гомо- и гетерометаллические комплексонаты германия (IV). Одеса : Фенікс, 2011. 168 с.
5. Крилова О. В. Фармакокінетичний аналіз церебропротекторної дії координаційної сполуки германію з оксиетилідендифосфоновою кислотою та пірацетамом : автореф. дис. … канд. фарм. наук : 14.03.05. О. В. Крилова. Харків, 2010. 20 с.
6. Рисухина Н. В., Сейфуллина И. Й., Марцинко Е. Э. Токсикометрические параметры МИГУ-6 – потенциального средства для лечения синдрома длительного раздавливания / *Современные проблемы токсикологии.* 2007. № 3. С. 59–61.
7. Чадова Л. В. Влияние нового потенциального нейропротектора – МИГУ-1 на состояние антиоксидантного профиля в условиях острой цереброваскулярной недостаточности. *Український медичний альманах*. 2007.

№ 6. С. 164–168.

1. Фармакологічні ефекти германійорганічних сполук / І. Й. Сейфулліна та ін. *Одеський медичний журнал.* 2002. № 6. С. 110–114.
2. Кресюн В. Й. Фармакокинетическая характеристика МИГУ-1 в норме и в условиях церебральной ишемии / В. Й. Кресюн и др. *Журнал АМН України.* 2008. № 3. С. 582–592.
3. Лук’янчук В. Д. Фармакокінетичний профіль МІГУ-5 в нормі та на моделі ендотоксемії / В. Д. Лук’янчук та ін. *Журнал АМН України*. 2012.

№ 4. С. 529–535.

1. Крилова О. В. Порівняльна фармакокінетика нового потенційного церебропротектора ВІТІН-1 на етапі абсорбції в нормі і при церебральній ішемії. *Фармацевтичний журнал.* 2010. № 2. С. 73–77.
2. Кресюн В. Й. Спектр розподілення координаційної сполуки германію з пірацетамом в організмі щурів в нормі та за умов ішемії головного мозку / В. Й. Кресюн та ін. // *Журнал АМН України.* 2010. № 1. С. 149–159.
3. Особливості біотрансформації нового потенційного церебропротектора ВІТІН-1 у нормі та при церебральному ішемічному інсульті / О. В. Крилова та ін. // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2009. № 3, т. 10. С. 5–20.
4. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекоменд. / под ред. член-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. К. : Авиценна, 2002. 567 с.
5. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів : методичні рекомендації / В. Д. Лук’янчук, Л. В. Савченкова, О. Д. Немятих, В. М. Радіонов. К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. 27 с.
6. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. *Фармакология и токсикология.* 1962. № 1, т 23. С. 115–120.
7. BioStat : веб-сайт. URL: [www.analystsoft.com/ru/products/biostat/](http://www.analystsoft.com/ru/products/biostat/) (дата звернення: 03.03.2020).
8. Лукьянчук В. Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты (обзор литературы). *Современные проблемы токсикологии*. 1998. №2. С. 12–14.
9. Рыболовьев Ю. Р., Рыболовьев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Докл. АН СССР.* 1979. № 6, т. 247. С. 1513–1516.
10. Способ моделирования гипоксии с гиперкапнией у животного : пат. 2251158 RU : МПК [G09B23/28](http://www.freepatent.ru/MPK/G/G09/G09B/G09B23/G09B2328) № 2003133679/14 ; заявл. 18.11.2003 ; опубл. 27.04.2005, Бюл. № 12.
11. Кравец Д. С., Лукьянчук В. Д., Рисухина Н. В. Разработка математической модели режима дозирования германийорганического соединения (МИГУ–6) при синдроме длительного раздавливания. *Журнал АМН України.* 2008. № 1, т. 14. С. 167–176.
12. Крилова О. В. Математичне моделювання та експериментальне обґрунтування оптимального режиму дозування координаційної сполуки германію з пірацетамом при ішемічному інсульті головного мозку / О. В Крилова та ін. *Одеський медичний журнал.* 2009. № 2. С.17–20.
13. Немятих О. Д. Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою в умовах гіпоксії замкнутого простору. *Фармац. журн*. 2002. № 4. С. 86–90.
14. Чадова Л. В. Визначення режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою на моделі гострої ішемії головного мозку щурів / *Ювілейний VIII з’їзд Всеукраїнського лікарського товариства* (Івано-Франківськ, 21-22 квітня 2005 року) : матеріали. К. : ВУЛТ, 2005. С. 348
15. Влияние армадина на периферический нерв при коррекции паклитаксел-индуцированной нейропатии в эксперименте / Н. Н. Островский и др. *Мир медицины и биологии.* 2019. № 4. С. 218–223.
16. Порівняльні скринінгові дослідження в ряду координаційних сполук германію на моделі гіпоксії замкнутого простору / В.Д. Лук’янчук та ін. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва.* 2013.

