## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

**ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

# ГОДОВАН ВЛАДЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

**НОВИХ ПОХІДНИХ ГЕРМАНІЄВИХ СОЛЕЙ**

**ДИФОСФОНОВИХ КИСЛОТ З БІОЛІГАНДАМИ**

14.03.05 — фармакологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса — 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті
МОЗ Украї­ни.

## Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України, заслужений діяч науки і техніки Украї­ни КРЕСЮН Валентин Йосипович, Одеський державний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології

#### Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор, академік АМН України **ГОЛОВЕНКО Микола Якович**, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса, завідувач відділу фізико-хімічної фармакології

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **БОБИРЬОВ Віктор Миколайович**, Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки
і техніки України **ЛУК’ЯНЧУК Віктор Дмитрович**, Луганський державний медичний університет МОЗ України, м. Луганськ, завідувач кафедри фармакології

Захист відбудеться «04» червня 2008 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського державного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного ме­ди­чного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «28» квітня 2008 р.

В.о. вченого секретаря

спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,

д. мед. н., професор К. Л. Сервецький

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Сучасні досягнення біології та медицини незаперечно свідчать про те, що одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку ба­гатьох захворювань є порушення морфофункціонального стану клітинних мем­бран [Геннис Р. Б., 1997; Владимиров Ю. А., 2000; Болдырев А. А., 2001]. З одного боку, це є детермінуючим фактором, а з другого — наслідком тих змін, які виникають в організмі.Доведена універсальність механізмів пошкодження мембран при різних патологічних станах диктує нагальну необхідність пошуку і створення лікарських засобів (ЛЗ) з мембрано­протекторною дією [Постнов Ю. В. и соавт., 2000; Stanley W. C. et al., 2005].

Бурхливий розвиток германієорганічної хімії наприкінці ХХ і на початку ХХI століть, широке застосування сполук германію у промисловій індустрії та медицині стали поштовхом для вивчення властивостей цього металу не тільки як екологічно небезпечного чинника, але й як найважливішої ланки біогеоценозів [Higuchi I. et al., 1989; Obara K. et al., 1991; Lukevics E. et al., 2005; Shim S. H. et al., 2007]. Разом із тим, встановлено, що значна кількість германію міститься у соєвих бобах, часнику, пшениці, чаї тощо; чимало германію у ба­гатьох цілющих травах, таких як чага, алое, женьшень [Asai K., 1980; Good­man S., 1998; Massey Р. В., 2002]. Доклінічні та клінічні випробування різних ор­ганічних і комплексних германієвмісних сполук показали, що вони позитивно впливають на організм, маючи різносторонні фармакодинамічні властивості, у тому числі протипухлинну, імуномодулюючу, противірусну, нейро-, кардіо-, гепатопротекторну, антигіпоксичну, детоксикаційну, мембра­нопротек­торну та ін. [Hongo R., 1998; Кресюн В. И. и соавт., 2000; Воронков M. Г. и соавт., 2002; Lee J. H., et al., 2005; Бабенко М. Н. и соавт., 2005; Shim S. H. et al., 2007; Внукова М. О., 2007; Лук’янчук В. Д. та співавт., 2007].

Висока фармакологічна активність як метал-іона, так і ліганду у переважній більшості випадків виявляється саме у складі комплексних сполук, оскільки живий організм є злагоджено діючою полілігандною системою [Акбаров А. Б. и соавт., 1993; Thiele D. J., 2003; Kelleher S. L. et al., 2005]. Серед речовин із високими комплексоутворюючими властивостями одне з провідних місць займає оксіетилідендифосфонова кислота (ОЕДФ), яка, поряд із низькою токсичністю, має високу біологічну активність, а її препарати широко застосовуються у клінічній практиці як регулятори мінерального обміну, протипухлинні та противірусні засоби, антидоти при отруєнні токсичними і радіоактивними елементами тощо [Кабачник М. И. и соавт., 1989, 1995; Сейфул­лина И. И., 1990; Алексеева Н. В. и соавт., 1998; Константинова М. М., 2002; Grison C. et al., 2006; Murad O. M. et al., 2007; Glorieux F. H., 2007]. Важливим є й той факт, що сполукам германію й ОЕДФ притаманна мембраностабілізуюча дія, що реалізується як на рівні іонних каналів, так і фосфоліпідної компоненти клітинних мембран [Лукевиц Э. Я. и соавт., 1989; van Voorst F. et al., 2000; Юрьева Э. А. и соавт., 2001; Мегдятов Р. С., 2002]. У зв’язку з цим, цілеспрямованим синтезом було створено новий клас біологічно активних речовин (БАР) — германієві солі дифосфонових кислот (оксіетилідендифосфонатогерманати) з різними біолігандами: нікотиновою кислотою (НК) — нікогерм (або МІГУ-4); її активним метаболітом нікотинамідом (НА) — гермамід (або
МІГУ-5); мікроелементом магнієм — гермакорд (або МІГУ-6). Їх вибір для створення нових ЛЗ не випадковий. Істотний внесок у специфічну активність біокомплексів вносять такі чинники, як природа біометалів і біолігандів, тип і фізико-хімічні властивості комплексів, а головне, фізіологічний синергізм й антагонізм складових компонентів [Burger К. et al., 2001; Thiele D. J., 2003; Головенко Н. Я., 2004, 2007]. Тому як біоліганди було обрано природні для організму метаболіти, які забезпечують його нормальну життєдіяльність, тонко регулюють перебіг порушених процесів, втручаючись у біохімічні процеси на найвищому рівні — ферментів і коферментів, і добре відомі своїми фармакологічними ефектами [Кукес В. Г. и соавт., 2001; Guyton J. R., 2007; Nagalski A. et al., 2007]. На підставі вищевикладеного можна припустити, що у синтезованих комплексних германієвмісних похідних ОЕДФ наявна висока біологічна актив­ність, фармакологічному вивченню якої і присвячено дану роботу.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом НДР МОЗ України за темою «Комплексне експериментальне вивчення фармакологічної активнос­ті но­вих похідних германійвмісних сполук з біолігандами» (№ держреєстрації 0105U008878), яка виконується на кафедрі загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету (ОДМУ) спільно з вченими Одеського національ­ного університету ім. І. І. Мечникова МОН України (ОНУ) й Опольського університету (Поль­ща). Дисертант є відповідальним виконавцем цієї теми.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було з’ясування фармакологічних властивостей із встановленням механізмів дії та особливостей фармакокінетики нового класу БАР на основі похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів із різними біолігандами.

Для досягнення зазначеної мети розв’язувалися такі *задачі*:

1. На підставі фізико-хімічних, токсикологічних і загальнофармакологічних досліджень створеного прицільним синтезом класу БАР дати трьом похідним оксіетилідендифосфонатогерманатів відповідні характеристики.

2. У скринінгових дослідженнях визначити вплив синтезованих БАР на стан серцево-судинної системи експериментальних тварин in vitro та in vivo, виявити найефективнішу сполуку та з’ясувати наявність у неї кардіопротектор­ної активності на моделі міокардіодистрофії.

3. Вивчити гепатопротекторні властивості синтезованих сполук на тлі експериментального ураження печінки.

4. На підставі вивчення порушення обміну ліпідів, ферментативної та неферментативної складових антирадикального захисту клітини, фосфоліпідної компоненти й активності маркерних ферментів мембран встановити механізми мембранопротекторної дії синтезованих сполук.

5. Розробити нові підходи до позамодельного аналізу фармакокінетики ліків і за їх допомогою, у порівняльному аспекті, встановити особливості розподілу та виведення цих БАР з організму експериментальних тварин.

6. Проаналізувати одержані результати та верифікувати провідні механізми фармакологічної активності похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів із біолігандами.

*Об’єкт дослідження:* пошук, створення та доклінічне вивчення нових вітчизняних високоефективних і безпечних мембранопротекторів.

*Предмет дослідження:* встановлення фармакологічної активності й особливостей фармакокінетики нових оригінальних похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів із метою створення високоефективних мембранопротекторних лікарських засобів.

*Методи дослідження:* фармакологічні, фармакокінетичні, біохімічні, біофізичні, морфогістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Представлені дані щодо основ­них параметрів фармакопейної характеристики прицільно синтезованого класу БАР — трьох похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів з біолігандами (ніко­герму, гермаміду, гермакорду). Вперше доведено їхню нешкідливість.
Ці спо­луки не мають кумулятивних, місцевоподразнювальних і алергізуючих
влас­­тивостей.

Вперше in vitro та in vivo виявлено антигіпертензивний і протиаритмічний ефекти гермакорду. При цьому вперше встановлено, що його вазодилататорна дія має ендотелій-залежну природу, а протиаритмічна активність пов’язана з подовженням потенціалу дії за рахунок фази реполяризації та впливу на пейсмейкерну активність. За цими даними отримано 2 патенти України № 19965 від 15.01.07 р. «Магній-оксіетилідендифосфонатогерманат, який характеризується вазодилататорною дією» та № 20658 від 15.02.07 р. «Біологічно активна протиаритмічна речовина — «Гермакорд».

На моделі ізадринової міокардіодистрофії з фізичним навантаженням впер­ше встановлено, що гермакорд запобігає пошкодженню мембран мітохондрій кардіоміоцитів, тобто має виразний кардіопротекторний ефект, причому як при профілактичному, так і лікувальному введенні.

Вперше доведено, що вивчення нових БАР із передбачуваною мембрано­протекторною дією необхідно проводити на тлі галактозамінового ураження печінки. Вперше встановлено ефективність профілактично-лікувального введення цих сполук при галактозаміновому гепатиті, розкрито провідні патогенетичні механізми їхнього впливу на морфофункціональний стан мембран гепатоцитів та еритроцитів, їхню фосфоліпідну компоненту, перекисне окиснення ліпідів і антирадикальний захист, процеси цитолізу та холестазу, виживаність тварин. Найбільш виразний ефект спостерігався у нікогерму. Вперше виявлено антиексудативну та знеболювальну активність синтезованих сполук.

За допомогою вперше розроблених методів позакамерного аналізу фармакокінетичних параметрів встановлено особливості розподілу та виведення цих БАР з організму, які позитивно характеризують їхній фармакокінетичний профіль. Зіставлення фармакокінетики і фармакодинаміки цих сполук із компо­нен­тами їхнього синтезу доводить, що їхня активність пов’язана з дією молекули цілого комплексу. За результатами отримано 3 патенти України, у тому числі 2 — з міжнародною участю: № 19966 від 15.01.07 р. «Спосіб визначення пара­метрів розподілу лікарських засобів у крові, органах і тканинах організму»;
№ 25717 від 27.08.2007 р. «Cпосіб визначення параметрів процесів екскреції лі­кар­ських засобів з організму»; № 29084 від 10.01.2008 р. «Спосіб оцінки абсолютної доступності лікарських засобів до тканин організму».

**Практичне значення одержаних результатів.** Експериментально доведено можливість пошуку і створення нових високоефективних ЛЗ на основі германієвих солей дифосфонових кислот. На різних моделях патологічних станів вивчено провідні механізми дії принципово нових оригінальних сполук, що має важливе практичне значення, бо обґрунтовує доцільність практичного застосування нового вітчизняного класу БАР у ряду оксіетилідендифосфонато­германатів як безпечних і потенційно високоефективних мембранопротек­тор­них засобів для спрямованої корекції змін клітинних мембран у комплексному лікуванні різних захворювань серця та печінки. Для клінічних випробувань ре­комендовано гермакорд як кардіопротектор із високою антигіпертензивною та протиаритмічною активністю і нікогерм як потенційний ефективний і безпеч­ний гепатопротектор.

Розроблено нові способи визначення параметрів розподілу й екскреції ЛЗ шляхом позамодельного аналізу. Вони дозволяють мінімізувати кількість експериментальних тварин, підвищити точність і вірогідність фармакокінетичних досліджень, незалежно від властивостей і кількості периферичних відсіків (органів і тканин), що неможливо при застосуванні існуючих методів.

