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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# Бабенко Михайло Миколайович

УДК 661.718.6:547.564.3:616-092.9

**ПОШУК АНТИДОТНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД ГЕРМАНІЙОРГАНІЧНИХ СПОЛУК З БІОЛІГАНДАМИ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ДИНІТРООРТОКРЕЗОЛОМ**

14.03.05 – фармакологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2009

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дисертацією є рукопис. | | | | |
|  | | | | |
| Робота виконана в | | Луганському державному медичному університеті МОЗ України. | | |
|  | |  | | |
| **Науковий керівник:** | | 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 | | |
|  | |  | | |
| **Офіційні опоненти:** | | доктор біологічних наук, професор, завідуюча лабораторією біохімічної фармакології ДП “Державного наукового центру лікарських засобів” МОЗ України МАСЛОВА Наталія Федорівна  доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України БОБИРЬОВ Віктор Миколайович, Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією | | |
|  | |  | | |
| Захист дисертації відбудеться «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. | | | | |
|  | | | | |
| З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету МОЗ України за адресою: 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4 | | | | |
|  | | | | |
| Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. | | | | |
| Вчений секретар  спеціалізованої вченої ради,  д.біол.н., професор | |  | Л.М. Малоштан |

Підписано до друку 25.02.2009р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк різографія.

Умов.-друк. арк..0,9. Наклад 100 прим. Замов. №11

Віддруковано з оригінал-макету на ФОП «Петрова І.В.»

м.Харків, вул. Гв. Широнінців, 79, к. 137, тел. 8 (057) 778-60-34

Свідоцтво про держреєстрацію ВОО №948011 від. 03.01.03р.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до державного

реєстру видавців, виготовників і розповсюджувачів видавничої

продукції. Серія ХК №133 від 23.02.05р.

Здано до набору 26.02.09. Підписано до друку 25.02.09.

Формат 60×90/16. Друк RIZO.

Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. 496.

Надруковано у редакційно-видавничому відділі ЛугДМУ.

91045, м. Луганськ, кв.50-річчя Оборони Луганська, 1г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Забруднення навколишнього середовища продуктами виробництва і життєдіяльності людини супроводжується негативним впливом як на навколишнє середовище, так і на здоров'я населення. Дуже складна екологічна ситуація в Україні відзначається в регіонах зі значним техногенним навантаженням, до яких відноситься, насамперед, великий промисловий регіон Донбасу, а в сільській місцевості найбільш несприятливий екологічний стан є в південних і східних областях України. Вирішення проблеми безпечного для здоров'я людини і навколишнього середовища рівня хімізації сільського господарства сьогодні багато в чому обумовлене рівнем токсикологічних і фармакологічних досліджень [Сердюк А.М., 1998; Ponomarenko S.P. et al., 1999; Zhminko P.G., 2001; Жминько П.Г., 2005].

Вплив на організм пестицидів є одним з основних етіологічних факторів розвитку патології, що провокує і збільшує плин багатьох неспецифічних захворювань, у т.ч. органів дихання [Каган Ю.С., 1981; Мельников Н.А., 1987; Яблоков А.В., 1990], серцево-судинних захворювань [Мельников Н.А., 1987; Каган Ю.С., 1984; Трахтенберг И.М., 1998], хвороб органів травлення [Яблоков А.В., 1990; Каган Ю.С., 1984; Трахтенберг И.М., 1998], нервової системи та гінекологічної патології [Кундиев Ю.И., 1997].

Однією з актуальних проблем сучасної фармакології і токсикології є пошук засобів лікарської профілактики та лікування патології хімічної етіології. Серед органічних сполук, що найбільш широко використовуються у промисловості та сільському господарстві, особливе місце займає динітроортокрезол (ДНОК), який відрізняється високою токсичністю і небезпекою виникнення та розвитку гострих і хронічних отруєнь як в умовах промислового виробництва, так і застосування в різних галузях народного господарства [Лукьянчук В.Д., 1988]. Однак, дотепер, в арсеналі лікарів відсутні високоефективні та безпечні лікувально-профілактичні засоби, що застосовуються при ДНОК-інтоксикаціях.

Теоретичною основою для пошуку антидотно-лікувальних засобів в умовах отруєння ДНОК слугували дані про механізм токсичної дії 2,4-динітрофенолу (2,4-ДНФ) і його алкілпохідних, у т.ч. і ДНОК, що полягає в роз'єднанні процесів окисного фосфорилювання. Крім того, алкілпохідні 2,4-ДНФ є виразними прогіпоксантами, які водночас володіють і властивостями прооксидантів [Лукьянчук В.Д., 1988; Кравець Д.С., 2001]. У цьому зв'язку скринінг потенційних засобів детоксикації доцільно проводити серед оригінальних хімічних сполук, що поєднують активність антигіпоксантів та антиоксидантів.

У літературі [Andronov D. et al., 1999; Кресюн В.Й., 2002; Шемонаєва К.Ф., 2003; Відавська Г.Г., 2003] є численні дані, згідно яких координаційні сполуки германію з біолігандами різної хімічної будови мають низьку токсичність і багатогранну фармакологічну активність з унікальними фармакокінетичними характеристиками. Важливо підкреслити, що фармакодинаміка координаційних сполук германію включає такі ключові ефекти як гепатопротекторний, мембраностабілізуючий та антиоксидантний [Годован В.В., 1998; Андронов Д.Ю., 2001; Шевченко І.М., 2004; Шевченко І.М., 2005].

Дослідженнями останніх років, проведеними в лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ, дано експериментальне обґрунтування доцільності й ефективності профілактичного застосування представника нового класу хімічних сполук – координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою – для попередження порушень, що розвиваються в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією [Лук’янчук В.Д. та співавт., 2002; Лукьянчук В.Д., Немятых О.Д., 2003]. Протекторна активність оригінального субституента реалізується його здатністю позитивно впливати на найбільш уразливі ланки патогенезу екстремального киснедефіцитного стану, що розвивається в умовах замкнутого простору [Немятих О.Д., 2004]. Іншими ж дослідженнями [Чадова Л.В. та співавт., 2005; Лук’янчук В.Д., Чадова Л.В., 2006] встановлена висока церебропротекторна активність цього класу координаційних сполук на моделі гострої цереброваскулярної недостатності ішемічного генезу.

З огляду на вищевикладене стає очевидною доцільність скринінгового дослідження координаційних сполук германію з біолігандами різної природи в якості потенційних лікувально-профілактичних засобів, здатних реалізувати детоксикуючу активність в умовах гострого отруєння ксенобіотиком, основу патогенезу інтоксикації яким складають киснедефіцитні механізми і, зокрема, роз'єднання окисного фосфорилювання, що, повною мірою, властиво ДНОК.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології Луганського державного медичного університету «Пошук та розробка засобів фармакокорекції екстремальних киснедефіцитних станів» (№ держреєстрації 0103U005539, 2004-2008 рр).

