

Т. А. Бухтіарова¹, Л. С. Бобкова¹, В. Д. Лук'янчук¹,
І. Й. Сейфулліна², О. Е. Марцинко²

Фармако-математичний аналіз залежності «структура – активність» координаційних сполук германію за синдрому тривалого розчавлювання

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: фармакокорекція, синдром тривалого розчавлювання, координаційні сполуки германію, тіотриазолін, структура – активність

Останнім десятиріччям у всьому світі відмічається значне зростання травматизму, що є наслідком стихійних подій (землетруси, урагани) і діяльності людини (техногенні аварії та катастрофи, особливо в гірничо-видобувній промисловості, на транспорті та за воєнних дій). За даними ВООЗ, механічна травма, включаючи синдром тривалого розчавлювання (СТР), поряд із серцево-судинною патологією та онкологічними захворюваннями, займає третє місце серед причин смертності [1–3]. СТР виникає у відповідь на біль і гостру ішемію внаслідок тривалої (4–8 год і більше) компресії м'яких тканин кінцівок, і належить до важкого виду травми [4].

Сьогодні можна констатувати відсутність у арсеналі лікарів лікувально-профілактичних засобів корекції наслідків цього патологічного стану, які б відповідали сучасним вимогам. Існуючі нині методи лікування – новітні блокади, усунення больового компоненту шоку в ранньому посткомпресійному періоді наркотичними анальгетиками та застосування засобів інфузійної терапії, мембраностабілізаторів, дихальних аналептиків, дезагрегантів тощо носять, головним чином, симптоматичний характер і лише дещо знижують летальність серед постражда-

лих, але далеко не завжди перешкоджають розвитку гострої печінкової та ниркової недостатності, яка є причиною смерті в 50–90 % випадків [5].

Натепер зростає інтерес до координаційних сполук германію як біологічно активних речовин, що характеризуються широким і різноплановим спектром біологічної активності [6–10]. З огляду на існуючі уявлення щодо патогенезу СТР важливо відмітити, що перспективним підходом до фармакологічної корекції станів, які супроводжуються значною інтенсифікацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), зокрема, збільшенням умісту ТВК-реактантів і підвищенням концентрацій молекул середньої маси, що охоплюють діапазон з молекулярною масою 300–5000 Да, може бути застосування координаційних сполук германію. Особлива роль у регуляції процесів ПОЛ належить металам змінної валентності, що й зумовило вибір координаційних сполук германію для пошуку ефективних засобів детоксикації за СТР [7].

Отже, з огляду на викладені факти, є всі підстави вважати, що подальший пошук і розробка високоефективних і безпечних засобів фармакокорекції порушень за умов СТР, здатних попереджати формування незворотних патологічних змін у всіх органах і тканинах постраждалих, особливо в ранньому посткомпресійному періоді, серед оригінальних координаційних сполук германію є пріоритетним напрямом сучасної фармакологічної науки.

Мета дослідження – провести комплексний порівняльний фармако-математичний аналіз ефективності координаційних сполук германію з біолігандами у посткомпресійному періоді на підставі результатів скринінгу потенційних засобів фармакотерапії наслідків СТР.

Матеріали та методи. Досліди виконані на 66 білих статевозрілих нелінійних щурах обох статей масою 170–240 г. В експерименті використовували тварин після проходження карантину, які отримували стандартну дієту у вигляді гранульованого корму за встановленими нормами, доступ щурів до води був вільним. Евтаназію тварин здійснювали передозуванням ефіру для наркозу відповідно до вимог Комісії з біоетики.

Експериментальною моделлю ендотоксикозу посттравматичного генезу був патологічний процес, який розвивався у тварин в результаті розчавлювання м'яких тканин задніх кінцівок протягом 5 год у спеціальному приладі з манометричним контролем тиску (15 кг/см²) [11].

У скринінговій серії вивчали координаційні сполуки германію з різними біолігандами, а саме – молекулярні комплекси тетраклориду германію з нікотиновою кислотою та нікотинамідом (Mігу-1 та Mігу-2, відповідно), оксиду германію (IV) з бурштиною кислотою (Mігу-3); онієві сполуки зі спільним біс(цитрат)германатним аніоном та органічним катіоном – протонуваним екзолігандом (HNic⁺ і HNaд⁺) у співвідношенні (Ge – цитрат–екзоліганд) 1 : 2 : 2 (Mігу-8, MІГУ-9), а також

сполуки з однаковим диаквадигідро-ксооксіетиліден-дифосфонатогерманатним аніоном і протонуваним екзолігандом (HNic⁺ і HNaд⁺) у співвідношенні (Ge – Oedph–екзоліганд) 1 : 1 : 2 (Mігу-4, Mігу-5), або з неорганічним катіоном (Mg²⁺) у співвідношенні (Ge – Oedph–Mg²⁺) 1 : 1 : 1 (Mігу-6).