Результати роботи внесено у Реєстр галузевих нововведень 2008 р. (випуск № 28–29) та впроваджено у наукову роботу Інституту фармакології та токсикології АМН України, навчальний процес кафедр фармакології та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Луганського й Одеського державних медичних університетів, Дніпропетровської державної медичної академії, кафедри біотехнології і молекулярної біології Опольського університету (Польща).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і задачі дослідження, методичні підходи, опрацьовано моделі, згідно з якими виконано переважну частину експериментальних досліджень. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, проведено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки роботи, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу\*.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на науково-практичній конференції «Вчені України — вітчизняній фармації» (Харків, 2000), VII Міжнародній науково-практичній конференції «Наука і освіта, 2004» (Дніпропетровськ, 2004), Х ювілейній і ХI міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини» (Одеса, 2004, 2005), I з’їзді фізіологів СНД (Сочі, 2005), науковій конференції «IV читання ім. В. В. Підвисоцького» (Одеса, 2005), I Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2006), XIV Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (Москва, 2006), III Національному з’їзді фармакологів України «Фармакологія 2006 — крок в майбутнє» (Одеса, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я» (Луганськ, 2007), республіканській науково-практичній конференції «Лікування та реабілітація у загальній практиці — сімейній медицині» (Одеса, 2007), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2007), III з’їзді фармакологів Росії «Фармакология — практическому здравоохранению» (Санкт-Петербург, 2007), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-річчю кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету
ім. М. І. Пирогова «Актуальні проблеми фармакології» (Вінниця, 2007), VII Все­українській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 52 наукові праці, з них — 24 статті у профільних наукових журналах, рекомендованих ВАК України,
5 патентів України, 23 тези у міжнародних і вітчизняних виданнях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 452 сторінках комп’ютерного тексту. Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, списку використаної літератури. Роботу ілюстровано 92 таблицями, 79 рисунками. Бібліографія включає 550 джерел, у тому числі 248 вітчизняних та російськомовних і 302 іноземних.

\* Автор висловлює глибоку вдячність за допомогу у синтезі та вивченні фізико-хімічних властивостей БАР колективу кафедри загальної хімії і полімерів ОНУ ім. І. І. Мечникова під керівництвом з. д. н. т., д. хім. н., проф. І. Й. Сейфуліної; у проведенні досліджень БАР in vitro колективу лабораторії експериментальної терапії ІФТ АМН України під керівництвом двічі лауреата Державної премії, проф. А. І. Соловйова; у розробці нових фармакокінетичних підходів — професорам Опольського університету (Польща) О. В. Жук, В. Г. Зіньковському.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження**. Спрямований синтез нових БАР класу оксіетилідендифосфонатогерманатів здійснювали за методиками, розробленими на кафедрі загальної хімії і полімерів ОНУ ім. І. І. Мечникова під керівництвом з. д. н. т., проф. І. Й. Сейфуліної.

Фармакологічну активність трьох БАР вивчено на 185 білих нелінійних та лінії ICR мишах масою 18–20 г, 1310 щурах-самцях лінії Вістар молодого та статевозрілого віку масою 180–220 г, 15 безпородних кішках, 12 кролях породи шиншила, 19 морських свинках гладкошерстої породи масою 200–250 г віком 22–24 тижні. Досліди проводилися відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [Стефанов О. В., 2001] та комісії з біоетики ОДМУ (протокол № 52В від 04.01.2008 р.).

Гостра токсичність БАР вивчалася при внутрішньоочеревинному (в/о) та пероральному введенні, підгостра — протягом 28 діб при в/о їх введенні; субхронічна та хронічна — відповідно 3 і 6 міс при пероральному шляху їх застосування за загальноприйнятими методами [Стефанов О. В., 2001]. Дослідження кумулятивних властивостей проводили за методом Ю. С. Кагана і В. В. Станкевича (1964), а також вивчали місцевоподразнювальну [Hayes A. W., 1989] та антигенну [Алексеева О. Г., 1988] дію.

Дослідження аналгезуючої активності проводилося на моделі «оцтових
кор­чів» за методом R. L. Wood et al. (1941). Протизапальну активність вивчали на моделі карагенінового і зимозанового набряків, які викликали субплантарним введенням 1 % розчину карагеніну і 2 % суспензії зимозану відповідно [Стефанов О. В., 2001]. Вводили БАР тваринам внутрішньошлунково (в/ш) за
1 год до застосування флогогенів дозою 25 мг/кг маси (ЛД10 при в/ш прийомі).

Дослідження кардіовазотропної дії БАР in vitro виконано на ізольованих препаратах смужок папілярних м’язів міокарда морських свинок, а також груд­ного відділу аорти та ворітної вени щурів [Pegram B. L., 1980; Блаттнер Р. и соавт., 1989; Soloviev Ŕ. et al., 2003]. Вплив БАР на судинний тонус у гострому експерименті при їх одноразовому в/в уведенні дозами 1/10 ЛД50 вивчався протягом 4 год класичним кров’яним методом у кішок на тлі барбітуратового наркозу (етамінал-натрію, 30 мг/кг, в/о) [Хилкин А. М. и соавт., 1979]. Визначався діастолічний (ДАТ) і систолічний (САТ) артеріальний кров’яний тиск (АКТ). Вплив синтезованих сполук на АКТ також вивчали на моделі артеріальної гіпертензії (АГ), яку спричиняли застосуванням протягом 4 тижнів дієти з високим вмістом натрію хлориду [Соколова Р. И. и соавт., 1977]. Вимірювали АКТ сфігмографічним методом на хвостовій артерії. Вводили БАР в/о дозою 1/20 ЛД50. Оцінку протиаритмічної дії in vivo проведено на тлі аконітинової аритмії [Серединская Н. Н., 1989]. Реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні на
4-канальному електрокардіографі фірми "Simens". Уводили БАР в/о дозою 1/20 ЛД50 у двох режимах: за 30 хв до введення аконітину (профілактично) і через 30 хв після його застосування (лікувально).

На тлі моделі міокардіодистрофії, яку спричиняли підшкірним введенням протягом 7 діб ізадрину з розрахунку 100 мг/кг маси з наступним 7-денним фізичним навантаженням [Стефанов О. В., 2001], вивчали вплив профілактичного та лікувального введення гермакорду дозами 1/10 і 1/20 ЛД50 на метаболізм міокарда. У мітохондріях визначали вміст аденілових нуклеотидів (АН) [Jaworek D. et al., 1974]; аденілатний заряд виражали у вигляді коефіцієнта Аткінсона [Кресюн В. И., 1983]. Інтенсивність поглинання кисню (ΔО) мітохондріями серця щурів визначали манометричним методом з використанням апарата Варбурга [Umbreit W. W. et al., 1972; Кресюн В. И., 1983]. Убування неорганічного фосфору (Рн) у пробах визначали за методом E. L. Lowry, J. A. Lopez (1946) у модифікації В. Н. Скулачева (1962). За одержаними величинами розраховували ступінь спряження окиснення та фосфорилювання (коефіцієнт співвідношення Р:О). Про АТФ-азну активність мітохондрій серцевого м’яза судили за зростанням у середовищі інкубації Рн [Lowry E. L., Lopez J. A., 1946]. Для визначення активності Mg2+-АТФ-ази додавали 1 мМ уабаїну фірми "Sigma". Активність Na+, K+-АТФ-ази розраховували як різницю між активностями сумарної (Mg2+, Na+, K+-АТФ-ази) і Mg2+-АТФ-ази. Виділення мітохондрій та їх очищення проводили за методами [Прохорова М. И., 1982].

Для вивчення гепатопротекторної дії БАР здійснено адекватний вибір моделі токсичного гепатиту. Гепатити відтворювались одноразовим в/ш уведенням ССl4 дозою 5 мл/кг маси тварин у вигляді 50 % масляного розчину [Watanabe A. et al., 1976] і в/о застосуванням галактозаміну дозою 400 мг/кг у вигляді 20 % водного розчину [Венгеровский А. И., Саратиков А. С., 1988]. Вибір моделі був здійснений на підставі дослідження морфофункціонального стану біомембран еритроцитів за показниками їх флуоресцентного зондування (ФЗ) за допомогою універсального — 1-анілінонафталін-8-сульфонат (1,8-АНС) і гідрофобного — N-феніл-1-нафтиламін (1-ФНА) зондів, а також показниками їх фосфоліпідної компоненти, морфологічними дослідженнями печінки і виживаністю щурів. Вивчення впливу БАР на виживаність проведено при кількох режимах в/о введення нікогерму і гермаміду у трьох дозах (1/10, 1/20, 1/40 ЛД50): профілактичному (за 7 діб до введення ССl4 та галактозаміну), лікувальному (протягом 7 діб після введення токсикантів) і профілактично-лікувальному (за 7 днів до і протягом 7 днів після введення гепатотоксинів). У подальшому всі дослідження гепатопротекторної актив­ності БАР проведені на тлі галактозамінового гепатиту при їх профілак­тично-лікувальному в/о введенні дозами 1/20 ЛД50. Як референс-препарат викори­с­товувався гептрал виробництва "Abbott SpA" (Італія), який вводили в/о дозою 10 мг/кг маси.

З метою порівняльного вивчення ефективності компоненти синтезу нових БАР уводили в еквімолярній кількості відповідно до молекулярної ваги сполуки: нікотинову кислоту (1 % розчин для ін’єкцій в ампулах по 1 мл, ЗАТ «Фармацевтична фірма “Дарниця”», Україна) дозою 7 мг/кг; нікотинамід (1 % розчин для ін’єкцій в ампулах по 1 мл, ЗАТ «Биохимик», Росія) дозою 11 мг/кг; маг­ній (20 % розчин для ін’єкцій магнію сульфату в ампулах по 5 мл, ЗАТ «Фар­ма­цевтична фірма “Дарниця”», Україна) дозою 6 мг/кг; германій (1-гідро­гер­ман­тран, синтезований на кафедрі загальної хімії і полімерів ОНУ
ім. І. І. Меч­никова) дозою 9 мг/кг, ОЕДФ (2 % розчин етидронової кислоти,
фл. по 50 мл виробника «Мосхимфармпрепараты», Росія) дозою 9 мг/кг.

У сироватці крові та печінці визначалась активність маркерних ферментів: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фос­фатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) за допомогою наборів «Био-Ла-Тест» (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехія). Паралельно в еритроцитах і гомогенаті печінки визначали вміст продуктів ПОЛ — дієнових кон’югатів (ДК) за методом В. А. Костюка і співавт. (1984), малонового діальдегіду (МДА) за методом И. Д. Стальной, Т. Г. Гаришвили (1977); одночасно вивчалась активність ключових ферментів антирадикального зихисту (АРЗ) клітини — супероксиддисмутази (СОД) за методом О. П. Макаревича, П. П. Голикова (1983) і каталази [Королюк М. А. и соавт., 1988], перекисна резистентність еритроцитів (ПРЕ) [Бенисович В. И., Идельсон Л. И., 1973], сумарна пероксидазна активність плазми крові (СПА) [Микаэлян Э. М. и соавт., 1984], вміст альфа-токоферолу за методом Р. Ш. Киселевича, С. И. Скварко (1972) у модифікації Н. К. Рудакової-Шиліної, Н. П. Матюхової (1982). Вміст загальних фос­фоліпідів (ФЛ) у ліпідних екстрактах, виділених з еритроцитів і тканини печінки, визначався методом Folch J. et al. (1957). Фракціонування ФЛ проводили методом одномірної висхідної тонкошарової хроматографії на пластинах [Крылов В. И. и соавт., 1975]. Вміст індивідуальних ФЛ — лізофосфатидилхоліну (ЛФХ), сфінгомієліну (СФМ), фосфатидилхоліну (ФХ), фосфатидилета­нол­аміну (ФЕА) і фосфатидилсерину (ФС) — оцінювали шляхом «згорання» вмісту окремих фосфоліпідних плям з наступним визначенням ліпідного фосфору [Зубер В. Л., 1982]. Також визначали вміст загального холестерину (ХС) методом В. В. Меньшикова (1987) і розраховували коефіцієнт співвідношення ХС/ФЛ.