**Мета та завдання дослідження**. Мета роботи – пошук високоефективного засобу детоксикації в ряду координаційних сполук германію з різними біолігандами та з’ясування можливих механізмів його дії в умовах гострої ДНОК-інтоксикації.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні задачі:

1. Провести скринінг потенційних антидотно-лікувальних засобів серед нових координаційних сполук германію з біолігандами різної хімічної будови на експериментальній моделі гострого отруєння ДНОК.
2. Розробити режим оптимального дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом (МІГУ-2) як найбільш ефективної в досліджуваних умовах експерименту.
3. Визначити параметри гострої токсичності і небезпеки МІГУ-2 при інтраперитонеальному та ДНОК при пероральному шляхах надходження в організм теплокровних
4. Вивчити вплив МІГУ-2 на динаміку стану вільнорадикальних процесів й антиоксидантного профілю в організмі щурів при гострій ДНОК-інтоксикації.
5. Оцінити вплив МІГУ-2 на стан енергетичного гомеостазу при досліджуваній формі екстремального стану.
6. Дослідити центральні етапи фармакокінетики МІГУ-2 у інтактних щурів та на моделі інтоксикації ДНОК, а також токсикокінетики ДНОК у інтактних щурів та фоні введення МІГУ-2.
7. Вивчити можливі механізми фармакокінетичного та фізико-хімічного типів взаємодії МІГУ-2 та ДНОК.

*Об'єкт дослідження* – германійорганічні координаційні сполуки з різними біолігандами.

*Предмет дослідження* – вивчення детоксикуючої активності координаційної сполуки германію з нікотинамідом в умовах гострого отруєння ДНОК.

*Методи дослідження.* Для досягнення поставленої мети використовувався комплексний методичний підхід, що включає фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, біофізичні, фізико-хімічні та математичні методи дослідження із залученням методів експериментальної фармакотерапії.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше пред­ставлено теоретичне обґрунтування й експериментальне підтвердження доцільності пошуку нових ефективних антидотно-лікувальних засобів при ДНОК-інтоксикації серед оригінальних координаційних сполук германію з різними біолігандами. Вперше методом покрокового регресійного аналізу проведена оптимізація режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом в умовах гострого перорального отруєння ДНОК. Отримані нові параметри токсикометрії МІГУ-2 при інтраперитонеальному введенні.

Вперше вивчені нові сторони фармакодинаміки МІГУ-2 (антиоксидантний профіль та енергетичний гомеостаз) й особливості його фармакокінетики в умовах інтоксикації, що моделюється, а також можливі механізми фізико-хімічної та фармакокінетичної взаємодії отрути і потенційного антидота.

За матеріалами експериментальних досліджень отримано деклараційний патент України № 13726 від 17.04.2006 “Спосіб детоксикації організму при гострому пероральному отруєнні динітроортокрезолом”.

**Практична значимість одержаних результатів.** Отримані у роботі дані дозволили намітити один з раціональних шляхів цілеспрямованого синтезу нових координаціних сполук металів з біолігандами, які володіють протекторною активністю при екстремальних киснедефіцитних станах, що використовується у роботі співробітників кафедри загальної хімії і полімерів Одеського національного університету ім. І.І. Мечнікова.

Результати дослідження можуть слугувати експериментальним обгрунтуванням для клінічних досліджень в частині оптимізації лікарської профілактики і фармакотерапії гострої та хронічної патології хімічної етіології.

Положення та висновки роботи впроваджені в учбовий процес і використовуються у лекційному курсі та на практичних заняттях на кафедрах: фармакології Тернопільського державного медичного університету та Львівського національного медичного університету; загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету; фармакології та клінічної фармакології Дніпропетровської державної медичної академії, а також на кафедрі клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету.

**Особистий внесок дисертанта.** Автором самостійно був проведений патентно-інформаційний пошук, у т.ч. за допомогою медичних пошукових серверів мережі Інтернет, визначені мета і задачі дослідження, методичні підходи, розроблені експериментальні моделі, у відповідності з якими особисто виконані експериментальні дослідження. Проведена математична обробка та зроблено аналіз отриманих результатів, їх оформлення у вигляді таблиць та графіків, сформульовані висновки роботи, опубліковані загальні положення дисертації. Співавтори опублікованих робіт надавали консультативну допомогу з методичних і теоретичних питань.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися й одержали позитивну оцінку на: VIII з‘їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Івано-Франківськ, 2005); I Регіональній науково-практичній конференції “Перспективи розвитку фармацевтичної науки та практики в Україні” (Луганськ, 2005); XLVIII Підсумковій науково-практичній конференції “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2005); VI Всеукраїнському з’їзді фармацевтів “Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України” (Харків, 2005); конференції молодих вчених “Актуальні проблеми фармакології та токсикології” (Київ, 2005); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та інтернів “Актуальні проблеми фундаментальної медицини” (Луганськ, 2005); ІІ Регіональній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів “Актуальні питання фармацевтичної науки та практики” (Луганськ, 2006); III Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2006); І Міжнародній науково-практичній конференції “Научно-технический прогресс и оптимизация технологического процесса создания лекарственных препаратов” (Тернополь, 2006); Науково-практичній конференції для молодих вчених та студентів “Досягнення фундаментальної та прикладної медицини (англійською мовою)” (Луганськ, 2006); ІІ Регіональній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів “Актуальні питання фармацевтичної науки та практики в Україні” (Луганськ, 2006); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції “Клінічна фармація в Україні” (Харків, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я” (Луганськ, 2007).

# Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових праць, з них 6 статей в наукових журналах, затверджених ВАК України, 12 тез у збірниках праць з’їздів та конференцій, а також 1 деклараційний патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 177 сторінці машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Покажчик літератури містить 205 вітчизняних і 115 закордонних джерел. Робота ілюстрована 19 таблицями і 32 малюнками.

#### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

## Матеріали та методи дослідження. Досліди виконані на 896 нелінійних білих щурах обох статей масою 160-200 г. Тварини утримувались у віварії ЛугДМУ на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води і їжі у вигляді збалансованого гранульованого корму за встановленими нормами. Дослідження проводили в лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ, сертифікованої Державним фармакологічним центром (ДФЦ) МЗ України (посвідчення № 41 від 30 травня 2002 р.; № 07 від 29 вересня 2005 р.) в рамках норм біоетики (наказ ректора ЛугДМУ №3 від 10.11.2005 р.) з урахуванням методичних рекомендацій ДФЦ МЗ України (Київ, 2002).

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, що розвивався у тварин при введенні їм внутрішньошлунково 1% водного розчину натрієвої солі ДНОК в дозі, відповідній середньосмертельній (ЛД50) і більше. В якості розчинника ДНОК використовували дистильовану воду. Інтактним тваринам вводили в аналогічному режимі еквіоб’ємну кількість дистильованої води.