Структура комплексів тетраклориду германію з нікотиновою кислотою та нікотинамідом описана у роботі [10].

Як препарат порівняння, «золотий» стандарт антиоксидантної терапії, був використаний тіотриазолін (АТ «Галичфарм», Україна), який вводили щурам у встановленій раніше оптимальній дозі 117,4 мг/кг за 30 хв до декомпресії та через 6 год після неї [11].

Усі оригінальні германійорганічні сполуки, що досліджувались у скринінговій серії, вводили щурам у дозі 100 мг/кг у вигляді 1 % водного розчину внутрішньоочеревинно за 30 хв до початку декомпресії та через 6 год після неї. За вибору режиму дозування координаційних сполук германію виходили з особливостей їхньої фармакокінетики [12, 13] та багаторічного досвіду роботи співробітників кафедри фармакології Луганського державного медичного університету з фармакокорекції екстремальних станів гіпоксичного генезу та вивчення засобів метаболічного типу дії [14].

Структуру координаційних сполук германію та препарату порівняння наведено на рисунку 1.

Тваринам контрольної групи (СТР без лікування) у такому самому режимі

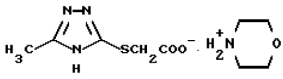
GeCl ₄ •(Nic) ₄ M. 706,87 Mігу-1	(HNic) ₂ [Ge(Oedph)(H ₂ O) ₂] M. 592,89 Mігу-4	(HNic) ₂ [Ge(HCit) ₂] ₃ (H ₂ O) M. 717,07 Mігу-8
GeCl ₄ •(Nad) ₄ M. 702,93 Mігу-2	(HNad) ₂ [Ge(Oedph)(H ₂ O) ₂] M. 590,92 Mігу-5	(HNad) ₂ [Ge(HCit) ₂] ₃ (H ₂ O) M. 715,10 Mігу-9
[Ge(OH) ₂ (HSuc) ₂] M. 340,79 Mігу-3	Mg[Ge(Oedph)(H ₂ O) ₂] M. 368,96 Mігу-6	 M. 248,31 тіотриазолін

Рис. 1. Структура координаційних сполук германію та препарату порівняння

Примітка. Nic – нікотинова кислота, Nad – амід нікотинової кислоти, H₂Suc – бурштинова кислота, H₂Oedph – оксіетилідендифосфонова кислота, H₂Cit – лимонна кислота.

вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину хлориду натрію (0,9 % розчин в ампулах по 5 мл, виробництва «Дарниця», м. Київ, Україна).

Кількісними критеріями фармакотерапевтичної ефективності досліджуваних сполук в умовах ендотоксикозу на тлі СТР були концентрація кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти), у гомогенаті печінки щурів [15] та рівень молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові щурів як загальновідомий універсальний маркер ендогенної інтоксикації [16]. Рівень МСМ визначали за методом [17] через 14 год після декомпресії, концентрацію ТБК-реактантів досліджували за допомогою метода [15].

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері на базі процесора IntelPentium-II з частотою 900 МГц з використанням стандартного пакета програм Mathematica V.5.0, оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше ніж 95 % ($P \leq 0,05$) та за допомогою критерію t-Стюдента [18].

Розрахунок дескрипторів оптимізованих молекул досліджуваних сполук виконували за алгоритмом Парра-Паризера-Попла (РМЗ) з попереднім розрахунком ММ+. Кореляційні залежності «структура – активність» визначали за методом найменших квадратів.