Вміст БАР в органах і тканинах щурів був визначений раніше за описаною у нашій лабораторії методикою при їх одноразовому в/о введенні з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси [Кресюн В. Й. і співавт., 2000; Відавська Г. Г., 2001]. Розрахунок параметрів розподілу БАР проводили з використанням методів позамодельного аналізу [Smith D. A. et al., 2000; Gueorguieva I. et al., 2004]. Площі під фармакокінетичними концентраційними кривими розраховували за методами трапецій і статистичних моментів [Соловьев В. Н. и соавт., 1980; Boroujerdi M., 2002]. Для розрахунків констант елімінації термінальної ділянки концентраційної кривої і констант рівноваги використовували лінійний регресійний аналіз зважених величин [Cornish-Bowden A., 2004]. Вивчення особливостей процесів розподілу та виведення БАР проводилося з використанням розроблених нами методів позамодельного аналізу.

Морфологічні дослідження тканин виконували з використанням стандартних методів контролю [Луппа Х., 1980]. Для визначення ліпідів зрізи забарвлювали суданом III і нільським блакитним; гістохімічне виявлення PAS-позитивних речовин проводили за допомогою методу А. Л. Шабадаша (1949). Гістологічні препарати досліджували методом світлової мікроскопії на мікроскопі "Carl Zeiss Axiostar plus" (Німеччина). Отримані зображення аналізували за допомогою програмного забезпечення «ВидеоТесТ-Мастер Морфология» виробництва ООО «ВидеоТесТ» (Росія).

Усі отримані результати обробляли загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп’ютерних програм [Лапач С. Н. и соавт., 2002].

**Результати дослідження.** Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих БАР їх позитивно характеризують: усі сполуки без специфічного запаху, є негігроскопічними, стійкими до температури, добре розчинними у воді.

Дослідження гострої *токсичності* показало, що синтезовані БАР належать до класу малотоксичних речовин: при в/о введенні ЛД50 нікогерму становила 339,0 мг/кг, гермаміду — 560,5 мг/кг, гермакорду — 373,0 мг/кг. Результати вивчення токсичності при повторних введеннях, а також кумулятивних, місцевоподразнювальних й антигенних властивостей свідчать про нешкідливість син­тезованих похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів.

*Вивчення вазотропної активності синтезованих БАР.* У дослідах in vitro на ізольованих препаратах грудного відділу аорти, які перебували у фазі скорочення в результаті аплікації розчину Кребса з підвищеним до 60 мМ/л вмістом іонів калію, встановлено, що вірогідний вазодилататорний ефект мав тільки гермакорд концентрацією 10-4 М/л (у середньому на 38,3±5,2 % від максимальної амплітуди гіперкалієвої контрактури). На препаратах з інтактним ендотелієм додавання до буферного розчину гермакорду концентрацією 10-5 М/л приводило до вірогідного зниження амплітуди скорочення — у середньому на 21,2±3,7 % від максимальної амплітуди скорочення, — спричиненого норадре­на­ліном. На тлі деендотелізації препаратів судин щурів вазодилататорний ефект гермакорду не реєструвався, що свідчить про його ендотелій-залежну при­роду. Важливо відзначити, що амплітуда спричиненого гермакордом розслаблення гладких м’язів була помітно більш виразною у м’язів, активованих хлористим калієм, ніж у судинних препаратів, активованих норадреналіном. Згідно зі ствердженням групи авторів [Lehen’ky V. et al., 2002], цей факт свідчить про те, що потенціал-керовані кальцієві канали у плазматичній мембрані гладком’язових клітин судин більш чутливі до вазодилататорних сполук, які синтезуються ендотелієм, ніж рецептор-керовані кальцієві канали, пов’язані зі звільненням внутрішньоклітинного депонованого кальцію.

Для підтвердження одержаних результатів in vitro була проведена серія досліджень вазодилататорної дії БАР у гострому експерименті на нормотензивних наркотизованих кішках. Згідно з сучасними вимогами до антигіпертензивних засобів, перспективними є сполуки, які знижують АКТ на 25 мм рт. ст. Було встановлено, що одноразове в/о введення нікогерму і гермакорду дозами 1/10 ЛД50 через 3 год спостереження приводило до статистично вірогідного зменшення АКТ: у середньому САТ — на 26,4 %, ДАТ — на 29,7 %; причому і ні­ко­герм, і гермакорд спричиняли виразний вазодилататорний ефект. У зв’язку з цим, були проведені дослідження у хронічному експерименті. На моделі стійкої сольової АГгермакорд виявився найефективнішою антигіпертензивною БАР: протягом 28 днів спостереження САТ практично не підвищувався (рис. 1).

Рис. 1. Вплив синтезованих БАР на систолічний артеріальний кров’яний тиск

на тлі моделі стійкої артеріальної гіпертензії

На рис. 1–3: \* — вірогідність порівняно з контролем (Р<0,05).

*Оцінка протиаритмічної активності синтезованих БАР* in vitro дозволила зробити висновок про те, що тільки гермакорд концентраціями 10-6 і 10-5 М/л впливав на зміну максимально відтвореної частоти скорочення ізольованої смужки папілярного м’яза серця морської свинки. Наступною серією експериментів при низьких частотах стимуляції (коли одному імпульсу стимуляції відповідає одне повноцінне скорочення) було встановлено, що гермакорд дозозалежно подовжував фазу реполяризації (тривалість τ2). Найбільш стабільні зміни часу τ2 при зростанні частоти стимуляції були виявлені при концентрації гермакорду, яка дорівнює 10-6 М/л. Позитивно характеризувало цю сполуку і те, що вона практично не впливала на фазу деполяризації (тривалість τ1). Де­таль­не вивчення впливу гермакорду на процеси реполяризації за динамікою змін співвідношення А2/А1 підтвердило дані, одержані при низьких частотах стимуляції. При збільшенні частоти стимуляції інтактного міокарда перфузія ізольованої смужки папілярного м’яза розчином Тіроде з додаванням герма­кор­ду концентрацією 10‑6 М/л приводила до більш швидкого і більш виразного зменшення співвідношення А2/А1, що свідчило про вирівнювання амплітуди скорочення незавершеної фази реполяризації до завершеної (рис. 2).

З точки зору клініки, збільшення потенціалу дії, ефективного рефрактерного періоду без подовження періоду деполяризації — дуже важлива і цінна якість будь-якого протиаритмічного засобу. Це приводить до зменшення автоматизму, збудливості та провідності серцевої тканини і з успіхом може використовуватися для лікування хворих із аритміями, що спостерігаються як при по­рушенні утворення імпульсу (ектопічні ритми, переважно обумовлені механізмом повторного входу хвилі збудження (re-entry): екстрасистолії, миготлива аритмія, пароксизмальна тахікардія тощо), так і зміні провідності (різноманітні

92,96%

72,04%

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100


##### 5 Гц

###### 6 Гц

###### 7 Гц

%

Рис. 2. Зміни співвідношення А2/А1 при збільшенні частоти стимуляції папі­лярного м’яза морської свинки при перфузії розчином Тіроде з добавленням гермакорду в концентрації 10-6 М/л

блокади тощо) [Грэхем-Смит Д. Г. и соавт., 2000; Катцунг Б., 2007]. Це підтверджується і виявленою за допомогою реєстрації серії скорочень ворітної вени щурів властивістю гермакорду впливати на пейсмейкерну активність, що проявляється синхронізацією ритму вторинних водіїв із ритмом основної частоти і приводить до нормалізації ритму скорочень.

Результати експериментів in vitro корелювали з даними, отриманими при профілактичному та курсовому введенні БАР тваринам на тлі моделювання порушення серцевого ритму. На моделі аконітинової аритмії було встановлено, що оксіетилідендифосфонатогерманати, які застосовували як з профілактичною, так і лікувальною метою, сприяли відновленню серцевого ритму. Найбільш ефективну протиаритмічну дію мав гермакорд. На 14-ту добу спостереження у 2,5 рази, а на 28-му добу — у 5 разів зменшувалася кількість тварин з екстрасистолією та у 2–2,5 рази — із шлуночковою тахікардією. Найголовнішим, мабуть, було те, що середня тривалість шлуночкової тахікардії на 14-ту добу зменшувалася під впливом гермакорду вдвічі, а на 28-му добу — майже утричі, а фібриляції шлуночків взагалі не спостерігалося. При цьому його профілактичне введення було удвічі ефективнішим, ніж лікувальне. Необхідно наголосити, що на тлі сольової дієти введення даної сполуки вірогідно запобігало розвитку не тільки АГ, а й порушень ритму серця (екстрасистолії, шлуночкові тахікардії, фібриляції шлуночків), які спостерігались у щурів без лікування. При застосуванні гермакорду тривалість аритмій на 14-ту добу зменшувалась удвічі, а на 28-му — майже утричі, фібриляція шлуночків зовсім не наставала. Таким чином, тільки гермакорд мав виразну протиаритмічну й антигіпертензивну активність.

Ці дослідження стали передумовою до вивчення *впливу гермакорду на метаболічні процеси у міокарді на тлі експериментальної міокардіодистрофії*. Міокардіодистрофія є найбільш адекватною поставленим задачам дослідження моделлю, тому що навіть легкі форми цієї патології призводять до прихованих пошкоджень мембран мітохондрій [Акопян В. П. и соавт., 1999]. Було встановлено, що запропонована модель міокардіодистрофії на піку розвитку (7-ма доба) призводила до вірогідного зменшення на 25,6 % сумарного вмісту АН (рис. 3). Найбільш лабільним був вміст АТФ, кількість якого зменшувалася майже удвічі. Це виявлялося у дискоординації співвідношення різних фракцій, про що свідчить вірогідне зменшення коефіцієнта Аткінсона на 22,9 %. Повне відновлення показників порівняно з контролем відбувалося практично на 21-шу добу експерименту. Введення гермакорду як з профілактичною, так і лікувальною метою виявило однаково виразну ефективність (див. рис. 3).

**3**

**5**

**7**

**14**

**17**

**21**

**3**

**7**

**3**

**7**

**10**

**12**

**10**

**12**

**сума АН**

**коефіцієнт Аткінсона**

**АДФ**

**АМФ**

**АТФ**

**доба**

18,5 мг/кг

37,0 мг/кг

**міокардіодистрофія**

**гермакорд –профілактика**

**гермакорд –лікування**

18,5 мг/кг

37,0 мг/кг

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

160

170

% до контролю

150

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

Рис. 3. Динаміка змін нуклеотидного пулу в мітохондріях серця щурів на тлі експериментальної міокардіодистрофії та введення гермакорду

У першому випадку БАР запобігала зменшенню вмісту АН й утримувала на рівні контролю співвідношення фракцій. У другому — істотно скорочувала терміни відновлення пулу АН та окремих фракцій до контрольних величин: на 12-ту добу проти 21-ї доби при нелікованій міокардіодистрофії.

Виявлені зміни вмісту макроергічних фосфатів при нелікованій міокардіодистрофії та позитивного впливу на ці показники гермакорду потребують, по-перше, з’ясування причини, через яку відбувається зменшення аденілового пулу; по-друге, дають підставу для подальшого поглибленого вивчення впливу цієї БАР на ті процеси у мітохондріях, які детермінують синтез АН, а саме: тканинне дихання, окиснювальне фосфорилювання та їхнє спряження. Експерименти показали, що при нелікованій міокардіодистрофії спостерігається виразне роз’єднання цих процесів, особливо на 7-му добу, коли ΔР зменшилося майже удвічі, а ΔО — на 25 %, що призвело до зменшення співвідношення Р:О на 30,4 % (Р<0,05); водночас зменшувався вміст АН. Гермакорд, введений з профілактичною метою, запобігав розвитку міокардіодистрофії, тобто ΔР, ΔО та Р:О вірогідно не змінювалися протягом усього експерименту, а при його введенні з лікувальною метою усі досліджувані показники поверталися до контрольних величин на 12-ту добу.