Скринінг потенційних антидотно-лікувальних засобів при отруєнні ДНОК проводили серед координаційних сполук германію з різними біолігандами: молекулярний комплекс тетрахлориду германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1), молекулярний комплекс тетрахлориду германію з нікотинамідом (МІГУ-2), координаційна сполука на основі германійбурштинової кислоти (МІГУ-3), координаційна сполука на основі нікотинової та оксиетилендифосфонової кислот (МІГУ-4), координаційна сполука на основі германію, нікотинаміду та оксиетилендифосфонової кислоти (МІГУ-5), координаційна сполука на основі германію, магнію та оксиетилендифосфонової кислоти (МІГУ-6), координаційна сполука на основі германію, нікотинової і лимонної кислот (МІГУ-8), координаційна сполука на основі германію, нікотинаміду та лимонної кислоти (МІГУ-9).

У скринінговій серії досліджень координаційні сполуки вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 1% водних розчинів в дозі 100 мг/кг за 60 хвилин до моменту надходження досліджуваного похідного 2,4-ДНФ в організм щурів, а також через 5 хвилин після початку отруєння.

У якості препарату порівняння використовували силібор в комбінації з ацетатом α-токоферола, які при внутрішньошлунковому введенні в дозах 140,6 та 21,5 мг/кг, відповідно, за 70 хвилин до початку гострої пероральної ДНОК-інтоксикації надають вельми виражений детоксикуючий ефект [Кравець Д.С., 2001].

Лікувально-профілактичну ефективність досліджуваних сполук оцінювали за індексом терапевтичної ефективності (ІТЕ), який представляє собою відношення середньосмертельної дози (ЛД50) ДНОК при застосуванні випробуваної сполуки до ЛД50 отрути без введення останньої. При проведенні токсикометричних досліджень в гострому досліді величини ЛД50 розраховували за допомогою експрес-метода В.Б. Прозоровського та співавт. (1978).

При розробці оптимального дозового режиму МІГУ-2, як найбільш ефективної у скринінгу сполуки, її вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 1% водного розчину у різних дозах: 0; 100,0; 200,0 мг/кг та в різний час: за 90 хв.; 60 хв.; 30 хв. до початку перорального надходження ДНОК до організму та через 5 хвилин після цього.

Визначення функції залежності антидотного ефекту від доз   
МІГУ-2 здійснювали методом покрокового двофакторного експерименту [Рафаэлес Э.Э., Николаев Н.И., 1971] за допомогою спеціально розробленої співробітниками кафедри фармакології ЛугДМУ програми [Кравец Д.С., 1999], яка дозволяє розрахувати коефіцієнти поліному виду:

Y=a0+a1d1+a2d22+a22d12+a22d22+a12d1d2,

де Y – виживання (%),

d1 – лікувальна доза МІГУ-2 (мг/кг),

d2 –профілактична доза МІГУ-2(мг/кг).

Аналіз отриманої залежності і розрахунок оптимальних доз та часу введення проводили за допомогою математичного аналізу та пошуку точки екстремума шляхом прирівнювання її часного диференціалу першого порядку до нуля з використанням стандартної програми Table Curve 3D V.2.06 [Кравец Д.С., 1999].

Параметри токсичності (LD16, LD50, LD84, LD99) розраховували за допомогою пробіт-аналізу шляхом вирівнювання методом найменших квадратів кривих летальності [Прозоровский В.Б., 1962]. Показники небезпечності розвитку гострого смертельного отруєння (абсолютна токсичність, зона гострої дії, функція кута нахилу, сумарний та інтегральний показники токсичності розраховували на підставі летальних доз та тангенсу кута нахилу кривих летальності за загальноприйнятими методиками [Саноцкий И.В., 1970; Карасик В.М., 1944; Саноцкий И.В., Уланова И.П., 1975; Саноцкий И.В., 1962]. Для максимально повної токсикометричної оцінки ДНОК та МІГУ-2 розраховано ряд параметрів токсичності та небезпечності цих ксенобіотиків для людини методом екстраполяції даних, отриманих в експерименті на тваринах, із застосуванням констант біологічної активності за методом Ю.Р. Риболовлєва та Р.С. Риболовлєва (1979).

Інтегральним показником співвідношення в організмі інтенсивності перебігу процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активності основних компонентів антиоксидантної системи обрана біохемілюмінісценція (БХЛ), яку реєстрували у сироватці крові щурів на люмінометрі "Emіllіte - 1105" виробництва фірми “Біо-Хім-Мак”. Кінетику світіння оцінювали за наступними показниками: амплітудою швидкого спалаху (I1), часом індукції повільного спалаху (τ), амплітудою повільного спалаху (I2), амплітудою кінцевого значення БХЛ (Iк), а також загальною світлосумою реакції (S). Розрахунок досліджуваних параметрів здійснювали за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп’ютерної програми на базі процесору Іntel Pentіum-IІI 466 MHz [Лукьянчук В.Д. и соавт., 1997].

Стан основних компонентів антиоксидантної системи захисту організму оцінювали за активністю двох ключових ферментів її ензимної ланки – супероксиддисмутази (СОД) [Костюк В.А. и соавт., 1990] та каталази [Королюк М.А.зі співавт., 1988] в сироватці крові, а також за рівнем відновленого глутатіону [Sedlack J., Lindsay H., 1968] та вільних сульфгідрильних груп [Ellman G.L., 1959].

Стан обміну аденілових нуклеотидів в досліджуваних умовах експерименту оцінювали за рівнем АТФ, АДФ та АМФ в еритроцитах за допомогою методу тонкошарової хроматографії на пластинах фірми “Merk” (Німеччина) [Захарова Н.Б., Рубин В.И., 1980]. На підставі отриманих даних розраховували показники, що характеризують стан енергетичного обміну в умовах інтоксикації, що моделюється, та при застосуванні потенційного антидотно-лікувального засобу: енергетичний заряд (ЕЗ) за формулою ЕЗ=(АТФ+1/2АДФ)/(АТФ+АДФ+АМФ), енергетичний потенціал (ЕП) за співвідношенням ЕП=АТФ/АДФ, індекс фосфорилювання (ІФ) за співвідношенням ІФ=АТФ/(АДФ+АМФ), порівняльний коефіцієнт (Кпор) за формулою Кпор=(АТФ+АМФ)/АДФ та термодинамічний контроль дихання (ТКД) за формулою ТКД=АДФ/АМФ [Савченкова Л.В., 1999]. Сумарну активність лактатдегідрогенази у сироватці крові визначали за допомогою біохімічного набору виробництва науково-виробничого підприємства «Філісіт діагностика» (Україна).

В окремій серії кінетичних досліджень, виконаних в рамках методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [Головенко М.Я. та співавт., 1995], кількісний вміст ДНОК в крові визначали за методом, описаним Е.Н. Буркацькою (1978).

Розрахунок токсикокінетичних показників ДНОК та фармакокінетичних МІГУ-2 проводили за розробленою комп’ютерною програмою [Головенко Н.Я. и соавт., 1999; Кравець Д.С., 1999] в рамках двочасткової моделі з усмоктуванням.