№ 1. С. 81–84.

1. Бронштейн И. Н., Семендяев К. А. Справочник по математике. М. : Наука, 1967. С. 571–584.
2. Максимов В. Н. Многофакторный эксперимент в биологии. М. : МГУ, 1980. 279 с.
3. Моклячук М. П. Варіаційне числення. Екстремальні задачі. К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2009. 380 с.
4. Налимов В. В. [Теория эксперимента](http://www.biometrica.tomsk.ru/lib/books/Nalimov_4.djvu). М. : Наука, 1971. 208 с.
5. Налимов В. В., Чернова Н. А. [Статистические методы](http://www.biometrica.tomsk.ru/lib/books/Nalimov_3.djvu) [планирования экстремальных экспериментов](http://www.biometrica.tomsk.ru/lib/books/Nalimov_3.djvu). М. : Наука, 1965. 340 с.
6. Hyams Development : веб-сайт. URL: <https://www.curveexpert.net/> (дата звернення: 03.03.2020).
7. Доклиническое изучение фармакокинетики лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. проф. В. С. Даниленко. К. : ГФЦ МЗ Украины, 2002. С. 548–559.
8. Методичні рекомендації по доклінічному вивченню фармакокінетики лікарських засобів / Головенко М. Я. та ін. К. : МОЗ України, Український фармакологічний комітет, 1995. 27 с.
9. Спосіб визначення мікрокількостей германію в тканинах тварин : пат. на корисну модель 38285А Україна, МПК (2001) А61 13 5/00.

№ 2000063521 ; заявл. 13.06.2000 ; опубл. 15.05.01, Бюл. № 4.