Міокардіодистрофія також призводила на 7-му добу до пригнічення активності загальної та Mg2+-залежної АТФ-ази мітохондрій серцевого м’яза (відносно контролю відповідно на 21,9 та 31,8 %, Р<0,05). Активність Na+, K+-АТФ-ази (на 14,6 %, Р>0,05) тільки виявляла тенденцію до підвищення. Як наслідок, на 40,5 % (Р<0,05) зменшувався коефіцієнт їх співвідношення. Скоріше за все, ці зміни мають адаптивний характер й спрямовані на економну витрату енергетичних фосфатів, потреба в яких істотно зростає при міокардіодистрофії. Підвищення активності Na+, K+-АТФ-ази свідчить про пошкодження мембрани, тобто послаблення зв’язку ферменту з її фосфоліпідною компонентою. Довільне ж відновлення показників до рівня контролю відбувалося тільки на 21-шу добу. Гермакорд істотно впливав на активність АТФ-аз мітохондрій серця. При його профілактичному застосуванні активність ферментів протягом усього періоду розвитку патологічного процесу практично не змінювалася. Його введення з лікувальною метою відновлювало активність ферментів і коефіцієнт їх співвідношення до величин контролю вже на 12-ту добу, тобто утричі швидше порівняно з довільним відновленням. Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що поряд з антигіпертензивною і протиаритмічною активністю гермакорд має виразний кардіопротекторний ефект.

Враховуючи універсальність механізмів пошкодження біологічних мембран при різних патологічних станах, наступним етапом роботи стало дослідження мембранопротекторної активності синтезованих БАР на тлі токсичних уражень печінки з метою більш поглибленого вивчення механізмів дії оксіетилідендифосфонатогерманатів і виявлення в їх ряду найбільш *ефективних гепатозахисних речовин*. Для цього здійснено вибір найбільш адекватної щодо ме­ти та задач дослідження експериментальної моделі пошкодження біомем­бран. Верифікація моделей токсичного ураження печінки — чотирихлористого та галактозамінового — за допомогою ФЗ мембран еритроцитів виявила, що ос­новними патогенетичними ланками цих пошкоджень є зміна «плинності» лі­під­ного матриксу в бік збільшення його «жорсткості». В експериментах із введен­ням ФЗ АНС встановлено, що при обох гепатитах істотно погіршується мор­фо­функціональний стан поверхневих шарів мембран еритроцитів. Крім цього, якщо при ССl4-гепатиті вже на 1-шу добу інтегральний показник — інтенсивність сумарної флуоресценції (Fmol) — зменшувався у 10 разів, то при галактозаміновому — удвічі. З часом ці зміни зростали, і при ССl4-гепатиті на 7-му добу Fmol зменшилася більш ніж у 20 разів, а при галактозаміновому — усього на 24,6 %. На 12-ту добу Fmol при галактозаміновому гепатиті не відрізнялася від контролю, а після введення ССl4 була майже у 2,5 рази меншою, ніж у контролі. Внаслідок цих змін у поверхневих шарах мембран істотно збільшилися константи зв’язування зонда (Кс), кількість центрів зв’язування (N) та зменшилася константа дисоціації ФЗ (Кd) як показники зворотної Кс. Ці зрушення за вираз­ністю та часовими проявами повністю збігалися зі змінами молярної флуоресценції (Fmol) і майже удвічі були більш виразними при ССl4-гепатиті, ніж при галактозаміновому. Таким чином, ССl4 спричиняв більш ре­активні і суттєві негативні зміни морфофункціонального стану мембран, ніж галактозамін. Це також підтвердили дослідження змін фосфоліпідної компонен­ти мембран еритроцитів і морфогістохімічне вивчення тканини печінки. Тому для подальшого вивчення гепатозахисної дії синтезованих БАР обрана галактоз­амінова модель токсичного ураження печінки, що за клінічним перебігом, його тяжкістю та біохімічними, морфофункціональними і патоморфологічними змінами найбільше наближається до безсимптомно перебігаючих гострих і хро­нічних гепатитів, які роблять вагомий внесок у процес прогресування захворювань печінки [Ногаллер А. М., 2000; Kuntz E. et al., 2002; Радченко В. Г., 2005].

З метою скринінгу гепатозахисної дії синтезованих БАР було проведено се­рію експериментів з вивчення впливу двох сполук — нікогерму і гермаміду — дозами 1/10, 1/20 і 1/40 ЛД50 на виживаність щурів як при галактозаміновому, так і чотирихлористому гепатитах. Виявлено, що введення БАР збільшувало виживаність тварин залежно від типу гепатотоксину, умов введення сполук і дозового режиму. Найбільш ефективним було введення БАР дозами 1/20 ЛД50 за 7 діб до застосування токсикантів із наступним 7-денним введенням, тобто профілактично-лікувальним способом.

Вивчення впливу синтезованих сполук на процеси цитолізу і холестазу при галактозаміновому гепатиті, які є основними детермінуючими чинниками хронізації процесу та фіброзоутворення, виявило, що всі БАР ефективно запобігали змінам активності маркерних ферментів печінки. Найефективнішим виявився нікогерм: активність АЛТ і АСТ у печінці залишалася незмінною навіть на 1-шу добу після введення токсиканту; у сироватці крові активність АСТ нормалізувалася на 2-гу добу, а АЛТ — на 3-тю. При введенні нікогерму активність ГГТ у сироватці крові та печінці відновлювалася на 2-гу добу розвитку гепатиту. При цьому не спостерігалось її катастрофічного підвищення на 1-шу добу, як при нелікованому гепатиті (у 4–5 разів). Введення нікогерму запобігало змінам активності ЛФ у печінці навіть на 1-шу добу розвитку гепатиту. У сироватці крові вона дещо була підвищеною (у 1,4 разу), проте на 5-ту добу досягала контрольних величин. Інші синтезовані БАР і референс-препарат гептрал також виявили виразну ефективність на тлі галактозамінового гепатиту, однак за силою дії поступалися нікогерму.

Необхідно наголосити, що вищевикладені дані свідчать про те, що у гепатопротекторному впливі синтезованих сполук біоліганди НК, НА та магній не відіграють вирішальної ролі; скоріше ця активність пов’язана з наявністю у молекулі цих БАР елемента германію, особливо дифосфонатів, або з дією цілої молекули. Для з’ясування цього моменту було проведено серію експериментів з порівняльного вивчення гепатозахисної активності складових компонентів синтезованих БАР на тлі галактозамінового гепатиту. Дослідження фармакологічної активності НК, НА та магнію, у відповідних еквімолярних до структури синтезованих сполук дозах, свідчило, що самі біоліганди практично не впливали на глибину змін і терміни відновлення активності ферментів цитолізу та холестазу при токсичному гепатиті. Проте простежувалася тенденція до покращання цих показників. Введення германію тваринам, у складі 1-гідрогер­мантрану, виявило його виразну захисну дію. Час відновлення активності АЛТ і АСТ скорочувався на 30–35 %, а ГГТ і ЛФ — на 35 і 53 % відповідно. Також виявила гепатозахисну дію ОЕДФ. Час відновлення активності АЛТ і АСТ скорочувався відповідно на 10 і 30 %, а ГГТ і ЛС — на 25 і 35 %. Не­зважаючи на те, що введення складових компонентів нових БАР зменшувало глибину виявів порушення активності печінкових ферментів, проведені дослідження продемонстрували, що окремі компоненти синтезу БАР значно не впливали на фармакологічну активність комплексних молекул оксіетилідендифосфонатогерманатів, а їхні ефекти пов’язані з дією молекули цілого ком­п­лексу.

Підтвердженням виразних гепатозахисних властивостей синтезованих БАР стало і вивчення морфологічних змін печінки. На тлі профілактично-курсового застосування|вживання| оксіетилідендифосфонатогерманатів| спостерігалося|супроводитися| вірогідне і виразне зменшення дистрофічних і дисциркуляторних| змін, характерних|вдача| для гострого|гострий| галактозамінового гепатиту|спричиненого|. Причому терміни відновлення морфогістохімічної структури печінки при корекції новими сполуками корелювали з даними біохімічних досліджень активності маркерних ферментів. За ефективністю впливу на морфогістохімічну картину печінки синтезовані БАР| можна розташувати таким чином: нікогерм > гермамід > гермакорд.

Наступною серією експериментів було з’ясування механізмів гепатозахисної дії оксіетилідендифосфонатогерманатів. Як відомо, ключовим фактором, що опосередковує пошкодження мембранних структур органів і тканин, є активація ПОЛ. Дослідження впливу похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів на вміст ДК і МДА у мембранах еритроцитів та у печінці щурів на тлі галактозамінового ураження печінки виявили їх виразні антирадикальні властивості. Нікогерм повністю запобігав накопиченню продуктів ПОЛ, що спостерігалося при гепатиті. Гермамід відновлював їх вміст на 3-тю добу спостереження, а гермакорд — на 5-ту. Причому на тлі введення цих БАР на 2-гу добу розвитку гепатиту (пік змін) збільшення вмісту ДК і МДА відбувалося тільки у 1,5 рази проти 2,5–2 разів при нелікованому гепатиті. Порівняно з референтним препаратом за силою антирадикального ефекту ці БАР можна розташувати у такій послідовності: нікогерм > гермамід > гермакорд = гептрал.

Поряд із пригніченням процесів ПОЛ, синтезовані БАР істотно запобігали зниженню активності ферментативної складової АРЗ клітини, яке відбувалося при галактозаміновому ураженні печінки. На 2-гу добу розвитку нелікованого гепатиту активність ферментів досягала найбільш виразних змін (активність СОД в еритроцитах і у печінці зменшилася майже у 5 разів, а каталази — відповідно майже у 2 та 4,5 рази); довільне відновлення активності СОД в еритроцитах і гепатоцитах відбувалося на 10-ту добу; каталази — відповідно на
7-му і 10-ту добу. На тлі застосування нікогерму активність каталази і СОД відновлювалася на 2-гу добу спостереження, гермаміду — на 3-тю, гермакорду — на 5-ту і гептралу — відповідно на 5-ту–7-му.

Досліджувані БАР відновлювали також показники неферментативної складової АРЗ. При введенні нікогерму відновлення вмісту токоферолу в еритроцитах відбувалося на 3-тю добу, а в печінці — на 5-ту. Нікогерм запобігав також змінам інтегральних показників функціональної активності клітинних мембран — ПРЕ та СПА плазми крові: збільшення їх становило відповідно в 1,2–1,6 разу проти 1,7–3,6 разу без лікування. Відзначені невиразні зміни ПРЕ і СПА під впливом нікогерму: показники ПРЕ поверталися до контрольних величин на 5-ту добу спостереження, а СПА — на 3-тю (при довільному відновленні відповідно на 11–9-й день). Інші БАР і референс-препарат також виявили профілактичну дію, тобто запобігали різкому зменшенню вмісту токоферолу, збільшенню відсотка гемолізу еритроцитів та підвищенню СПА плазми крові. Однак ефективність гермакорду і гептралу була менш виразною, ніж гермаміду та, особливо, нікогерму.

За силою фармакологічного впливу на складові частини АРЗ клітини досліджувані сполуки можна розмістити таким чином: нікогерм > гермамід > гермакорд > гептрал.

Численними дослідженнями доведено, що при всіх захворюваннях печінки, в першу чергу, відбувається пошкодження мембран, а тому відновлення клітинних мембран є одним із важливих елементів лікування гепатитів, цирозу печінки тощо незалежно від етіології [Бабак О. Я., 1999; Kaplowitz N., 2000; Иваш­кина В. Т., 2004; Радченко В. Г., 2005]. Це продиктувало необхідність вивчити вплив синтезованих БАР на тлі галактозамінового гепатиту на фосфоліпідний склад мембран як гепатоцитів, так і еритроцитів, які є універсальною моделлю плазматичних мембран, що дозволяє екстраполювати виявлені в них закономірності функціонування на інші клітини [Бордюшков Ю. Н. и соавт., 2001; Новицкий В. В. и соавт., 2006].