Модель з усмоктуванням використовували з урахуванням того, що процес надходження отрути з нульової камери (ШКТ щура, в даному випадку) у кров не відбувається миттєво, як при внутрішньовенному введенні, а поступово. Таку залежність описували за допомогою наступної функції [Холодов Л.Е., Яковлєв В.П., 1985]:

C(t)=C0**.** K01**.** (A**.**e-α t + B**.** e-βt + C-K01 t),

де   

Зворотню взаємодію МІГУ-2 із транспортними протеїнами, а також модифікацію зв’язуючої здатності сироваткових протеїнів під впливом патології, що моделювалась, досліджували методом рівноважного діалізу. У роботі використовували діалізний апарат конструкції С. Чьогера у модифікованому О.І. Луйком та В.Д. Лук’янчуком (1984) варіанті. Кількісні показники комплексоутворення – константу асоціації (Кас) комплексу «білок-ліганд» та кількість місць зв’язування (N) розраховували на підставі графіків у координатах Скетчарда за спеціально розробленою комп’ютерною програмою [Кравець Д.С., 2000].

Фізико-хімічна взаємодія МІГУ-2 та ДНОК вивчалася спектрофотометрично із застосуванням серій розчинів германійорганічної сполуки з постійною концентрацією германію та змінними концентраціями ДНОК при мольних співвідношеннях компонентів 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, відповідно.

Всі одиниці виміру, що використані у даній роботі, наведені у відповідності з міжнародною системою одиниць (СИ) [Липперт Г., 1980]. Отримані цифрові дані оброблені статистично за допомогою критерію t Ст’юдента [Липперт Г., 1980], який розраховували на ЕРМ Celeron 466 MHz за допомогою написаної співробітниками кафедри фармакології ЛугДМУ комп’ютерної програми.

**Результати досліджень та їх обговорення.** *Скринінг потенційних антидотно-лікувальних засобів серед нових координаційних сполук германію з біолігандами на моделі гострого отруєння ДНОК.* У скринінговій серії досліджено 8 координаційних сполук германію з різними біолігандами, в т.ч. на основі оксиетилендифосфонової кислоти у якості потенційних антидотно-лікувальних засобів при гострому отруєнні ДНОК. Встановлено, (див. табл. 1) що найбільш високу детоксикуючу активність при ДНОК-інтоксикації оказує координаційна сполука германію з нікотинамідом (МІГУ-2), застосування якої реалізується не тільки високим виживанням щурів, що за величиною ІТЕ перевищує ефект референтного препарату (р<0,05), але й вельми благоприємним плином клінічної картини токсичного процесу та суттєвим віддаленням термінів загибелі отруєних тварин. Ці дані слугували експериментальним обґрунтуванням того, що найбільш перспективною сполукою, в плані подальшого поглибленого вивчення є МІГУ-2.

Таблиця 1

**Порівняльна лікувально-профілактична ефективність координаційних сполук германію з біолігандами при гострій пероральній інтоксикації ДНОК (n=6)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполука | ЛД50 ДНОК (M±m), мг/кг | | Р1 | ІТЕ  (M±m) | Р2 |
| дослід | контроль |
| Силібор +  α-токоферол (препарати порівняння) | 72,6±8,6 | 48,7±7,7 | <0,05 | 1,49±0,05 | – |
| МІГУ-1 | 37,1±5,2 | 41,0±8,3 | >0,05 | 0,90±0,08 | <0,01 |
| МІГУ-2 | 60,0±9,8 | 35,5±5,1 | <0,05 | 1,69±0,07 | <0,05 |
| МІГУ-3 | 27,4±4,5 | 23,5±3,7 | >0,05 | 1,17±0,08 | <0,05 |
| МІГУ-4 | 28,2±5,6 | 23,5±3,7 | >0,05 | 1,20±0,06 | <0,05 |
| МІГУ-5 | 27,4±4,5 | 23,5±3,7 | >0,05 | 1,17±0,05 | <0,05 |
| МІГУ-6 | 34,2±4,4 | 23,5±3,7 | >0,05 | 1,46±0,05 | >0,05 |
| МІГУ-8 | 28,2±3,6 | 23,5±3,7 | >0,05 | 1,20±0,02 | <0,02 |
| МІГУ-9 | 27,4±4,5 | 23,5±3,7 | >0,05 | 1,17±0,06 | <0,05 |

Примітки: 1. Р1 – розраховано між ЛД50 дослідної та контрольної груп тварин;

2. Р2 – розраховано між значеннями ІТЕ досліджуваної сполуки та

препаратів порівняння.

*Оптимізація режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом (МІГУ-2) в умовах ДНОК-інтоксикації.* Фармакометричні дослідження МІГУ-2 по розробці оптимального режиму дозування, які виконані на моделі гострої пероральної ДНОК-інтоксикації із залучанням покрового регресійного аналізу дозволили експериментально довести, що максимальний фармакотерапевтичний ефект МІГУ-2 реалізує в умовах, коли його потрібно вводити внутрішньоочеревинно за лікувально-профілактичною схемою в дозі 87,34 мг/кг за 48 хвилин до початку надходження отрути у шлунок і в дозі 112,87 мг/кг через 5 хвилин після цього.

*Параметри гострої токсичності та небезпеки МІГУ-2 та ДНОК для теплокровних.* Враховуючи необхідність знань про основні параметри токсикометрії потенційного лікувального засобу на доклінічному етапі його вивчення встановлено, що МІГУ-2 за умов однарозового інтраперитонеального застосування за показниками токсичності та небезпечності, котрі визначалися, в т.ч. й для людини методом екстраполяції за допомогою констант біологічної активності, є сполукою, яка не викликає ризику щодо виникнення та розвитку гострого отруєння у теплокровних (V клас), а ДНОК відноситься до високотоксичних речовин (ІІ клас).

*Вплив МІГУ-2 на кінетику вільнорадикальних реакцій та стан антиоксидантного профілю в організмі тварин при гострій ДНОК-інтоксикації.* В плані дослідження основних сторін фармакодинаміки МІГУ-2, в т.ч. й механізму його детоксикуючої дії проведено комплексний БХЛ-аналіз, згідно якого ця координаційна сполука на тлі токсичного процесу, визваного ДНОК, в значній мірі ефективно пригнічує процеси генерації та накопичення в біосубстратах організму вільних радикалів, про що свідчать параметри кінетики вільнорадикальних реакцій, які представлені на рис. 1. Виявлена антирадикальна активність МІГУ-2 при ДНОК-інтоксикації обумовлена, з нашої точки зору, наявністю у структурі цієї координаційної сполуки іону германію, здатного безпосередньо нейтралізувати вільні радикали, а також біоліганда – нікотинаміда, який є кофактором низки ензимів-переносників водню, котрі регулюють в організмі окисно-відновні процеси і можуть виступати в ролі “пастки” вільних радикалів. Антиоксидантну дію нікотинаміду вважають [Чекман І.С. та співав., 1997] наслідком синергічного впливу препарату як на стан перекисного окислення ліпідів, так і на окисно-відновні процеси.