1. Phoenix 8.1. Phoenix PK / PD Modeling and Simulation Software : веб-сайт. URL: https://[www.certara.com/software/](http://www.certara.com/software/) (дата звернення: 03.03.2020).
2. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) / Головенко Н. Я. и др. К. : Государственный научно- экспертный центр лекарственных средств, 1999. 70 с.
3. Липперт Г. Международная система единиц (СИ) в медицине / перевод с нем. М. Н. Молоденкова. М. : Медицина, 1980. 208 с.
4. Кузенко М. С. Статистика в медико-биологических исследованиях. *Научный журнал.* 2017. №. 7. С. 6–10.
5. Лукьянчук В. Д. Методические основы лекарственной токсикометрии на доклиническом этапе. *Вісник фармакології та фармації.* 2008. № 7. С. 20–23.
6. Дороговоз С. М., Лукьянчук В. Д., Шеймана Б. С. Лекарственная токсикология : учебник-справочник. Х. : Титул, 2015. 592 с.
7. Измеров Н. Ф., И. В., Саноцкий, Сидоров К. К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии : справочник. М. : Медицина, 1977. 240 с.
8. Acute hypoxia produces a superoxide burst in cells / P. [Hernansanz-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hernansanz-Agust%C3%ADn%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24637263) [Agustín](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hernansanz-Agust%C3%ADn%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24637263) et al. [*Free Radic Biol Med.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637263) 2014. Vol. 71. P. 146–156.
9. First aid kit for hypoxic survival: sensors and strategies / J. [López-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=L%C3%B3pez-Barneo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20578845) [Barneo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=L%C3%B3pez-Barneo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20578845) et al. [*Physiol Biochem Zool.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578845) 2010.Vol. 83, № 5. P. 753–763.
10. Лукьянчук В. Д., Шебалдова Е. А., Кравец Д. С. Фармакометрические исследования нового антигипоксанта ВИТАГЕРМ-3 по разработке режима дозирования. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2013. № 4. С. 66–69.
11. Рисухіна Н. В. Фармако-математичні дослідження германійвмісної сполуки при синдромі тривалого розчавлювання. *Працюємо, творимо, презентуємо* : матеріали 76-ї Міжвуз. наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, 26–27 квітня 2007 р. : тези доп. Івано- Франківськ, 2007. С. 200–201.
12. Лук’янчук В. Д., Вітохіна Н. В., Кравець Д. С. Використання комп’ютерного математичного моделювання в розробці режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом при гіпоксичному синдромі. *Фармацевт. журн.* 2010. № 3. С. 94– 98.
13. Лукьянчук В. Д. Разработка дозового режима ВИТАГЕРМ-2 при закрытой черепно-мозговой травме с использованием многофакторного регрессионного анализа / В. Д Лукьянчук и др. *Журнал НАМН України.* 2013.

№ 1, т 19. С. 104–108.

1. Методические указания к решению задач по интерполяции функций : учебно-методическое пособие / Калашников А. Л., Потёмин Г. В., Федоткин А. М., Фокина В. Н. Нижний Новгород : Нижегородский госуниверситет, 2016. 35 с.
2. Дрозин А. Ю., Доценко С. В. Методические указания к выполнению лабораторной работы №1 по дисциплине «Методы информационной оптимизации систем и процессов». Севастополь : Изд-во СевНТУ, 2012. 14 с.
3. Алексеев Е.Р., Чеснокова О.В., Рудченко Е.А. Scilab: Решение инженерных и математических задач. М. : ALT Linux: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. 269 с.
4. Погадаева Н. И. Обработка экспериментальных данных методами Лагранжа и Ньютона. Методические указания к выполнению лабораторной работы по дисциплине «Информатика» для студентов 240100 «Химическая технология», 241000 «Энерго-и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии» и 240700 «Биотехнология». Томск : изд. ТПУ, 2014. 16 с.
5. Амосов А. А., Дубинский Ю. А., Копченова Н. В. Вычислительные методы : учебное пособие. СПб. : Изд-во «Лань», 2014. 672 с.
6. Мирошниченко И. И. Роль и место фармакокинетики при разработке новых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2014. № 2. С. 152–156.
7. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.

: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 872 с.