Курсове введення похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів показало, що вони вірогідно запобігали змінам вмісту загального ХС, загальних ФЛ, їхньому співвідношенню та утримували якісний і кількісний склад фосфоліпідних фракцій на рівні контрольних величин. Так, під впливом нікогерму деструктивні зміни мембран гепатоцитів та еритроцитів не були такими критичними, як при нелікованому гепатиті. Якщо на 2-гу добу розвитку нелікованого гепатиту вміст ФЛ у мембранах еритроцитів зменшувався до 60,9 %, вміст ХС підвищувався до 172,6 %, коефіцієнт ХС/ФЛ збільшувався до 282,7 %, то на тлі введення нікогерму ці показники відповідно становили: 121,5; 84,7; 142,5 % (Р<0,05), а наступної 3-ї доби поверталися до вихідних величин. У печінці на
2-гу добу розвитку гепатиту без лікування вміст загальних ФЛ зменшувався майже удвічі (до 51,8 %), а вміст ХС майже удвічі збільшувався (до 182,3 %), що приводило до збільшення співвідношення ХС/ФЛ у 3,6 разу. У цей проміжок часу на тлі введення нікогерму дані показники відповідно дорівнювали 135,2; 82,3; 170,0 % (Р<0,05). На 4-ту добу вони ще більше наблизилися до рівня контролю (116,9; 84,6; 140,0 %; Р<0,05), а на 5-ту добу повністю віднови­лися.

Водночас нікогерм істотно запобігав змінам співвідношення окремих фракцій фосфоліпідів (збільшенню вмісту важкоокиснюваних фракцій — ЛФХ і СФМ і зменшенню вмісту легкоокиснюваних — ФХ, ФЕА, ФС, а також ФФК). Хоча тенденція перерозподілу фосфоліпідних фракцій у мембранах еритроцитів і печінці під впливом нікогерму була такою ж, як і при нелікованому гепатиті, проте кількісно значно менш вираженою. Якщо відсоткове співвідношення фракцій ФЛ у печінці при гепатиті без лікування на 3-тю добу становило: ЛФХ — 264,6 %; СФМ — 168,9 %; ФХ — 68,8 %; ФЕА — 56,7 %; ФС — 112,9 %; ФФК — 58,3 %, то при введенні нікогерму воно відповідно дорівнювало: 128,0; 133,5; 88,5; 89,9; 93,5; 97,9 %. На 5-ту добу спостереження ці показники не відрізнялися від контролю. У мембранах еритроцитів вже на 3-тю добу спостереження відбувалось їх відновлення до контрольних величин.

 Дослідження фармакологічної активності гермаміду і гермакорду показало, що вони теж ефективно відновляли вміст загальних ХС і ФЛ, їхнє співвідношення, а також відсотковий внесок окремих фракцій ФЛ в їх загальний пул у мембранах еритроцитів і печінці. Однак повне відновлення досліджених показників у еритроцитах і печінці при введенні гермаміду відбувалося відповідно на 5-ту і 7-му добу експерименту, гермакорду — на 7-му і 10-ту, гептралу — на 10-ту, проте прояви токсичного гепатиту були значно «м’якішими». Слід зауважити, що довільне відновлення цих показників у печінці відбувалось на
13-ту добу спостереження, тимчасом як у мембранах еритроцитів — на 11-ту добу.

Загальний характер дії БАР і гептралу наочно демонструє відсоткове співвідношення фосфоліпідних фракцій у мембранах еритроцитів на піку розвитку галактозамінового гепатиту (3-тя доба). Так, показник ЛФХ на 3-тю добу до­вільного відновлення сягав 272,8 % від контролю, а при введенні нікогерму він становив 102,9 % (Р>0,05); гермаміду — 129,1 % (Р<0,05); гермакорду — 185,4 % (Р<0,05), а гептралу — 229,1 % (Р<0,05). Відповідно змінювалось і співвідношення СФМ. Практично не змінювалося співвідношення фракцій ФХ, ФЕА і ФС під впливом нікогерму і гермаміду. Значно меншими були зміни ФФК. Аналіз отриманих результатів дозволяє дійти висновку, що при галактоз­амі­новому гепатиті існують загальні патогенетичні закономірності модифікації фосфоліпідної компоненти мембран еритроцитів і гепатоцитів. Запропоновані сполуки виявили виразну мембранопротекторну дію.

Узагальнюючи результати вивчення гепатозахисної дії похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів, можна дійти висновку, що синтезовані сполуки виявляють гепатопротекторну дію: збільшують виживаність тварин, нормалізують процеси цитолізу і холестазу, гальмують утворення продуктів ПОЛ, активуючи АРЗ, запобігають змінам ліпідного матриксу мембран за рахунок збереження на рівні контролю вмісту загального ХС, загальних ФЛ та їх окремих фракцій. За силою мембранопротекторного ефекту БАР розташовуються таким чином: нікогерм > гермамід > гермакорд > гептрал.

Додатково був проведений скринінг *аналгезуючої та протизапальної активності* синтезованих сполук. Було встановлено, що вони тою чи іншою мірою інгібували розвиток «оцтових корчів», причому найбільш виразну дію мали гермамід і гермакорд. На моделі карагенінового набряку, яка використовується для пошуку речовин, здатних інгібувати циклооксигеназу, протиза­пальну дію виявляв нікогерм. У гермакорду спостерігалася позитивна динаміка антиексудативної активності. На моделі зимозанового набряку, яка застосовується для вивчення інгібіторів ліпооксигеназного шляху, навпаки, встановлено, що найбільш перспективним потенційним протизапальним препаратом є гермамід. Незважаючи на те, що ці експерименти не належать до головної мети нашого дослідження, отримані дані, однак, можуть бути вельми корисними і цінними при медичному застосуванні цих БАР у подальшому, зокрема, при лікуванні хворих на гепатити, міокардити тощо.

Важливим було також встановлення *особливостей фармакокінетичних параметрів розподілу та виведення* похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів, у тому числі з метою підтвердження фармакодинамічної активності та з’ясування можливих небажаних ефектів. На підставі цього дослідження було продемонстровано ефективність запропонованих нами нових регресійних методів позамодельного аналізу параметрів розподілу та виведення нових БАР з організму. Порівняльний аналіз параметрів розподілу цих сполук в організмі щурів показав вірогідні відмінності їхнього розподілу між органами і тканинами. Для нікогерму характерна пропорційність вмісту в системі «кров ↔ тканина» і лише для екскреторних органів (печінка, нирки) спостерігаються швидкі порівняно з іншими тканинами процеси елімінації (середній час утримання – MRT становить 7 год); для решти досліджених органів дана величина коливається від 13 до 17 год. Для гермаміду виявлена більш висока «троп­ність» до всіх досліджуваних органів і тканин порівняно з нікогермом, при­чому для деяких тканин (нирки, жирова тканина, головний мозок) спостері­­галася непро­порційна щодо плазми зміна його вмісту в досліджуваному інтервалі часу. Для гермакорду виявлена більш виразна нелінійність процесів. Для деяких органів (серцева тканина, печінка, селезінка) MRT даної речовини становить 25–60 год, що значно перевищує такі величини в інших органах.

Для якісної та кількісної оцінки процесів зв’язування ЛЗ у досліджуваних ор­ганах і тканинах розроблено новий формальний апарат позакамерного моделю­вання, що дозволяє провести точний аналіз ефективності процесів зв’я­зу­вання. За цим методом кінетика нікогерму характеризувалася високою швидкістю елімінації сполуки, відсутністю його накопичення і зв’язування у вивчених біосубстратах. Незважаючи на виявлені особливості розподілу гермаміду і гер­ма­корду в організмі тварин, проведений аналіз дозволив встановити відсутність незворотного зв’язування БАР тканинами: 99,2–99,9 % речовин, які надходили в досліджувані тканини і органи, елімінують з них назад у плазму крові.

Розроблено новий фармакокінетичний метод, який ґрунтується на оцінці статистичних моментів, що дозволяє точно описувати вплив усіх кінетичних відсіків на загальну кінетичну схему розподілу ЛЗ в організмі. За допомогою цього методу встановлено, що, незважаючи на різну хімічну структуру дифосфонатогерманатів, складність їхньої кінетичної схеми розподілу в організмі практично ідентична, що свідчить про наявність загальних закономірностей їхнього масопереміщення в біосистемі. За допомогою запропонованого дискримінаційного критерію математично доведено, що оптимальним є опис кінетики дифосфонатогерманатів простими моделями — одно- або двочастинними. Причому кінетична схема розподілу синтезованих сполук між кров’ю (цент­ральним відсіком) і тканинами (периферичними відсіками) для більшості органів була аналогічною. Використання цього аналізу тканинної фармакокінетики виявило істотний вплив гістогематичного бар’єру на процеси надходження гермаміду в головний мозок, а також можливість накопичення гермакорду в жировій тканині.

Вперше запропоновано критерій доступності ЛЗ до тканин організму (*Wai*), а також розроблено формальний апарат для визначення цієї величини у комплексі з основними параметрами тканинної фармакокінетики: рівноважною константою розподілу (*Kpi*), швидкістю процесу масопереміщення *(ki1)*, величинами інтегралів концентрації ЛЗ в інтервалі часу досліду від 0 до +∞ в «*i*-*тому»* компартменті(*iAUC0-∞*). Це дозволило визначити особливості фармакокінетики оксіетилідендифосфонатогерманатів, які корелюють з даними попередніх наших досліджень. Найвища абсолютна біологічна доступність гермаміду виявилася до екскреторних органів (нирки і печінка). Причому величина *iAUC0-∞*для жирової, м’язової і легеневої тканин вища, ніж для печінки, однак високе значення *Wai* для останньої тканини свідчить про більш інтенсивний обмін гермаміду між печінкою і кров’ю. Істотні відмінності в швидкостях дифузійних потоків гермаміду з крові в тканини значно вищі, ніж відмінності в часі утримання речовини різними тканинами організму, що передбачає перший тип фармакокінетичної гетерогенності в організмі. Показники тканинної фарма­кокінетики гермаміду і нікогерму практично аналогічні, що може бути по­в’язане зі структурною схожістю. Для гермакорду виявлені інші закономірності: для процесів його розподілу між плазмою крові і серцевим м’язом характерним був значний вплив часу його утримання у цьому органі, на відміну від процесів розподілу між кров’ю і головним мозком, де швидкість його надходження з крові і швидкість зворотного процесу істотно не відрізнялися, що й обумовлювало незначний рівень БАР у головному мозку.

Розроблено новий спосіб регресійного аналізу параметрів екскреції ЛЗ (констант швидкості екскреції (*ke*), кількості виділеного продукту при нескінченній експозиції (*В0-∞*)), який дозволяє оцінити МRТ всієї біосистеми і не залежить від величини інтервалу збору екскретів. Було встановлено, що для процесів виведення оксіетилідендифосфонатогерманатів з організму щурів характерним є їх практично повне виведення з сечею і калом протягом 5 діб експерименту (89–92 % уведеної дози). Порівняння процесів виведення цих БАР виявило вірогідний вплив відмінностей в їхній хімічній структурі на превалювання того або іншого шляху виділення (ренального або гепатопортального). Так, для нікогерму характерна однакова ефективність процесів виділення з сечею і калом, для гермаміду спостерігається переважання процесів екскреції з калом, для гермакорду — з сечею (табл. 1). На підставі порівняльного аналізу процесів виділення досліджуваних БАР різними шляхами можна передбачити, що в процесі метаболізму нікогерму утворюється приблизно однакова кількість водорозчинних і ліпофільних продуктів біотрансформації, для гермаміду – вірогідне переважання ліпофільних метаболітів, для гермакорду – водорозчинних. Розробка нових підходів для визначення фундаментального показника – MRT усієї біосистеми – продемонструвала, що, незважаючи на відмінності у хімічній структурі цих сполук, середній час їх утримання становив близько
30 год. Вірогідні відмінності спостерігалися тільки при різних шляхах виділення. Так, MRT при виділенні ліпофільних метаболітів через гепатопортальну систему найбільший при екскреції гермакорду, найменший показник характерний для виділення гермаміду з сечею. Необхідно наголосити, що визначення періоду напівелімінації сполук класичними методами дає занижені показники (для даних сполук коливається в межах 20,4–22,1 год).