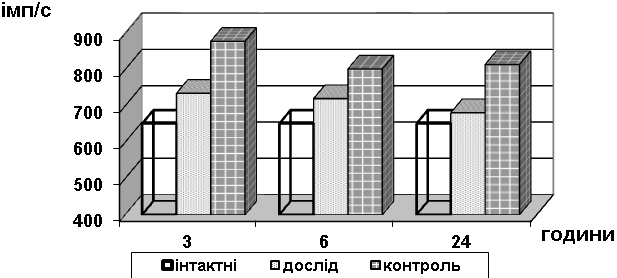
Такого роду пояснення можливого механізму анидотно-лікувальної дії МІГУ-2 знайшли підтвердження при вивченні впливу цієї сполуки на динаміку стану неферментативної (глутатіон, SH-групи) та ферментативної (СОД, каталаза) ланок антиоксидантної системи захисту у крові та печінці тварин за умов отруєння ДНОК. Доведено, що окрім антирадикальних властивостей МІГУ-2 володіє суттєвою здатністю реалізувати антиоксидантну активність в усі терміни дослідження токсичного процесу, обумовленого ДНОК.

Отже, отримані результати дають змогу розглядати координаційну сполуку, що досліджується, як засіб детоксикації, в основі механізму дії якого лежить антиоксидантна активноість з антирадикальними властивостями.

*Вплив МІГУ-2 на стан енергетичного гомеостазу у тварин, отруєних ДНОК.* Оскільки ДНОК, як алкілпохідне 2,4-ДНФ є класичним чинником порушення процесів окисного фосфорилювання, в подальшому пильна увага приділялась вивченню в динаміці стану аденілових нуклеотидів та параметрів, що характеризують енергетичний гомеостаз за умов застосування потенційного антидоту при отруєнні. Так, показано, що центральною ланкою фармакодинаміки МІГУ-2 слід вважати реалізацію протекторної дії у відношенні до пула аденілових нуклеотидів, сприяючи при цьому швидкому та ефективному шляху синтезу АТФ. Це, в свою чергу, усуває дисбаланс в системі АТФ-АДФ-АМФ, коригуючі, таким чином, енергетичний метаболізм, що порушується при отруєнні ДНОК. При цьому, потенційний антидот збільшує в усі терміни дослідження величини таких характеристик енергетичного гомеостазу, як ЕЗ, ЕП, ІФ, Кпор та ТКД, а також сприяє збереженню активності лактатдегідрогенази у крові отруєнних тварин, попереджуючи гліколітичний шлях синтезу АТФ.

*Центральні етапи фармакокінетики МІГУ-2 та токсикокінетики ДНОК.* З погляду на те, що однією з вимог щодо експериментального вивчення потенційних лікарських засобів є визначення параметрів різних етапів фармакокінетики, особлива увага приділялась дослідженню та порівняльному аналізу кінетичних показників МІГУ-2 в нормі та за умов отруєння ДНОК. Встановлено, що на тлі токсичного процесу має місце суттєва модифікація кінетики МІГУ-2, на що вказує ціла низка параметрів (див. табл. 2), визначених також в печінці і нирках.

**Амплітуда швидкого спалаху БХЛ**



\*

\*

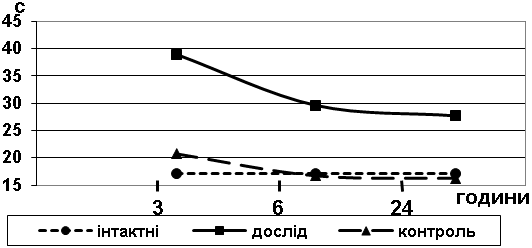
\*

\*

\*\*

\*\*

\*\*



\*\*

\*

\*\*

\*

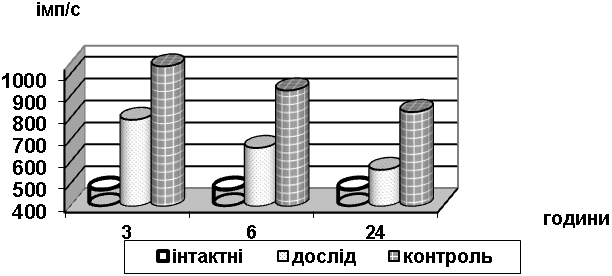
\*\*

\*

\*

**Час індукції повільного спалаху БХЛ**

### Амплітуда повільного спалаху БХЛ



\*

\*\*

\*

\*\*

\*

\*\*

\*

\*

### Рис. 1. Вплив МІГУ-2 на параметри БХЛ сироватки крові щурів з гострим пероральним отруєнням ДНОК (n=8).

Примітки: 1– \* – вірогідно в порівнянні з інтактною групою (Р<0,05);

2 – \*\* – вірогідно в порівнянні з контрольною групою (Р<0,05).

Таблиця 2

**Фармакокінетичні параметри МІГУ-2 в сироватці крові в нормі**

**та при ДНОК-інтоксикації (M±m), (n=7-8)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметри | Контроль  (МІГУ-2) | Дослід  (ДНОК+ МІГУ-2) |
| Період напівабсорбції | 4,15±0,37 | 3,04±0,31\* |
| Константа швидкості абсорбції | 0,17±0,02 | 0,23±0,02\* |
| Максимальна концентрація препарата | 42,23±3,47 | 35,71±3,12\* |
| Час досягнення максимальної концентрації | 6 | 6 |
| Початкова концентрація, що здається | 31,27±4,15 | 27,04±3,57 |
| Загальний об’єм розподілу | 652,58±34,07 | 423,71±27,69\* |
| Період напіврозподілу | 4,15±0,47 | 3,71±0,11\* |
| Константа швидкості елімінації | 0,07±0,001 | 0,09±0,001 |
| Період напіврозподілу | 9,49± 0,83 | 7,53±0,55\* |
| Загальний кліренс | 47,64±3,19 | 56,31±2,17\* |
| Площа під кінетичною кривою | 5192,21±416,42 | 4764,30±314,21 |
| Середній час перебування в організмі | 13,70±1,07 | 10,86±0,95\* |

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

Слід відзначити, що і токсикокінетичні параметри ДНОК при введені МІГУ-2 також змінюються (у порівнянні зі здоровими тваринами) у бік збільшення періодів напівабсорбції та напіврозподілу, а також ряду показників, які характеризують екскреторно-елімінаційні процеси.