Результати та їх обговорення. Досліджені координаційні сполуки германію за рівнем МСМ і ТБК-реактантів характеризуються фармакотерапевтичною ефективністю різного ступеня (табл. 1) Так, молекулярні комплекси Мігу-6, Мігу-4 і Мігу-5, до структури комплексного аніона яких входить оксіетилідендифосфонатогерманат, знижують рівні МСМ на 50,87 %, 44,64 %, 40,83 %, відповідно та ТБК-реактантів на 77,10 %, 73,20 % і 75,50 % відповідно (порівняно з контролем). За цих умов максимальну здатність знижувати вміст універсальних маркерів ендогенної інтоксикації проявила сполука магній диаквагідроксооксіетилідендифосфонато-германат (Мігу-6), у разі введення якої рівень МСМ знижується в 2 рази, а концентрація ТБК-реактантів – у 4,4 разу порівня-

но з контрольною групою. Отримані результати свідчать також, що за умов експерименту вельми ефективна детоксикація притаманна сполукам з комплексним органічним аніоном (Мігу-4-6,8,9).

Для визначення зв'язку між маркерами ендогенної інтоксикації (ТБК-реактанти, МСМ) та між концентрацією ТБК-реактантів (або кількістю МСМ) з дескрипторами структури досліджуваних сполук були сформовані групи з відповідними характеристиками щодо: сполук Мігу-1-6,8,9 та інтактної, контрольної груп (група А); Мігу-1-6,8,9, тіотриазоліну та інтактної, контрольної груп (група А1); Мігу-1-6,8,9 (В); Мігу-1-6,8,9, тіотриазоліну (В1); Мігу-4-6,8,9 (С), Мігу-4-6,8,9, тіотриазоліну (С1); Мігу-4-6 (F); Мігу-4-6, тіотриазоліну (F1).

У межах даного дослідження показано, що величини вмісту маркерів посттравматичної ендогенної інтоксикації за умов СТР корелюють між собою на рівні коефіцієнта лінійної кореляції 0,986 (А), 0,908 (А1), як у ряду, що включає показники для інтактної та контрольної груп, групи з дослідженими сполуками та з референтним препаратом – тіотриазоліном (А1), так і в такому самому ряду, але вже без тіотриазоліну (А) (табл. 2). За цих умов коефіцієнт детермінації (R^2) дорівнює 0,825 для лінійної, 0,847 для ступеневої та 0,973 для поліноміальної залежності (для групи А1), як це показано на рисунку 2.

За визначення зв'язку концентрації ТБК-реактантів від показників МСМ для різних груп встановлено, що коефіцієнти кореляції (коефіцієнти детермінації) між концентрацією ТБК-реактантів і МСМ у разі порівняння відповідних груп без тіотриазоліну та таких, що містять і тіотриазолін, змінюються в незначній мірі, аналогічно до результатів груп А і А1. Так, коефіцієнти кореляції змінюються від 0,950 до 0,953 (R^2 від 0,902 до 0,908) для В і В1 відповідно, та від 0,843 до 0,851 (R^2 від 0,710 до 0,724) для С і С1 відповідно.

Вочевидь, що в разі дослідження залежності вмісту ТБК-реактантів від

Рівень молекул середньої маси в сироватці крові щурів і ТБК-реактантів у гомогенаті печінки щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого розчавлювання та під впливом координаційних сполук германію (n = 8)

Група тварин (шифр сполуки)	Статистичний показник	Молекули середньої маси			ТБК-реактанти		
		Рівень молекул середньої маси, у.о.	Зниження рівня молекул середньої маси (порівняно з контро- лем), %	Збільшення рівня молекул середньої маси (порівняно з інтактними), %	Рівень ТБК-реактантів, нмоль/л	Зниження рівня ТБК- реактантів (порівняно з контролем), %	Збільшення рівня ТБК- реактантів (порівняно з інтактними), %
Інтактна	M ± m	0,108 ± 0,006	62,63	–	64,10 ± 3,31	80,40	–
Контрольна	M ± m P ₁	0,289 ± 0,010 < 0,001	–	62,63	327,0 ± 18,0 < 0,001	–	410,14
Тіотриазо- лін	M ± m P ₁ P ₂	0,159 ± 0,004 < 0,001 < 0,001	44,98	47,22	82,26 ± 8,34 < 0,05 < 0,001	74,84	28,33
Miry-1	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,192 ± 0,008 < 0,001 < 0,001 < 0,001	33,56	77,78	96,15 ± 7,21 < 0,01 < 0,001 > 0,05	70,60	50,0
Miry-2	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,247 ± 0,010 < 0,001 < 0,01 < 0,001	14,53	128,70	175,0 ± 11,30 < 0,001 < 0,001 < 0,001	46,50	173,01
Miry-3	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,195 ± 0,010 < 0,001 < 0,001 < 0,001	32,53	80,56	117,50 ± 9,46 < 0,001 < 0,001 > 0,05	64,07	83,31
Miry-4	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,160 ± 0,004 < 0,001 < 0,001 > 0,05	44,64	48,15	87,60 ± 10,02 < 0,01 < 0,001 > 0,05	73,20	36,66
Miry-5	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,171 ± 0,007 < 0,001 < 0,001 > 0,05	40,83	58,33	80,13 ± 5,90 < 0,05 < 0,001 > 0,05	75,50	17,78
Miry-6	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,142 ± 0,008 < 0,01 < 0,001 > 0,05	50,87	31,48	74,80 ± 6,76 < 0,05 < 0,001 > 0,05	77,10	20,29
Miry-8	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,182 ± 0,008 < 0,001 < 0,001 < 0,05	37,02	68,52	101,49 ± 9,85 < 0,01 < 0,001 > 0,05	68,96	58,33
Miry-9	M ± m P ₁ P ₂ P ₃	0,182 ± 0,018 < 0,01 < 0,01 > 0,05	37,02	68,52	107,90 ± 7,10 < 0,01 < 0,001 < 0,05	66,01	68,33