Таблиця 1

Кінетичні параметри процесу виведення нових БАР з організму тварин,

розраховані за запропонованим новим способом визначення параметрів

екскреції ліків

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПараметриШлях виділення | ke, год-1 | B0-∞, % введеної дози | Т0,5, год | MRT, год |
| Нікогерм  |
| Сеча | 0,029 | 49,02 | 23,98 | 34,56 |
| Кал | 0,027 | 50,51 | 25,77 | 37,15 |
| Сеча+кал | 0,028 | 99,46 | 24,84 | 35,80 |
| Гермамід  |
| Сеча | 0,046 | 30,50 | 15,20 | 22,01 |
| Кал | 0,028 | 58,51 | 24,58 | 36,62 |
| Сеча+кал | 0,034 | 87,96 | 20,38 | 29,40 |
| Гермакорд  |
| Сеча | 0,041 | 54,62 | 16,82 | 24,31 |
| Кал | 0,017 | 46,49 | 40,20 | 58,26 |
| Сеча+кал | 0,031 | 94,91 | 22,14 | 31,80 |

Таким чином, наші спостереження дають можливість визначити особливості фармакокінетики похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів: швидке надходження у системний кровотік; достатньо швидкий обмін із кров’ю і висока доступність до тканин організму тварин; відсутність незворотного зв’язу­вання у тканинах; виведення з організму протягом 5 діб та ін. Це, без сумніву, характеризує фармако- і токсикологічні властивості даних сполук із позитив­ного боку. Крім цього, різний фармакокінетичний профіль цих трьох сполук, які розрізняються тільки за біолігандами, свідчить про те, що фармакологічно активною є або сама молекула сполук, або їхні метаболіти. Особливості роз­поділу синтезованих БАР у тканинах корелюють з виявленою у них фармако­динамічною активністю. Зокрема, в серцевій тканині найбільший час утримання (MRT = 39,8 год) відзначено для гермакорду, при цьому тільки для цієї сполуки характерна нелінійність процесу масообміну в системі «плазма крові – серце». Вивчення кардіотропних властивостей похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів показало, що найбільшу ефективність при експериментальних аритміях і міокардіодистрофії має саме ця БАР. Для нікогерму характерна найвища гепатопротекторна активність, що знаходить відображення у виявлених фармакокінетичних особливостях цієї сполуки. Таким чином, на підставі позамодельного аналізу виявлено виразні відмінності процесів розподілу в системі «кров ↔ орган» та виведення з організму, що для кожної сполуки визначається її структурою. Одержані результати не тільки підтверджуються фармакодинамікою БАР, але й мають прогностичну цінність.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено нове вирішення актуальної проблеми фармакології та медицини, яке полягає у теоретичному й експериментальному обґрунтуванні доцільності практичного застосування нового вітчизняного класу БАР в ряду похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів як безпечних і потенційно високоефективних мембранопротекторних лікарських засобів для спрямованої корекції морфофункціональних змін у клітинних мембранах у комплексному лікуванні хвороб серця, печінки.

1. Теоретично обгрунтовано і прицільно синтезовано новий ряд БАР — похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів із різними біолігандами: нікотиновою кислотою — нікогерм (МІГУ-4), її метаболітом нікотинамідом — гермамід (МІГУ-5) і елементом магнієм — гермакорд (МІГУ-6). Подано їхню фармакопейну характеристику.

2. Всі БАР є малотоксичними сполуками. При внутрішньоочеревинному введенні щурам ЛД50 становила для нікогерму — 339,0 мг/кг маси, гермаміду — 560,5, гермакорду — 373,0. Їхня нешкідливість також доведена за даними вивчення підгострої, субхронічної і хронічної токсичності, кумулятивних, місцевоподразнювальних і алергізуючих властивостей.

3. Вивчення вазодилататорної активності нових БАР in vitro показало, що тільки гермакорд чинив вірогідно виразний судинорозширювальний ефект (у середньому на 38,3±5,2 %, концентрація 10-4 М/л). Встановлено його ендотелійзалежну природу. Дослідження in vivo антигіпертензивної дії синтезованих сполук у гострому експерименті на нормотензивних тваринах і на моделі стійкої сольової артеріальної гіпертензії у щурів виявили їхню виразну активність, проте найбільший дилататорний ефект був притаманний гермакорду, при застосуванні якого гіпертензія практично не розвивалася.

4. У дослідах in vitro було доведено, що гермакорд також мав виразну антиаритмічну активність, основу якої становить властивість дозозалежно подовжувати потенціал дії за рахунок фази реполяризації (тривалість τ2), не впливаючи при цьому на деполяризацію міокарда. Оптимальна ефективність розвивається при концентраціях 10‑6–10‑5 М/л. Паралельно гермакорд впливав на пейсмейкерну активність, що приводило до нормалізації ритму скорочень. На моделі аконітинової аритмії було встановлено, що усі БАР відновлювали серцевий ритм у щурів, однак найефективнішу протиаритмічну дію мав гермакорд. Його профілактичне введення було удвічі ефективнішим, ніж лікувальне. При застосуванні гермакорду на тлі сольової дієти тривалість аритмій у тварин на 14-ту добу зменшувалась удвічі, а на 28-му — майже утричі, при цьому зовсім не наставала фібриляція шлуночків.

5. Вивчення профілактичного та лікувального впливу гермакорду дозами 1/10 і 1/20 ЛД50 на метаболізм міокарда на моделі ізадринової міокардіодистрофії з наступним 7-денним фізичним навантаженням показало, що він істотно запобігає пригніченню тканинного дихання, окиснювального фосфорилювання та їхнього спряження у мітохондріях серцевого м’яза щурів, що, в свою чергу, запобігає зменшенню синтезу макроергічних фосфатів, дискоординації активності мітохондріальних АТФ-аз і, зрештою, пошкодженню мембран мітохондрій кардіоміоцитів, що вказує на його високу фармакологічну активність як у профілактиці, так і в лікуванні міокардіодистрофії.

6. За даними флуоресцентного зондування мембран еритроцитів, вивчення їхньої фосфоліпідної компоненти, морфогістологічних досліджень печінки та виживаності тварин доведено, що галактозамінова модель ураження печінки призводить до менш виразних жорстких і незворотних негативних змін, ніж тетрахлорметанова, тому вона є найбільш адекватною для вивчення гепатопротекторних властивостей нових БАР і встановлення їхніх механізмів дії. Скринінгові дослідження обґрунтували оптимальний дозовий режим уведення сполук: за 7 діб до і 7 після застосування гепатотоксину дозою 1/20 ЛД50.

7. На тлі галактозамінового гепатиту профілактично-лікувальне введення синтезованих БАР виявило їх виразний гепатопротекторний ефект. Виживаність тварин досягала 100 %; сполуки запобігали або істотно зменшували активність ферментів цитолізу та холестазу, виразність морфогістохімічних змін печінки. Відновлення цих показників до рівня контролю відбувалось у 2–5 разів швидше, ніж у групі нелікованих тварин. Найбільш ефективним був нікогерм.

8. Порівняльне вивчення гепатозахисної активності складових компонентів (ОЕДФ, германію, НК, НА, магнію), відповідними еквімолярними до структури синтезованих сполук дозами, на тлі галактозамінового гепатиту продемонструвало, що хоча окремі компоненти, на основі яких синтезовані БАР, зменшували глибину виявів порушення активності маркерних ферментів печінки, однак вони значно не впливали на фармакологічну активність комплексних молекул оксіетилідендифосфонатогерманатів. Ці дані дозволили стверджувати, що фармакологічні ефекти синтезованих БАР пов’язані з дією усієї молекули.

9. Гепатопротекторний ефект синтезованих сполук на тлі токсичного гепатиту реалізувався за рахунок пригнічення пероксидації ліпідів, активації як ферментативної, так і неферментативної складових антирадикального захисту, запобігання збільшенню вмісту загального холестерину, зменшенню вмісту загальних фосфоліпідів, нормалізації коефіцієнта холестерин/фосфоліпіди в мембранах еритроцитів і гепатоцитів. Водночас вони істотно запобігали змінам співвідношення окремих фракцій фосфоліпідів (збільшенню вмісту важкоокиснюваних фракцій – ЛФХ і СФМ та зменшенню вмісту легкоокиснюваних — ФХ, ФЕА, ФС, а також ФФК). Ці дані підтверджують, що синтезованим БАР притаманна виразна мембранопротекторна активність, за силою якої вони розташовуються таким чином: нікогерм > гермамід > гермакорд > гептрал.

10. У скринінгових дослідженнях на моделях «оцтових корчів», карагенінового і зимозанового асептичного запалення встановлено, що гермаміду і гермакорду притаманна аналгезуюча активність, а найбільш перспективними і потенційними протизапальними засобами є нікогерм і гермамід, що може бути корисним при лікуванні запальних захворювань, у тому числі печінки, серця.

11. Запропоновано нові методи позамодельного аналізу параметрів розподілу ліків у організмі та їхнього виведення, які дозволяють на мінімальній кіль­кості досліджуваних об’єктів вірогідно і точно провести узагальнюючу оцінку їхнього фармакокінетичного профілю. Було встановлено, що синтезовані БАР швидко надходять у системний кровотік, досить швидко обмінюються з кров’ю; для них характерна висока доступність до тканин організму, відсутність незворотного зв’язування у тканинах, повне виведення з організму протягом 5 діб тощо. Одержані дані позитивно характеризують їхні фармако- і токсикологічні властивості та демонструють, що фармакологічно активною є або сама молекула сполук, або їхні метаболіти. Фармакокінетичні властивості синтезованих БАР не тільки підтверджуються їхньою фармакологічною активністю, але й мають прогностичну значущість.

12. Результати досліджень з вивчення токсикологічних, фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот із біолігандами дозволяють рекомендувати для клінічних випробувань гермакорд як потенційний кардіопротектор з антигіпертензивною і протиаритмічною активністю, а нікогерм — як ефективний і безпечний гепатопротекторний засіб.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Годован В. В. Позамодельний аналіз процесів розподілу нової біологічно активної речовини — дифосфонату германію з нікотиновою кислотою в організмі тварин / В. В. Годован // Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 36-42.

2. Годован В. В. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфо­функ­ціональних порушень клітинних мембран / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 3. — С. 11-15. *Внесок дисертанта* — *розробка мето­дології експерименту, огляд літератури, проведення досліджень, аналізу та узагальнення результатів, написання статті.*

3. Годован В. В. Вазодилататорная активность новых производных дифосфонатов германия с биолигандами / В. В. Годован, В. И. Кресюн // Інтегративна антропологія. — 2005. — № 1-2. — С. 44-47. *Внесок дисертанта* — *проведення аналізу джерел літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

4. Годован В. В. Скринінгове дослідження аналгезуючої та протизапальної активності у ряду дифосфонатів германію / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 5. — С. 49-51. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення аналізу джерел літератури, досліджень, статистичної обробки результатів, їх аналіз, написання та
офор­млення статті.*

5. Годован В. В. Вплив нових БАР — похідних дифосфонату германію — на серцевий ритм та артеріальний тиск in vivo / В. В. Годован // Буковинський медичний вісник. — 2005. — № 4. — С. 89-92.