*Можливі механізми фармакокінетичного та фізико-хімічного типів взаємодії МІГУ-2 та ДНОК.* Вельми важливим було з’ясувати можливі механізми хемобіокінетичного (на етапі біотранспорта) та фізико-хімічного типів взаємодії отрути (ДНОК) і її антидота (МІГУ-2). Цьому було присвячено окрему серію комплексних досліджень. Аналіз одержаних результатів рівноважного діалізу впевнено свідчить про істотну здатність МІГУ-2 модифікувати комплексоутворюючу активність сироваткових білків за рахунок збільшення (з 8 до 13) місць фіксації на молекулі протеїнів, а також більш ніж дворазового зростання афінітету білків до ліганда. Поясненням цього може бути конформаційна перебудова білкових молекул під впливом МІГУ-2. Цей факт можна розцінювати як один з ймовірних шляхів фармакологічного підсилення природних шляхів детоксикації ДНОК за допомогою МІГУ-2.

Показано також, що МІГУ-2 в організмі дисоціює з утворенням нікотинаміду та гідроксиду германію, які здатні взаємодіяти з ДНОК, в результаті чого продукуються сполуки значно меньш токсичні ніж вихідна отрута (ДНОК). При цьому утворення водорозчинної форми продуктів реакції також сприяє екскреції токсичного агента з органзіму. Не виключено, що обидва наведених механізма детоксикації ДНОК за допомогою МІГУ-2 є взаємнодоповнюючими, а можливо й те, що вони знаходяться у кооперативних взаємовідносинах.

Таким чином, отримані в роботі результати дозволяють дійти узагальненого висновку про високу детоксикуючу активність координаційної сполуки германію, в структуру якої у якості біоліганда входить нікотинамід, на що вказують комплексні результати фармако-, токсикометричних, фармакокінетичних, біохімічних, фізико-хімічних та біофізичних досліджень із залученням математичних методів на моделі гострого перорального отруєння ДНОК. Лікувально-профілактична ефективність МІГУ-2 реалізується виразною антиоксидантною дією з антирадикальними властивостями, здатністю коригувати дисбаланс енергетичного обміну, а також модифікувати кінетику отрути на всіх етапах її проходження в організмі.

### ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове рішення наукової задачі з пошуку антидотно-лікувальних засобів серед нового класу координаційних сполук в умовах гострого отруєння ДНОК. Детоксикуюча активність оригінального субстітуенту – координаційної сполуки германію з нікотинамідом реалізується її здатністю позитивно впливати на основні ланки патогенезу ДНОК-інтоксикації, що відкриває перспективу подальшого розширення сфер застосування і впровадження цього препарату в медичну практику для корекції патології хімічної етіології.

1. У серії скринінгових досліджень на моделі гострого перорального отруєння ДНОК встановлено, що координаційні сполуки германію в дозі 100 мг/кг чинять різного ступеня лікувально-профілактичну дію в залежності від структури біоліганда. Найбільш висока детоксикуюча активність, яка перевищує таку у референтного препарата (Р<0,05), виявлена у комплексної сполуки германію з нікотинамідом (МІГУ-2). Це реалізується виживанням тварин (індекс терапевтичної ефективності дорівнює 1,69±0,07), сприятливим перебігом клінічної картини інтоксикації та віддаленням термінів загибелі щурів, отруєних ДНОК.
2. Фармакометричні дослідження з використанням покрокового регресійного аналізу дозволили розробити оптимальний режим дозування МІГУ-2 в умовах ДНОК-інтоксикації, згідно якого найбільш висока фармакотерапевтична ефективність потенційного антидота реалізується при його внутрішньоочеревинному введенні в дозі 87,34 мг/кг за 48 хвилин до початку надходження отрути в шлунок і 112,87 мг/кг через 5 хвилин після цього.

Встановлені параметри токсичності (LD16, LD50, LD84, LD99) та небезпечності (абсолютна токсичність, зона гострої токсичної дії, функція кута нахилу, сумарний та інтегральний показник токсичності) для теплокровних, у т.ч. і для людини, дозволяють віднести отруту до групи високотоксичних сполук (ІІ клас) за умов перорального введення, а досліджуваний антидотно-лікувальний засіб – до практично нетоксичних сполук (V клас) при внутрішьоочеревинному застосуванні.

1. Кінетика вільнорадикальних реакцій у сироватці крові тварин, отруєних ДНОК, вказує на здатність координаційної сполуки германію з нікотинамідом у цих умовах виявляти детоксикуючі властивості, істотно модифікуючи біохемілюмінісценцію шляхом вірогідного (Р<0,05) зниження амплітуди швидкого спалаху, збільшення (у 1,6-2,3 рази) латентного періоду повільного спалаху, зниження (у середньому на 25%) амплітуди повільного спалаху і практичної нормалізації кінцевого значення інтенсивності надслабкого світіння, що свідчить про ефективне пригнічення МІГУ-2 процесів генерації та накопичення в тканинах вільних радикалів.
2. Лікувально-профілактичне застосування МІГУ-2 при ДНОК-інтоксикації попереджає формування розповсюдженої токсичної мембранопатії, на що вказує стан антиоксидантного профілю сироватки крові та тканини печінки, який забезпечує збереження прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в організмі отруєних щурів за рахунок попередження порушення функціонування в динаміці компонентів ферментативної (супероксиддисмутаза, каталаза) і неферментативної (тіолвмісткі біосубстрати, включаючи глутатіон відновлений) ланок антиоксидантної системи захисту організму.
3. Центральною стороною фармакодинаміки досліджуваного германійвмісткого антидотно-лікувального засобу є ефективна корекція у різні терміни від початку гострого отруєння ДНОК таких параметрів енергетичного метаболізму, як енергетичний заряд, енергетичний потенціал, індекс фосфорилювання, порівняльний коефіцієнт, термодинамічний контроль дихання за рахунок усунення дисбалансу в системі АТФ-АДФ-АМФ у гемоглобінвмістких клітинах крові, а також протекторна дія у відношенні активності ферменту, що завершує внутрішній окислювально-відновний цикл гліколізу – лактатдегідрогенази.
4. Фармакокінетичний аналіз детоксикуючого ефекту координаційної сполуки германію з нікотинамідом при її внутрішньоочеревинному введенні показує, що кінетичні параметри МІГУ-2 за умов ДНОК-інтоксикації зазнають істотних змін у порівнянні з інтактною серією, а саме: збільшення константи швидкості абсорбції (у 1,35 рази) та загального кліренсу (на 18,2%) при одночасному зниженні періоду напівабсорбції (у 1,37 рази), а також підвищення величини максимальної концентрації (на 15,4%), загального об’єму розподілу (у 1,54 рази), періоду напіврозподілу (у 1,12 рази) і середнього часу перебування в організмі (на 26,15%).

Токсикокінетичні параметри ДНОК при введенні МІГУ-2 змінюються у бік збільшення періоду напівабсорбції (у 2,48 рази), періоду напіврозподілу (у 1,66 рази), константи швидкості елімінації (на 29,17 %), загального кліренсу (у 1,33 рази) і зниження константи швидкості абсорбції (у 2,49 рази), максимальної концентрації отрути (у 1,72 рази), об’єму розподілу (на 42,71%), періоду напівелімінації (на 24,46%) і середнього часу перебування в організмі (на 9,06 години).