1. Регуляторы энергетического обмена. Клинико- фармакологические аспекты / под ред. В. А. Хазанова. Томск: Изд-во Томского ун-та, 2004. 136 с.
2. Хазанов, В. А., Васильев К. Ю., Диш А. Ю. Влияние нормобарической гиперкапнической гипоксии на систему энергопродукции митохондрий печени мышей в эксперименте. *Компенсаторно- приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты* : мат. Всерос. конф. Новосибирск, 2004. С. 23–24.
3. Sara E. Rosenbaum. Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2011. 430 p.
4. Лукьянчук, В. Д., Кравец Д. С. Введение в общую фармакокинетику : учеб. пособие для студ. фарм., леч. и пед. фак-тов мед. вуза. Луганск : ФОП Пальчак А. В., 2013. 115 с.
5. Blackburn S. C., Stanton M. P. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Semin Pediatr Surg.* 2014. Vol. 23, № 6. P. 326–330.
6. Guyton Arthur C., Hall John. E. Textbook of Medical Physiology. 13th Edition. Philadelphia, P A : Elsevier Science, 2016. 1168 р.
7. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным / И. Е. Макаренко и др. *Международный вестник ветеринарии.* 2013. № 3. С. 78–84.
8. Knoop Kevin J., Stack Lawrence B., Storrow Alan B., Thurman R. Jason. Atlas of Emergency Medicine 4th Edition. McGraw-Hill Education / Medical, 2016. 1008 p.
9. Адамс Х-А., Атлас по неотложной помощи / Адамс Х-А., Флемминг А., Фридрих Л., Рушулте Х. М. : МЕДпресс-информ, 2009. 216 с.
10. Шебалдова К. О. Експериментальне обґрунтування розробки засобів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в ряду координаційних сполук германію : дис. … канд. мед. наук : 14.03.05 / Ін-т фармакології та токсикології НАМН України. Київ, 2014. 240 с.
11. Seydel Joachim K., Wsese М. Drug−Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling. Methods and Principles in Medicinal Chemistry.Wiley-VCH, Weinheim. 362 p.
12. Садовниченко Ю. А., Мясоедов В. В. Клеточные мембраны. Транспорт веществ через плазмалемму: метод. реком. для самост. внеауд. работы студ. Харьков: ХНМУ, 2015. 15 с.
13. Сейфуллина И. И., Марцинко Е. Э. Координационные соединения германия(IV) с анионами лимонной, винной и ксиларовой кислот. Одесса: Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, 2015. 48 с.
14. Зильбернагль С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. М. : Практическая медицина, 2015. 448 с.
15. Литвицкий П. Ф. Гипоксия. *Вопросы современной педиатрии.*

2016. № 1, т. 6. С. 45–58.

1. Heinonen IH, Boushel R, Kalliokoski KK. The Circulatory and Metabolic Responses to Hypoxia in Humans - With Special Reference to Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Front Endocrinol.* 2016. Vol. 7. P. 116. URL: https://[www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2016.00116](http://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2016.00116) (дата звернення 25.02.2020).
2. Овчинникова Л. К. Распределение лекарственных средств в организме: биологические барьеры, связывание лекарств с белками крови и тканей. *Новая аптека Эффективное управление.* 2008. № 6. С. 50–53.
3. Белоусов, Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия». М. : Литтерра, 2005. 288 с.
4. Садовниченко Ю.А., Мясоедов В.В. Клеточные мембраны. Транспорт веществ через плазмалемму: метод. реком. для самост. внеауд. работы студ. Харьков : ХНМУ, 2015. 15 с.
5. Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение М. : Издательство РАМН, 2003. 208 с.
6. Борисова Е. О. Основы фармакокинетики лекарственных средств.

*Справочник поликлинического врача.* 2014. № 6. С.44–51.