6. Годован В. В. Вивчення протиаритмічних властивостей БАР — похідних дифосфонатів германію (повідомлення 1) / В. В. Годован, Н. В. Кресюн
// Одеський медичний журнал. — 2005. — № 6. — С. 22-25. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання статті*.

7. Годован В. В. Вивчення протиаритмічних властивостей БАР — похідних дифосфонатів германію (повідомлення 2) / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 1. — С. 11-15. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення досліджень, аналізу та інтерпретації результатів, написання статті*.

8. Годован В. В. Порівняльний позамодельний аналіз тропності нових похідних у ряді дифосфонатів германію до органів і тканин експериментальних тварин / В. В. Годован // Ліки. — 2006. — № 1-2. — С. 69-76.

9. Годован В. В. Тканинне дихання та окислювальне фосфорилювання у мітохондріях серця при експериментальній міокардіодистрофії та її медикаментозній корекції / В. В. Годован, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфуліна // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 3. — С. 13-17. *Внесок дисертанта* — *проведення аналізу джерел літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу результатів, написання та оформлення роботи.*

10. Годован В. В. Вплив магнієвої солі дифосфонату германію на активність АТФ-аз мітохондрій міокарда при експериментальній міо­кардіодистрофії / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Досягнення біології та медицини. — 2006. —
№ 1. — С. 24-29. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення огляду літератури, досліджень, статистичної обробки результатів, їх аналізу, написання та оформлення статті.*

11. Годован В. В. Аналіз фармакокінетики нових похідних дифосфонатогерманатів, заснований на оцінці статистичних моментів їх розподілу в організмі тварин / В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зіньковський, С. І. Щукін // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 4. — С. 36-42. *Внесок дисертанта* — *участь у розробці нового фармакокінетичного підходу, проведення інтерпретації та узагальнення результатів, написання статті.*

12. Годован В. В. Аденілові нуклеотиди мітохондрій серцевого м’яза щурів при міокардіодистрофії та застосуванні нової БАР — гермакорду / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Досягнення біології та медицини. — 2006. — № 2. —
С. 61-66. *Внесок дисертанта* — *проведення аналізу джерел літератури, експериментів, стат­обробки, аналізу й узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

13. Годован В. В. Гепатозахисні властивості нових біологічно активних речовин — МІГУ-4 та МІГУ-5 / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Інтегративна антропологія. — 2006. — № 2. — С. 52-57. *Внесок дисертанта* — *проведення аналізу джерел літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу і узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

14. Годован В. В. Оцінка процесів зв’язування нових похідних дифосфонатогерманатів в організмі тварин / В. В. Годован // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2007. — № 1. — С. 54-58.

15. Годован В. В. Оцінка складності кінетичних моделей процесів розподілу похідних дифосфонатогерманатів на основі нового комбінованого підходу / В. В. Годован, В. Г. Зіньковський, О. В. Жук // Медичні перспективи. — 2007. — Т. XII, № 2. — С. 14-22. *Внесок дисертанта* — *участь у розробці нового фармако­кінети­чного підходу, проведення аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

16. Годован В. В. Критерії оцінки абсолютної біодоступності нових похідних дифосфонатогерманатів до тканин тварин / В. В. Годован, В. Г. Зіньковський, О. В. Жук // Український медичний альманах. — 2007. — Т. 10, № 2. —
С. 46-50. *Внесок дисертанта* — *участь у розробці нового фармакокінетичного підходу, проведення математичних розрахунків і аналізу результатів, написання та оформлення статті.*

17. Годован В. В. Патогенетичні механізми гепатозахисної дії нових похідних нікотинової кислоти та нікотинаміду / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Інтегративна антропологія. — 2007. — № 1. — С. 61-68. *Внесок дисертанта* — *проведення огляду літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

18. Годован В. В. Корекція перекисного окиснення ліпідів при токсичному ге­патиті новими комплексними сполуками германію з біолігандами / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Досягнення біології та медицини. — 2007. — № 2. —
С. 13-16. *Внесок дисертанта* — *проведення огляду літератури, досліджень, статистичної об­роб­ки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

19. Годован В. В. Cтан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксіетил­і­дендифосфо­нато­германатів (повідомлення 1) / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 4. — С. 36-41. *Внесок дисертанта* — *проведення огля­ду літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

20. Годован В. В. Cтан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксіетил­ідендифос­фона­то­германатів (повідомлення 2) / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Одеський ме­дичний журнал. — 2007. — № 5. — С. 5-10. *Внесок дисертанта* — *проведення огляду літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

21. Годован В. В. Порівняльна фармакологічна активність нових БАР — похідних дифосфонових кислот / В. В. Годован, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфуліна // Інтегративна антропологія. — 2007. — № 2. — С. 13-17. *Внесок дисертанта* — *проведення аналізу джерел літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу результатів, написання та оформлення роботи.*

22. Годован В. В. Динаміка фосфоліпідної компоненти пе­чін­ки при галактозаміновому ураженні та застосуванні оксіетилідендифосфонатогерманатів / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 6. — С. 7-13. *Внесок дисертанта* — *проведення аналізу джерел літератури, досліджень, статистичної обробки, аналізу й узагальнення результатів, написання та оформлення статті.*

23. Годован В. В. Вивчення процесів виведення похідних дифосфонатогер­манатів з організму тварин за допомогою нових методів позакамерного аналізу / В. В. Годован // Клінічна фармація. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 11-16.

24. Годован В. В. Вплив похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів на фосфоліпідний склад мембран при токсичному ураженні печінки / В. В. Годован, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфуліна // Журнал АМН України. — 2008. —
Т. 14, № 1. — С. 63-73. *Внесок дисертанта* — *проведення аналізу джерел літератури, експериментів, статистичної обробки, аналізу результатів, написання та оформлення роботи.*

25. Пат. 19965 Україна, МПК (2006) А61К 31/19 (2006.01) А61К 33/12 (2006.01) А61К 33/24. Магній-оксіетилідендифосфо­нато­германат, який характеризується вазодилататорною дією / Годован В. В., Кре­сюн В. Й., Сейфуліна
І. Й.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № u200605317 ; заявл. 15.05.2006 ; опубл. 15.01.07, Бюл. № 1. — 8 с. *Внесок дисертанта* — *проведення* *аналізу результатів експериментів, написання та оформлення патенту.*

26. Пат. 20658 Україна, МПК (2007) А61К 31/19 (2007.01) А 61К 33/00. Біологічно активна протиаритмічна речовина — «Гермакорд» / Годован В. В., Кресюн В. Й., Сейфуліна І. Й.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № u200605323 ; заявл. 15.05.2006 ; опубл. 15.02.07, Бюл. № 2. — 8 с. *Внесок дисертанта* — *прове­дення аналізу результатів експериментів, написання та оформлення патенту.*

27. Пат. 19966 Україна, МПК (2006) А61В 10/00. Спосіб визначення параметрів розподілу лікарських засобів у крові, органах і тканинах організму / Годован В. В., Зіньковський В. Г., Жук О. В., Кресюн В. Й., Щукін С. І.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № u200605324 ; заявл. 15.05.2006 ; опубл. 15.01.07, Бюл. № 1. — 8 с. *Внесок дисертанта* — *участь у розробці нового способу, проведення інтерпретації результатів, написання патенту.*

28. Пат. 25717 Україна, МПК (2006) А61В 10/02. Cпосіб визначення параметрів процесів екскреції лікарських засобів з організму / Годован В. В., Зіньковський В. Г., Жук О. В., Кресюн В. Й.; заявники та патентовласники Одес. держ. мед. ун-т і Опольськ. ун-т. — № u2006/11546 ; заявл. 02.11.2006 ; опубл. 27.08.2007, Бюл. № 13. — 8 с. *Внесок дисертанта* — *участь у розробці нового способу, проведення математичних розрахунків, аналізу результатів, написання та оформлення патенту.*

29. Пат. 29084 Україна, МПК (2006) А61В 10/02. Спосіб оцінки абсолютної доступності лікарських засобів до тканин організму / Годован В. В., Зіньковський В. Г., Жук О. В., Кресюн В. Й.; заявники та патентовласники Одес. держ. мед. ун-т і Опольськ. ун-т. — № u200703780 ; заявл. 05.04.2007 ; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1. — 6 с. *Внесок дисертанта* — *участь у розробці нового способу, проведення аналізу результатів, написання та оформлення па­тенту.*

30. Годован В. В. Новые биологически активные вещества на основе германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, В. В. Годован, Б. А. Волошенков // Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, № 4. — С. 66-67 (Вчені України — вітчизняній фармації : праці наук.-практ. конф., Харків, верес. 2000) *Внесок дисер­танта* — *проведення досліджень, аналізу результатів, написання та офор­млення тез.*

31. Годован В. В. Изучение безвредности БАВ из ряда германийсодержащих соединений / В. В. Годован, В. И. Кресюн // Наука і освіта, 2004 : VII Міжнар. наук.-практ. конф., 10-25 лют. 2004 р. : матеріали. — Дніпропетровськ, 2004. — Т. 48 «Медицина». — С. 33-34. *Внесок дисертанта* — *проведення огляду літератури, експериментів, статобробки, аналізу результатів, написання та оформлення тез.*

32. Годован В. В. Вплив нового похідного германію та нікотинової кислоти — нікогерму на кров’яний тиск / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // Сучасні досягнення валео­логії та спортивної медицини : Х Ювіл. міжнар. наук.-практ. конф., 22-24 верес. 2004 р. : праці. — Одеса : ОДМУ, 2004. — С. 227-228. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення досліджень, аналізу та узагальнення результатів, написання тез.*

33. Годован В. В. Галактозаминовые повреждения мембран / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // Дні науки-2005 : міжнар. наук.-практ. конф., 15-27 квіт. 2005 р. : матеріали. — Дніпропетровськ, 2005. — Т. 20. — С. 40-41. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення огляду літератури, досліджень, аналізу та узагальнення результатів, написання тез.*

34. Годован В. В. Дифосфонат германия с никотиновой кислотой в коррекции галактозаминовых повреждений мембран / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // IV читання ім. В. В. Підвисоцького : наук. конф., 26-27 трав. 2005 р. : матеріали. — Одеса, 2005. — С. 31-32. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення досліджень, аналізу та узагальнення результатів, написання тез.*

35. Годован В. В. Вплив магнієвої солі дифосфонату германію на функцію мітохондрій міокарда / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини : ХI Міжнар. наук.-практ. конф., 9-10 черв. 2005 р. : праці. — Одеса: ОДМУ, 2005. — С. 81-82. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення досліджень, аналізу та узагальнення результатів, написання тез.*

36. Годован В. В. Физиологические механизмы коррекции энергообеспечения сократительной функции миокарда / В. В. Годован, В. И. Кресюн //
I съезд физиологов СНГ, 19-23 сент. 2005 г. : науч. труды / Под ред. Р. И. Сепиашвили. — М.: Медицина — Здоровье, 2005. — Т. 2. — С. 72-73. *Внесок дисертанта* — *проведення огляду літератури, експериментів, статистичної обробки, аналіз результатів, написання та оформлення тез.*

37. Годован В. В. Возможности фармакокинетического внемодельного прогнозирования фармакодинамической активности новых биологически активных веществ / В. В. Годован // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : I Міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали. — Тернопіль, 2006. — С. 145-146.

38. Годован В. В. Определение среднего времени удержания лекарственных средств всей биосистемой на основании новых методов анализа кинетики их экскреции / В. В. Годован, В. Г. Зиньковский, О. В. Жук // Человек и лекарство : XIV Рос. нац. конгр., 16-20 апр. 2006 г. : материалы. — М., 2007. —
С. 822-823. *Внесок дисертанта* — *участь у розробці нового фармакокінетичного методу, проведення математичних розрахунків результатів, написання та оформлення тез.*

39. Годован В. В. Фармакокинетический анализ тропности к тканям животных новых БАВ — производных дифосфонатогерманатов / В. В. Годован // Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини : ХII Міжнар. наук.-практ. конф., 5-6 жовт. 2006 р. : матеріали. — Одеса : ОДМУ, 2006. — С. 63-64.