1. Експериментально доведена можливість фармакокінетичного і фізико-хімічного типів взаємодії МІГУ-2 і ДНОК. Аналіз кількісних параметрів зворотньої взаємодії з транспортними білками цих ксенобіотиків показує, що під впливом антидота різко збільшується (з 1,39·106 за 3 години до 3,32·106 за 24 години) константа асоціації комплексу "білок-ліганд", а також число місць фіксації (з 9 до 13, відповідно цим же термінам), на молекулі сироваткового протеїну, що можна розцінювати як один з ефективних механізмів підсилення природних шляхів детоксикації ДНОК за допомогою МІГУ-2.

Показано також, що МІГУ-2 дисоціює на нікотинамід і гідроксид германію, які здатні зв'язувати високотоксичний ДНОК, утворюючи при цьому водорозчинні хімічні сполуки, токсичність яких набагато менше, ніж вихідного токсичного агента.

### ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бабенко М.М. Скринінг потенційних лікувально-профілактичних засобів на моделі гострої пероральної інтоксикації динітроортокрезолом / М.М. Бабенко // Ліки. – 2005. – №1-2. – С. 42-46.
2. Бабенко М.Н. Разработка дозового режима германийорганического соединения МИГУ-2 на модели острой пероральной ДНОК-интоксикации / В.Д. Лукьянчук, М.Н. Бабенко, Д.С. Кравец // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – №1. – С. 47-50. *Внесок дисертанта - виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпретація даних.*
3. Бабенко М.Н. Изучение возможных путей детоксикации при остром отравлении динитроортокрезолом и применении координационного соединения германия с никотинамидом / М.Н. Бабенко, И.И. Сейфуллина, В.Н. Ткаченко // Одеський медичний журнал. – 2005. – №4 (90). – С. 18-20. *Внесок дисертанта - виконання експериментальних досліджень та обробка даних.*
4. Бабенко М.М. Порівняльна фармакокінетична характеристика координаційної сполуки германію з нікотинамідом в нормі та при гострій інтоксикації динітроортокрезолом / М.М. Бабенко // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 79-82.
5. Бабенко М.М. Вплив координаційної сполуки германію з нікотинамідом на стан біоенергетичних процесів у щурів з гострим отруєнням динітроортокрезолом / М.М. Бабенко // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2006. – № 2. – С. 87-91.
6. Бабенко М.Н. Биохемилюминисцентный анализ антидотной активности координационного соединения германия с никотинамидом при остром отравлении динитроортокрезолом / М.Н. Бабенко // Український медичний альманах. – 2006. – № 1. – С. 16-19.
7. Пат. 13726 Україна, МПК (2006) А61К31/00. Спосіб детоксикації організму при гострому пероральному отруєнні динітроортокрезолом / Лук’янчук В.Д., Бабенко М.М., Кравець Д.С.; заявники та патентовласники Луг. держ. мед. ун-т. – № u 2005 09770; заявл. 17.10.2005; опубл. 17.04.2006, Бюл. № 4. – 6 с. *Внесок дисертанта - виконання експериментальних досліджень та оформлення патенту.*
8. Бабенко М.М. Теоретичне обгрунтування доцільності пошуку антидотів динітроортокрезолу в ряду координаційних сполук германію з біолігандами / М.М. Бабенко, Д.С. Кравець // Перспективи розвитку фармацевтичної науки та практики в Україні: I регіональна наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 22 березня 2005 р.: тези доп. – Луганськ, 2005. – С. 24-25. *Внесок дисертанта - виконання пошуку та аналіз даних літератури.*
9. Бабенко М.М. Оптимізація режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом при гострій інтоксикації динітроортокрезолом / М.М. Бабенко // VIII з’їзд Всеукраїнського лікарського товариства, 21-22 квітня 2005 р.: тези доп. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 331.
10. Бабенко М.М. Скринінгові дослідження антидотів алкілпохідних 2,4-динітрофенолу серед координаційних сполук германію / М.М. Бабенко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: XLVIII підсумкова наук.-практ. конф., 3 червня 2005 р.: тези доп. – Тернопіль, 2005. – С. 157-158.
11. Бабенко М.Н. Фармакокинетика координационного соединения германия с никотинамидом в условиях острой интоксикации динитроортокрезолом / В.Д. Лукьянчук, М.Н. Бабенко, Д.С. Кравец // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: VI Всеукр. з’їзду фармацевтів., 28-30 вересня 2005 р.: матер. – Харків, 2005. – С. 554-555. *Внесок дисертанта – проведення патентного пошуку, виконання оформлення тез.*
12. Бабенко М.М. Стан енергетичного гомеостазу у щурів при гострій інтоксикації ДНОК і застосуванні МІГУ-2 / М.М. Бабенко // Актуальні проблеми фармакології та токсикології: II Наук.-практ. конф. молодих вчених та спеціалістів, 22 грудня 2005 р.: матеріали. – Київ, 2005. – С. 4-5.
13. Бабенко М.М. Кінетика вільнорадикальних реакцій у щурів при отруєнні ДНОК і застосуванні координаційної сполуки германію з нікотинамідом / М.М. Бабенко // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 220-221. (Всеукр. наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених та інтернів “Актуальні проблеми фундаментальної медицини”(англійською мовою), 1-2 грудня 2005 р. – Луганськ, 2005.).
14. Babenko M.N. The antitoxic properties of new coordination compounds of germanium / A.A. Dekhtyar, M.N. Babenko // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, №2, С. 179-180. (Achievements of fundamental and applied medicine: Scientific-applied conference for young scientists and students. Lugansk, 22 of February 2006 year. - Lugansk, 2006). *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку.*
15. Бабенко М.М. Координаційна сполука германію з нікотинамідом – новий антидотно-лікувальний засіб при отруєнні динітроортокрезолом / М.М. Бабенко // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики в Україні: II регіональна наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 16 березня 2006 р.: тези доп. – Луганськ, 2006. – С. 23-25.
16. Бабенко М.М. Стан транспортної функції сироваткових білків при отруєнні динітроортокрезолом та фармакокорекції координаційною сполукою германію з нікотинамідом / М.М. Бабенко // Хист. – 2006. – Вип. 8. – С. 22. (III Міжнар. мед.-фарм. конф. студентів та молодих вчених, 3 квітня 2006 р. – Чернівці, 2006).
17. Бабенко М.М. Динаміка активності лактатдегідрогенази в умовах гострої інтоксикації динітроортокрезолом та її фармакокорекції координаційною сполукою германію з нікотинамідом / М.М. Бабенко // Наук.-техн. прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: I Міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квітня 2006 р.: матеріали. – Тернопіль, 2006. – С. 139-140.
18. Бабенко М.Н. Фармакокинетический профиль потенциального антидота на этапе биотранспорта при интоксикации ДНОК / М.Н. Бабенко // Клінічна фармація в Україні: VI Всеукр. наук.-практ. конф., 2006 г.: материали. - Харьков, 2007. - С. 90-91.
19. Бабенко М.Н. Фармакодинамическая характеристика нового антидотно-лечебного средства – МИГУ-2 в условиях острой ДНОК-интоксикации / М.Н. Бабенко // Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я: II Всеукр. наук.-практ. конф., 17-18 березня 2008 р.: тези. – Луганськ, 2008. – С. 15-16.