Примітка. P₁ – порівняно з інтактною групою, P₂ – порівняно з контрольною групою, P₃ – порівняно з тіотриазоліном.

Коефіцієнти кореляції та детермінації між концентрацією ТБК-реактивів і показниками молекул середньої маси та з критеріями лікоподібності

Залежна змінна (y)	Незалежна змінна (x)	Коефіцієнт кореляції	Коефіцієнт детермінації	Залежна змінна (y)	Незалежна змінна (x)	Коефіцієнт кореляції	Коефіцієнт детермінації
ТБК-реактанти, нмоль/л (група А)	Молекули середньої маси, у. о. (група А)	0,986	0,973	ТБК-реактанти, нмоль/л (група А1)	Молекули середньої маси, у. о. (група А1)	0,908	0,825
ТБК-реактанти, нмоль/л (група В)	Молекули середньої маси, у. о. (група В)	0,950	0,902	ТБК-реактанти, нмоль/л (група В1)	Молекули середньої маси, у. о. (група В1)	0,953	0,908
ТБК-реактанти, нмоль/л (група С)	Молекули середньої маси, у. о. (група С)	0,843	0,710	ТБК-реактанти, нмоль/л (група С1)	Молекули середньої маси, у. о. (група С1)	0,851	0,724
ТБК-реактанти, нмоль/л (група В)	Акцептори Н-зв'язку (група В)	0,481	0,231	ТБК-реактанти, нмоль/л (група В)	Донори Н-зв'язку (група В)	0,653	0,427
ТБК-реактанти, нмоль/л (група С)	Акцептори Н-зв'язку (група С)	0,481	0,231	ТБК-реактанти, нмоль/л (група С)	Донори водневого зв'язку (група С)	0,145	0,021
ТБК-реактанти, нмоль/л (група F)	Акцептори Н-зв'язку (група F)	0,534	0,285	ТБК-реактанти, нмоль/л (група F)	Донори Н-зв'язку (група F)	0,534	0,285
Молекули середньої маси, у. о. (група В)	Молекулярна маса (група В)	0,417	0,174	Молекули середньої маси, у. о. (група В1)	Молекулярна маса (група В1)	0,486	0,236
Молекули середньої маси, у. о. (група С)	Молекулярна маса (група С)	0,969	0,939	Молекули середньої маси, у. о. (група С1)	Молекулярна маса (група С1)	0,794	0,630
Молекули середньої маси, у. о. (група F)	Молекулярна маса (група F)	0,924	0,853	Молекули середньої маси, у. о. (група F1)	Молекулярна маса (група F1)	0,522	0,273
Молекули середньої маси, у. о. (група В)	Акцептори Н-зв'язку (група В)	0,279	0,078	Молекули середньої маси, у. о. (група В)	Донори Н-зв'язку (група В)	0,511	0,261
Молекули середньої маси, у. о. (група С)	Акцептори Н-зв'язку (група С)	0,931	0,867	Молекули середньої маси, у. о. (група С)	Донори Н-зв'язку (група С)	0,219	0,048