1. Значение предмета по выбору «Химическая природа лекарственных веществ» для последующего образования провизора. *Смоленский медицинский альманах.* 2017*.* № 4. С. 113–119.
2. Таширова О. А. Раменская Г. В. Изучение фармакокинетических свойств липофильных и гидрофильных производных тиамина. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2012. № 11, т. 2. P. 964
3. Фармакокинетический мониторинг лекарственных средств. Учебное пособие для магистров специальности: 224. Технологии медицинской диагностики и лечения и для студентов специальности 7.12020101 Фармация / Беленичев И. Ф. и др. Запорожье : ЗГМУ, 2018. 94 с.
4. Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 11th Edition* / Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. Elsevier, 2013. P. 1–93.
5. Chen Y., Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier // *Advanced Drug Delivery Rev.* 2012. P. 640–665.
6. Механизмы транспорта веществ сквозь гематоэнцефалический барьер / А. А. Зубова та ін. *Научный альманах.* 2016. №3-3, т. 17. С. 273–278.
7. Макаренко А. Н., Карандеева Ю. К. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях. *Вісник проблем біології і медицини: Український науково-практичний журнал.* 2013. № 2. С. 27–32.
8. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Шабанов П. Д. Безопасность новых протекторов остройэкзогенной гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2012. № 4, т. 10. С. 58–62.
9. Nilsson Goran E. Respiratory Physiology of Vertebrates. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. 350 p.
10. Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017. № 4, т. 14. С. 52–60.
11. Na+-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia / H. Chen et al. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005. Vol. 25, № 1. Р. 54–66.
12. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K- Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury / K. T. Lu, T. C. Huang, Y. H. Tsai, Y. L. *Yang. J. Neurochem.* 2017. Vol. 140, № 5. Р. 718–727.
13. Georgieva J. V., Hoekstra D., Zuhorn I. S. Smuggling Drugs into the Brain: An Overview of Ligands Targeting Transcytosis for Drug Delivery across the Blood-Brain Barrier. *Pharmaceutics.* 2014. P. 557–583.
14. Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017. № 3. т. 14. С.44–50.
15. A new look at cerebrospinal fluid circulation / T. Brinker, E. Stopa, J Morrison., P. Klinge. *Fluids Barriers CNS.* 2014. Vol. 11. Р. 10–21.
16. Smith A. J., Jin B.-J., Verkman A. S. Muddying the water in brain edema? *Trends Neurosci.* 2015. Vol. 38. Р. 331–332.
17. Куликов В. П., Кузнецова Д. В., Заря А. Н. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная СО2-реактивность в патогенезе артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2017. № 5, т. 23. С.433–446.
18. Stokum J. A., Gerzanich V., Simard J. M. Molecular pathophysiology of cerebral edema // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36, № 33. Р. 513– 538.
19. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood- cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences / *Fluids. Barriers CNS*. 2011. Vol. 8, № 1. Р. 3.
20. Song L., Pachter J. S. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells *Microvasc. Res.* 2004.Vol. 67, № 1. Р. 78–89.
21. Козловский В. И. Механизмы регуляции коронарного кровотока, опосредованной эндотелиальными сосудорасширяющими факторами: монография : Гродно : ГрГМУ, 2011. 216 с.
22. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю. Л. Шевченко, П. Е. Асташев, С. А. Матвеев В. Г. Гудымович. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2011. № 2, т. 6. С. 9–15.
23. Лупинская З. П. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. *Вестник КРСУ*. 2003. № 7, т. 3. С. 107–114.
24. Landmesser Ulf, Harrison D.G., Drexler H. Oxidant stress – a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease / *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2006. Vol.62, № 1 P. 13–19.
25. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия / В. М. Олесова, О. Ю. Маркатюк, Ю. Ю. Юрова, А. Г. Обрезан. *Кардиология*. 2013. № 1, т. 53. С. 66–71.
26. Hypoxia and the Circulation / edited by R. C. Roach et al. New York : Springer, 2007. 348 p.
27. Воробьев Д. В. Математическое моделирование фармакокинетических процессов применения микроэлементных препаратов при гипоэлементозах / *Фундаментальные исследования.* 2011. № 11-2. С. 402–406.
28. Michel C. C. Fluid exchange in the microcirculation. *J. Physiol.* 2004. Vol. 557, № 3. P. 701–702.
29. A model of dual circulation in liver acini with hypoxia regulated adenosine secretion / S. Kurbel et al. *Med Hypotheses.* 2003. Vol. 60, № 4. P. 515– 519.
30. Грачова В. В., Карпова И. В Основы физиологии почки. СПб. : СпецЛит, 2017. 55 с.
31. Шраменко Е. К., Шкарбун Л. И. Сравнительная оценка изменений почечного кровотока при различных вариантах острого повреждения почек *Медицина неотложных состояний.* 2014. № 4. С. 78–82.
32. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical / G. Faa et al*. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25. P. 68–71.
33. Urso R., Blardi P., Giorgi G. A short introduction to pharmacokinetics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2002. Vol. 6, № 2-3. P. 33–44.
34. Dale M. M., Rang H. P. Rang and Dale’s Pharmacology, 7th ed. New York : Elsevier/ Churchill Livingstone, 2012. Р. 123–131.
35. Population pharmacokinetics of modafinil and its, acid and sulfone metabolites in Chinese males / K. Y. Seng et al. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2011. Vol. 33, № 6. P. 719–729.
36. Renal tubular drug transporters / V. Launay-Vacher et al. *Nephron Physiology.* 2006. Vol. 103, № 3. P. 97–106.
37. The pharmacokinetics of sertraline in overdose and the effect of activated charcoal / J. M. Cooper et al. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2015. 2015. Vol. 79, № 2. P. 307–315.
38. Рисухіна Н. В. Пошук засобів фармакокорекції ендотоксикозу посттравматичного генезу : автореферат дис. … канд. мед. наук : 14.03.05. Київ, 2010. 20 с.
39. Ніженковський О. І. Фармакодинаміка та фармакокінетика потенційного церебропротектора ВІТАГЕРМ-2 на моделі закритої черепно- мозкової травми : дис. … канд. мед. наук : 14.03.05. Держ. установа «Ін-т фармакології та токсикології НАМН України». Київ, 2014. 240 с.
40. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*. 2007. Vol. 6, № 3. P 391–396.
41. Лук’янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Літвіненко Д. Ф., Марцинко О. Е. Фармакологічні властивості органічних та координаційних сполук германію – сучасні уявлення (огляд літератури). Фармакологія та лікарська токсикологія. 2016. № 1. С. 3–10.
42. Лукьянчук В. Д., Сейфулина И. И., Шебалдова Е. А., Марцинко Е. Э., Литвиненко Д. Ф. Координационные соединения германия: перспективы изыскания новых актопротекторов. *Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини* : матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 9–11 листопада 2015 р. Вінниця : Нілан, 2015. С. 171–172.
43. Бухтіарова Т. А., Лук’янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Кравець Д. С., Марцинко О. Е., Літвіненко Д. Ф., Козир В. А. Порівняльна токсикометрія гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот. *Вісник наукових досліджень.* 2017. № 4. С. 127–133.
44. Літвіненко Д. Ф., Лук’янчук О. В., Козир В. А. Порівняльні токсикометричні дослідження гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів з аніонами лимонної та винної кислот. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LX науково-практичної конференції присвяченої 60-річчю ТДМУ, 14 червня 2017 р. Тернопіль : ТДМУ, 2017. С. 321–322.
45. Лукьянчук В. Д., Литвиненко Д. Ф. Токсикометрический анализ нового антигипоксанта ОКАГЕРМ-4. *Problems of biology and medicine.* 2017.