**АНОТАЦІЇ**

**Бабенко М.М.** **Пошук антидотно-лікувальних засобів серед германійорганічних сполук з біолігандами на моделі гострого отруєння динітроортокрезолом.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2009.

Дисертація присвячена пошуку високоефективного та безпечного антидотно-лікувального засобу серед германійорганічних сполук з біолігандами різної хімічної будови за умов гострого отруєння динітроортокрезолом (ДНОК). Експериментально доведено, що найбільш високу детоксикуючу активність виявляє координаційна сполука германію з нікотинамідом (МІГУ-2) за умов внутрішньоочеревинного застосування в дозі 87,4 мг/кг за 48 хвилин до початку надходження ДНОК у шлунок та 112,9 мг/кг за 5 хвилин після цього.

В основі механізму антидотно-лікувальної дії МІГУ-2 при ДНОК-інтоксикації лежить здатність цієї координаційної сполуки попереджати формування розповсюдженої мембранопатії за рахунок ефективної регуляції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу шляхом попередження порушень антиоксидатного профілю, а також інгібування генерації та накопичення в тканинах отруєних тварин вільних радикалів. Крім того, детоксикуюча активність МІГУ-2 реалізується корекцією низки параметрів енергетичного гомеостазу в результаті усунення дисбалансу в системі АТФ-АДФ-АМФ щурів з ДНОК-інтоксикацією, а також шляхом модифікації токсикокінетики отрути, що вивчається на етапах всмоктування, біотранспорту, розподілу та екскреторно-елімінаційних процесів.

**Ключові слова:** координаційна сполука германію з нікотинамідом (МІГУ-2), динітроортокрезол (ДНОК), інтоксикація.

**Бабенко М.Н.** **Поиск антидотно-лечебных средств среди германийорганических соединений с биолигандами на модели острого отравления динитроортокрезолом.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2009.

Диссертация посвящена поиску высокоэффективного и безопасного в токсикологическом отношении антидотно-лечебного средства в ряду координационных соединений германия с различными биолигандами при острой пероральной интоксикации ДНОК.

Скрининговыми исследованиями 8 координационных соединений германия с биолигандами различной природы показано, что наиболее высокую детоксицирующую активность на модели острого перорального отравления ДНОК оказывает комплексное германийсодержащее соединение с никотинамидом (МИГУ-2), эффективность которого превышает (Р<0,05) таковую при применении препаратов сравнения – силибора в комбинации с α-токоферола ацетатом. С помощью метода пошагового регрессионного анализа проведена оптимизация режима дозирования МИГУ-2 на изучаемой модели отравления. Показано, что наиболее высокую эффективность МИГУ-2 реализует при внутрибрюшинном введении в дозе 87,4 мг/кг за 48 минут до начала поступления яда в желудок и в дозе 112,9 мг/кг через 5 минут после этого.

В серии токсикометрических исследований изучены параметры токсичности и опасности яда и его потенциального антидота для теплокровных, в т.ч. и для человека. Установлено, что ДНОК в условиях перорального поступления в организм относится к группе высокотоксичных соединений (ІІ класс), а МИГУ-2 – к практически нетоксичным соединениям (V класс) при внутрибрюшинном применении.

Проведен биохемилюминисцентный анализ детоксицирующей активности МИГУ-2 при ДНОК-интоксикации. Выявлена выраженная антирадикальная активность потенциального антидотно-лечебного средства, которая реализуется ингибированием процессов генерации и накопления свободных радикалов в тканях отравленных животных. При этом экспериментально доказана способность МИГУ-2 эффективно регулировать прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз путем сохранения фонда ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы.

Детоксицирующая активность МИГУ-2 проявляется также устранением дисбаланса в системе АТФ-АДФ-АМФ в эритроцитах крыс с ДНОК-интоксикацией. Более того, изучаемое германийорганическое соединение оказывает протекторное действие в отношении активности фермента, завершающего внутренний окислительно-восстановительный цикл гликолиза – лактатдегидрогеназы.

В работе дана фармакокинетическая характеристика МИГУ-2 на фоне отравления ДНОК. При этом происходит увеличение константы скорости абсорбции и общего клиренса при одновременном снижении периода полуабсорбции, а также уменьшение максимальной концентрации, общего объема распределения, периода полураспределения и среднего времени пребывания в организме.

Комплексными фармакокинетическими и физико-химическими исследованиями показана возможность взаимодействия МИГУ-2 и ДНОК. Определены количественные параметры обратимого взаимодействия яда и противоядия с белками сыворотки крови – константа ассоциации и число мест фиксации на молекуле траспортного протеина. Показана также возможность МИГУ-2 диссоциировать с образованием никотинамида и германия, которые способны взаимодействовать с ядом, образуя при этом водорастовимые химические соединения, токсичность которых значительно ниже исходного продукта.

**Ключевые слова:** координационное соединение германия с никотинамидом (МИГУ-2), динитроортокрезол (ДНОК), интоксикация.

**Babenko M.N.** **The search of antidotic-therapeutical remedies among organogermanium compounds with bioligands on model of acute dinitroorthocresol intoxication.** – The manuscript.

The dissertation for receiving of a scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences in speciality 14.03.05. – pharmacology. – National pharmaceutical university, Kharkov, 2009.

The dissertation is devoted to the search of high effective and save antidotic-therapeutical remedy among organogermanium compounds with bioligands of different chemical structure in conditions of acute dinintroorthocresol (DNOC) poisoning. It is experimentally proved that coordination compound of germanium with nicotinamide (MIGU-2) shows the maximal detoxicative activity in conditions of intraperitoneal application in dose 87,4 mg/kg 48 minutes prior to the beginning of DNOC introduction to stomach and 112,9 mg/kg 5 minutes after it.

At the base of antidote therapeutic action of MIGU-2 in DNOC-intoxication the ability of the coordination compound to prevent the formation of spread membrane pathology lies. It realizes by means of effective regulation of prooxidant-antioxidant homeostasis by prevention of antioxidant profile disturbance and inhibition of generation and storage of free radicals in tissues of poisoned animals. Moreover, the detoxicative activity of MIGU-2 realizes in correction chain of parameters of energetic homeostasis as a result of misbalance prevention in system ATP-ADP-AMP in rats with DNOC-intoxication, and modification of toxicоkinetics of the investigated poison at the stages of absorption, biotransportation, distribution and excretory-eliminative processes.

**Key words:** coordination compound of germanium with nicotinamide (MIGU-2), dinitroorthocresol (DNOC), intoxication.

л

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