40. Годован В. В. Вазокардіотропні властивості магнійоксіетилідендифосфонатогерманату (гермакорду) / В. В. Годован // Фармакологія-2006 — крок в майбутнє : III Нац. з’їзд фармакологів України, 17-20 жовт. 2006 р. : тези доп. — Одеса, 2006. — С. 85-86. *Внесок дисертанта* — *проведення експериментів, статобробки, аналізу результатів, написання та оформлення тез.*

41. Godovan V. V. Аction of the new biologically active compound germacord on energetic balance in cardiac mithochondries at experimental myocardiodystrophy / V. V. Godovan, V. I. Kresyun // Revista Farmaceutică a Moldovei: Ediţie specială. — Conferinţa ştinţifică "Farmacologia Naţională la 35 ani" a Societăţii ştiintifice a farmacologilor din Republica Moldova cu participare internaţională. — Chişinău, 2006. — Р. 59-61. *Внесок дисертанта* — *проведення експериментів, статистичної обробки, аналізу результатів, написання та оформлення тез.*

42. Годован В. В. Гермакорд как потенциальное противоаритмическое лекарственное средство / В. В. Годован // Лікування та реабілітація у загальній практиці — сімейній медицині : Республ. наук.-практ. конф., 11-12 трав.
2007 р. : матеріали. — Одеса, 2007. — С. 22.

43. Годован В. В. Вивчення деяких показників тканинної кінетики нової біологічно активної речовини — гермаміду / В. В. Годован // Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я : Всеукр. наук.-практ. конф., 14-16 трав. 2007 р. — Луганськ, 2007. — С. 6.

44. Годован В. В. Токсические поражения печени и их фармакологическая коррекция новым БАВ / В. В. Годован // VI читання ім. В. В. Підвисоцького, присвячені 150-річчю з дня народження, 31 трав. — 1 черв. 2007 р. : матеріали. — Одеса, 2007. — С. 60-61.

45. Годован В. В. Експериментальні моделі токсичних уражень печінки у порівняльному аспекті / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Здобутки клінічної та експерименталь­ної медицини : підсумк. наук.-практ. конф., 8 черв. 2007 р. : праці. — Тернопіль, 2007. — С. 132-133. *Внесок дисертанта* — *розробка методології експерименту, проведення експериментів, статобробки, аналізу результатів, написання та оформлення тез.*

46. Godovan V. V. Kinetics of distribution and excretion of organic derivatives germane in rats / V. V. Godovan, V. G. Zinkowsky, O. V. Zhuk // Pharmacological Reports (Formerly Polish Journal of Pharmacology). — 2007. — Supp. 1, vol. 59. — P. 61. (The Sixteenth Day of Neuropsychopharmacology. — Wrocław, 6-8 september 2007). *Внесок дисертанта* — *участь у розробці фармакокінетичного методу, проведення аналізу результатів, написання та оформлення тез.*

47. Годован В. В. Оксиэтилидендифосфонатогерманаты — новый класс БАВ с мембранотропной активностью / В. В. Годован, В. И. Кресюн // Психофармакология и биол. наркология. — 2007. — Т. 7, спец. вып. (сентябрь). —
Ч. 1 (А-Л). — С. 1-1659-1-1660. (Фармакология — практическому здраво­­охра­не­­нию: III съезд фармакологов России. Санкт-Петербург, 23-27 сент. 2007 р. : материалы) *Внесок дисертанта* — *проведення досліджень, статистичної обробки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення тез.*

48. Годован В. В. Нові похідні оксіетилідендифосфонатогерманатів при експериментальній патології печінки / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2007. — № 11 (2/2). — С. 756-757 (Акту­альні проблеми фармакології : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 70-річчю кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 28-29 верес. 2007 р. : праці.). *Внесок дисертанта* — *проведення досліджень, статистичної обробки, аналізу результатів, написання та оформлення тез.*

49. Годован В. В. Влияние оксиэтилидендифосфонатогерманатов на перекисное окисление липидов и антирадикальную защиту клетки при экспериментальном токсическом гепатите / В. В. Годован, В. И. Кресюн // Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія-2007 : ХIII Міжнар. наук.-практ. конф., 5-6 жовт. 2007 р. : матеріали. — Одеса, 2007. — С. 92-93. *Внесок дисертанта* — *проведення досліджень, статистичної обробки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення тез.*

50. Годован В. В. Дизрегуляция функционального состояния мембран гепатоцитов при экспериментальном гепатите / В. В. Годован, В. И. Кресюн // Патогенез. — 2007. — Приложение 1 «Дизрегуляционная патология». — С. 8-9. (Объединенный пленум Рос. и Москов. науч. обществ, науч. совета по общей патологии и патофизиологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ, посвящ. 85-летию акад. РАМН Г. Н. Крыжановского. Москва, 10-12 окт. 2007 р.). *Внесок дисертанта* — *проведення досліджень, статистичної обробки, аналізу та узагальнення результатів, написання та оформлення тез.*

51. Годован В. В. Використання нових математичних підходів до оцінки фармакокінетичних параметрів ліків / В. В. Годован // Биофизические стандарты и информационные технологии в медицине : Междунар. дистанционная науч.-практ. конф., нояб. 2007 г. : материалы. — Одесса, 2007. — С. 40.

52. Годован В. В. Впровадження нових методів позамодельного аналізу у вивчення особливостей екскреції БАР / В. В. Годован // Клінічна фармація в Україні : VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15 листоп. 2007 р. : тези. — Харків, 2007. — С. 24.

АНОТАЦІЯ

**Годован В. В.** **Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами.** — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 — фармакологія. — Одеський державний медичний університет МОЗ України. — Одеса, 2008.

У дисертації експериментально обґрунтовано можливість створення принципово нового вітчизняного класу біологічно активних речовин (БАР) на основі германієвих солей дифосфонових кислот. У гострому та хронічному експериментах доведено нешкідливість похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів з біолігандами (нікогерму, гермаміду, гермакорду). In vitro та in vivo на різних моделях патологічних станів вивчено провідні гепато- і кардіовазотропні ефекти та механізми дії цих сполук, а також за допомогою вперше розроблених методів позакамерного аналізу фармакокінетичних параметрів встановлено особливості їх розподілу та виведення з організму тварин. Отримані результати обґрунтовують доцільність практичного застосування цих БАР як безпечних і потенційно високоефективних мембранопротекторних засобів для спрямованої корекції змін у клітинних мембранах у комплексному лікуванні різних захворювань серця та печінки. До клінічних випробувань рекомендовано гермакорд як кардіопротектор із високою антигіпертензивною і протиаритмічною активністю і нікогерм — як потенційний ефективний і безпечний гепатопро­тектор.

*Ключові слова:* оксіетилідендифосфонатогерманати, доклінічне вивчення.

АННОТАЦИЯ

**Годован В. В.** **Фармакологические свойства новых производных германиевых солей дифосфоновых кислот с биолигандами.** — Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.05 — фармакология. — Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины. — Одесса, 2008.

В диссертации экспериментально обоснована возможность создания нового отечественного класса БАВ на основе германиевых солей дифосфоновых кислот (никогерм, гермамид, гермакорд). Изучение острой и хронической токсичности показало, что все соединения относятся к классу малотоксичных веществ, а также не обладают кумулятивными, местнораздражающими и аллергизирующими свойствами. Впервые in vitro та in vivo выявлена высокая антигипертензивная и противоаритмическая активность гермакорда. Установлено, что его вазодилататорное действие имеет эндотелий-зависимую природу, а противоаритмическая эффективность связана с удлинением потенциала действия за счет фазы реполяризации, а также влиянием на пейсмейкерную активность. На модели миокардиодистрофии установлено кардиопротекторное действие гермакорда. Он существенно предупреждает угнетение тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, их сопряжения в митохондриях кардиомиоцитов, что, в свою очередь, предотвращает уменьшение синтеза макроэргических фосфатов, дискоординацию активности митохондриальных АТФ-аз и, в конечном счете, повреждение мембран митохондрий. Полученные данные продиктовали необходимость дальнейшего изучения механизмов действия этих соединений. Верификация моделей токсических гепатитов показала, что для изучения новых БАВ с предполагаемой мембранопротекторной активностью наиболее адекватной является галактозаминовая модель поражения печени. Скрининговые исследования обосновали наиболее оптимальный дозовый режим их введения: за 7 суток до и 7 после применения гепатотоксина дозой 1/20 ЛД50. На фоне галактозаминового гепатита выживаемость животных под влиянием БАВ составила 100 %. Они предупреждали или существенно уменьшали активность ферментов цитолиза и холестаза, выраженность морфогистохимических изменений печени. Восстановление этих показателей до уровня контроля происходило в 2–5 раз быстрее, чем в группе нелеченных животных. Гепатопротекторный эффект изучаемых БАВ на фоне токсического гепатита реализовался за счет угнетения пероксидации липидов, активации как ферментативной, так и неферментативной частей антирадикальной защиты. В то же время они существенно предотвращали изменения в мембранах эритроцитов и печени содержания общего холестерина, общих фосфолипидов, их коэффициента, а также соотношения отдельных фракций фосфолипидов. Эти данные подтверждают высокую мембранопротекторную активность БАВ, по выраженности которой их можно расположить таким образом: никогерм > гермамид > гермакорд > гептрал. Сравнительное изучение гепатозащитной активности составных компонентов синтеза БАВ позволило утверждать, что фармакологические эффекты изучаемых соединений связаны с действием всей молекулы комплекса. На моделях «уксусных корчей», карагенинового и зимозанового асептического воспаления также установлено, что БАВ обладают аналгезирующей и антиэкссудативной активностью, что может быть полезным при лечении воспалительных заболеваний, в том числе печени, сердца. С помощью впервые разработанных методов внекамерного анализа фармакокинетических параметров установлены особенности распределения и выведения новых БАВ из организма, положительно характеризующие их фармакокинетический профиль (быстрое поступление в системный кровоток, высокая доступность к тканям организма, отсутствие необратимого связывания в тканях, полное выведение из организма на протяжении 5 сут и др.). Результаты исследований позволяют рекомендовать для клинических испытаний гермакорд как потенциальный кардиопротектор с антигипертензивной и противоаритмической активностями, а никогерм в качестве эффективного гепатопротектора.

*Ключевые слова:* оксиэтилидендифосфонатогерманаты, доклиническое изу­чение.

### Annotation

**Godovan V. V. Pharmacological properties of the new derivatives of diphosphonic acids germanium salts with bioligands.** — A manuscript.

Thesis for a medical doctor’s degree by specialty 14.03.05 — pharmacology. — The Odessa State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. — Odessa, 2008.

A possibility of creation of the new biologically active substances (BAS) of the domestic class on the basis of diphosphonic acids germanium salts (nicogerm, germamide, germacord) is experimentally substantiated in the thesis. Acute and chronic experiments have proved the safety of oxyethylidendiphosphonatogermanates derivatives with bioligands (nicogerm, germamide, germacord). Main hepatic and cardiovasotropic effects and mechanisms of these compounds were studied *in vivo* and *in vitro* at different patterns of pathological conditions, as well as the peculiarities of their distribution and elimination from an animal organism have been established with the help of first elaborated methods of the pharmacokinetic parameters extra-camera analysis. The obtained results substantiate an expediency of practical usage of these BAS as safe and potentially high-effective membrane-protecting means for purposeful correction of changes in the cell membranes during complex treatment of the heart and the liver. Germacord is recommended for clinical tests as a cardioprotector with high antihypertensive and antiarrhythmic activities, and nicogerm as a potential effective and safe hepatoprotector.

*Key words:*oxyethylidendiphosphonatogermanates, pre-clinical study.

Підписано до друку 22.04.2008. Формат 6090/16.

Папір письмовий. Друк різографічний. Обл.-вид. арк. 1,85.

Тираж 100. Зам. 1105.

Одеський державний медичний університет

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>