№ 3. С.162–165.

1. Літвіненко Д. Ф. Доклінічні токсикометричні дослідження нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, 12–13 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С.73.
2. Літвіненко Д. Ф., Козир В. А., Марцинко О. Е. Пошук потенційних антигіпоксантів серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2016. № 6. С. 60–65.
3. Застосування германійвмісної координаційної сполуки манган тартрато германат (ІV) з біологічно активним органічним лігандом винною кислотою, що має виражений антигіпоксичний ефект : пат. на корисну модель 110014 Україна : МПК (2015.01) А61К31/00. № u 2016 02031 ; заявл. 02.03.2016 ; опубл. 26.09.2016, Бюл. № 18.
4. Літвіненко Д. Ф., Козир В. А., Марцинко Е. Э. Нова координаційна сполука германію з марганцем і винною кислотою – потенційний засіб лікарської профілактики гіпоксичного синдрому. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 22–23 квітня 2016 р. Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2016. С. 80–81.
5. Літвіненко Д. Ф. Порівняльна оцінка протигіпоксичної активності гетерометалічних комплексів германію за умов гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10–11 листопада 2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. C. 340–341.
6. Litvinenko D. F. Screening of potential antihypoxants on models of confined space hypoxia in a range of newly synthesized coordination compounds of germanium based on a variety of essential trace elements and organic acids :

матеріали Конгресу анестезіологів України, 14–16 вересня 2017 р*. Біль знеболення та інтенсивна терапія.* № 3. 2017. С.71.

1. Lukyanchuk V., Kravets D., Litvinenko D. Study of pharmacometric indexes of dosing regimen of antihypoxant OKAGERM-4. *Georgian Medical News.* 2017. Vol. 272, № 11. P. 144–147.
2. Літвіненко Д. Ф. Розробка дозового режиму потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 на моделі гіпоксії замкнутого простору. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров’я – 2017* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 23–24 березня 2017 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. С. 26–27.
3. Літвіненко Д. Ф., Лук’янчук В. Д. Кінетика абсорбції нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 у нормі та за умов гіпоксійного синдрому. *Здобутки клінічної i експериментальної медицини.* 2019. № 2. С. 130–136.
4. Літвіненко Д. Ф. Порівняльна оцінка абсорбційної здатності нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та при гіпоксії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини, присвячена 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського* : матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції, 13 червня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С.89–90.
5. Літвіненко Д. Ф. Елімінаційні процеси на тлі застосування потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та при гіпоксичному синдромі в експерименті. *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень* : матеріали міжнародної наукової конференції, 20 березня, 2020 р. Херсон : Друкарня ФОП Гуляєва В. М., 2020. С. 63–64.

# ДОДАТОК 1

Таблиця 2.1 Структурні формули оригінальних сполук германію, що вивчались

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Хімічна та емпірична назва сполуки | Лабораторн. шифр | Структурна формула |
| 1 | 2 | 3 |
| манган(ІІ) біс(цитрато)германат (IV)  С12Н30GeMnO24 | ОКАГЕРМ-1 |  |
| купрум(ІІ) біс(цитрато)германат (IV)  C12H30CuGeO24 | ОКАГЕРМ-2 |  |
| цинк(ІІ) біс(цитрато)германат (IV).  C12H30O24GeZn | ОКАГЕРМ-3 |  |
| цинк(ІІ) біс(цитрато)германат (IV).  C12H30O24GeZn | ОКАГЕРМ-4 |  |

Продовження табл. 2.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 |
| купрум(ІІ) тартратогерманат (IV).  C12H32Cu2Ge2O31 | ОКАГЕРМ-5 |  |
| цинк(ІІ) тартратогерманат(IV) C12H30Zn2Ge2O30 | ОКАГЕРМ-6 |  |

# ДОДАТОК 2

## СПИСОК ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лук’янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Літвіненко Д. Ф., Марцинко О. Е. Фармакологічні властивості органічних та координаційних сполук германію – сучасні уявлення (огляд літератури). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 1. С. 3–10. *(Особистий внесок: систематизування літературних джерел, підготовка статті до друку).*
2. Літвіненко Д. Ф., Козир В. А., Марцинко О. Е. Пошук потенційних антигіпоксантів серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6. С. 60–65. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
3. Лукьянчук В. Д., Литвиненко Д. Ф. Токсикометрический анализ нового антигипоксанта ОКАГЕРМ-4. *Problems of biology and medicine.* 2017.

№ 3. С.162–165. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

1. Бухтіарова Т. А., Лук’янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Кравець Д. С., Марцинко О. Е., Літвіненко Д. Ф., Козир В. А. Порівняльна токсикометрія гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот. *Вісник наукових досліджень.* 2017. № 4. С. 127–133. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
2. Lukyanchuk V., Kravets D., Litvinenko D. Study of pharmacometric indexes of dosing regimen of antihypoxant OKAGERM-4. *Georgian Medical News.* 2017. Vol. 272, № 11. P. 144–147. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
3. Літвіненко Д. Ф., Лук’янчук В. Д. Кінетика абсорбції нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 у нормі та за умов гіпоксійного синдрому. *Здобутки клінічної i експериментальної медицини.* 2019. № 2. С. 130–136. *(Особистий внесок: формування мети, виконання експериментальних досліджень та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
4. Застосування германійвмісної координаційної сполуки манган тартрато германат (ІV) з біологічно активним органічним лігандом винною кислотою, що має виражений антигіпоксичний ефект : патент на корисну модель 110014 Україна : МПК (2015.01) А61К31/00. № u 2016 02031 ; заявл. 02.03.2016 ; опубл. 26.09.2016, Бюл. № 18.
5. Лукьянчук В. Д., Сейфулина И. И., Шебалдова Е. А., Марцинко Е. Э., Литвиненко Д. Ф. Координационные соединения германия: перспективы изыскания новых актопротекторов. *Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини* : матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 9–11 листопада 2015 р. Вінниця : Нілан, 2015. С. 171–172.
6. Літвіненко Д. Ф., Козир В. А., Марцинко Е. Э. Нова координаційна сполука германію з марганцем і винною кислотою – потенційний засіб лікарської профілактики гіпоксичного синдрому. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 22–23 квітня 2016 р. Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2016. С. 80–81.
7. Літвіненко Д. Ф. Порівняльна оцінка протигіпоксичної активності гетерометалічних комплексів германію за умов гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10–11 листопада 2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. C. 340–341.
8. Літвіненко Д. Ф. Розробка дозового режиму потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 на моделі гіпоксії замкнутого простору. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров’я – 2017* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 23–24 березня 2017 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. С. 26–27.
9. Літвіненко Д. Ф., Лук’янчук О. В., Козир В. А. Порівняльні токсикометричні дослідження гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів з аніонами лимонної та винної кислот. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LX науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, 14 червня 2017 р. Тернопіль : ТДМУ, 2017. С. 321–322.
10. Litvinenko D. F. Screening of potential antihypoxants on models of confined space hypoxia in a range of newly synthesized coordination compounds of germanium based on a variety of essential trace elements and organic acids : матеріали Конгресу анестезіологів України, 14–16 вересня 2017 р*. Біль знеболення та інтенсивна терапія.* № 3. 2017. С.71.
11. Літвіненко Д. Ф. Доклінічні токсикометричні дослідження нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, 12–13 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С.73.
12. Літвіненко Д. Ф. Порівняльна оцінка абсорбційної здатності нового антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та при гіпоксії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції, присвяченої 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С.89–90.
13. Літвіненко Д. Ф. Елімінаційні процеси на тлі застосування потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 в нормі та при гіпоксичному

синдромі в експерименті. *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень* : матеріали міжнародної наукової конференції, 20 березня, 2020 р. Херсон : Друкарня ФОП Гуляєва В. М., 2020. С. 63–64.

1. Лукьянчук В. Д., Литвиненко Д. Ф. Розподіл потенційного антигіпоксанта ОКАГЕРМ-4 за умов гіпоксії замкнутого простору. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXІIІ науково-практичної конференції, 12 червня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 65–66.

# ДОДАТОК 3

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 9–11 листопада 2015 р.);
2. Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (м. Львів, 22–23 квітня 2016 р.);
3. VI науково-практична конференція з міжнародною участю

«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р.);

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «*Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров’я – 2017»* (м. Запоріжжя, 23–24 березня 2017 р.);
2. Підсумкова LX науково-практична конференція (присвячена 60- річчю ТДМУ) «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 14 червня 2017 р.);
3. Конгрес анестезіологів України (Київ, 14–16 вересня 2017 р.);
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю (присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича) «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (м. Харків, 12–13 квітня 2018 р.);
5. Підсумкова LXII науково-практична конференція (присвячена 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського) «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 13 червня 2019 р.);
6. Міжнародна наукова конференція «Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень» (Херсон, 20 березня, 2020 р.);
7. Підсумкова LXІIІ науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 12 червня 2020 р.)

# ДОДАТОК 4

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