Залежна змінна (y)	Незалежна змінна (x)	Коефіцієнт кореляції	Коефіцієнт детермінації	Залежна змінна (y)	Незалежна змінна (x)	Коефіцієнт кореляції	Коефіцієнт детермінації
Молекули середньої маси, у. о. (група F)	Акцептори Н-зв'язку (група F)	0,926	0,858	Молекули середньої маси, у. о. (група F)	Донори Н-зв'язку (група F)	0,926	0,858
Молекули середньої маси, у. о. (група С)	DM	0,440	0,194	ТБК-реактанти, нмоль/л (група С)	DM	0,466	0,217
Молекули середньої маси, у. о. (група F)	DM	0,055	0,003	ТБК-реактанти, нмоль/л (група F)	DM	0,972	0,945
Молекули середньої маси, у. о. (група С)	Vdw	0,401	0,161	ТБК-реактанти, нмоль/л (група С)	Vdw	0,114	0,013
Молекули середньої маси, у. о. (група F)	Vdw	0,653	0,427	ТБК-реактанти, нмоль/л (група F)	Vdw	0,861	0,741
Молекули середньої маси, у. о. (група С)	Electrostatic	0,1	0,01	ТБК-реактанти, нмоль/л (група С)	Electrostatic	0,08	0,006
Молекули середньої маси, у. о. (група F)	Electrostatic	0,138	0,019	ТБК-реактанти, нмоль/л (група F)	Electrostatic	0,999	0,998

Примітка. Інтактні, контроль, Мігу-1-6,8,9 (група А), інтактні, контроль, Мігу-1-6,8,9, тіотриазолін (група А1), Мігу-1-6,8,9 (В), Мігу-1-6,8,9, тіотриазолін (В1), Мігу-4-9 (С), Мігу-4-9, тіотриазолін (С1), Мігу-4-6 (F), Мігу-4-6, тіотриазолін (F1); DM – дипольний момент; Vdw – ван-дер-ваальсові взаємодії; Electrostatic – електростатичні взаємодії.

МСМ, чим ближче розміщені показники досліджуваної сполуки до показників інтактної групи, тим більш ефективно є корекція наслідків СТР, що супроводжуються значною інтенсифікацією процесів ПОЛ (у контрольній групі). Так, показники сполуки Мігу-6 знаходяться між показниками для інтактної та референтної груп, і описуються лінійною залежністю на рівні коефіцієнта кореляції 0,996 (коефіцієнт детермінації 0,992) (рис. 3).

Для QSAR аналізу як дескриптори сполук розглядали молекулярну масу, акцептори та донори водневого зв'язку, дипольний момент, енергії ван-дер-

ваальсових та електростатичних взаємодій. Молекулярна маса досліджених комплексів германію знаходиться в межах від 340,79 до 715,10, зокрема, для комплексів з оксіетилідендифосфонато-германатним аніоном – від 368,96 до 592,89 (Мігу-6,5,4), а для комплексів з біс(цитрато)германатним аніоном (Мігу-8,9) є найвищою 717,07 і 715,10 відповідно. У разі порівняння зв'язку показників МСМ від молекулярної маси сполук відповідних груп без застосування тіотриазоліну та таких, яким вводили тіотриазолін (С – С1, F – F1), спостерігаються зміни коефіцієнтів кореляції (детермінації) від

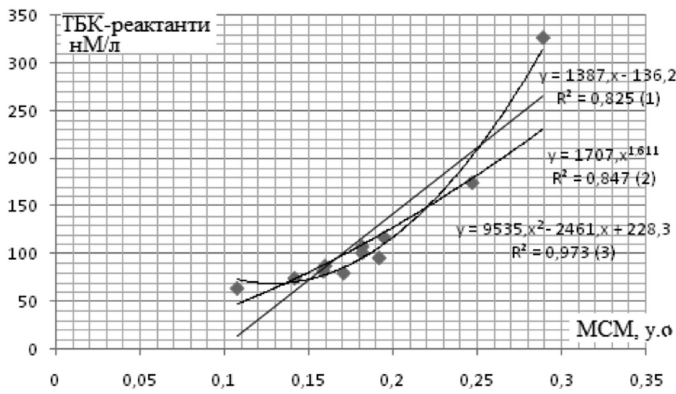


Рис. 2. Графік залежності концентрації ТБК-реактивів (нмоль/л) від рівня молекул середньої маси (у. о.) (група А, де (1) – лінійна, (2) – степенева, (3) – поліноміальна залежність

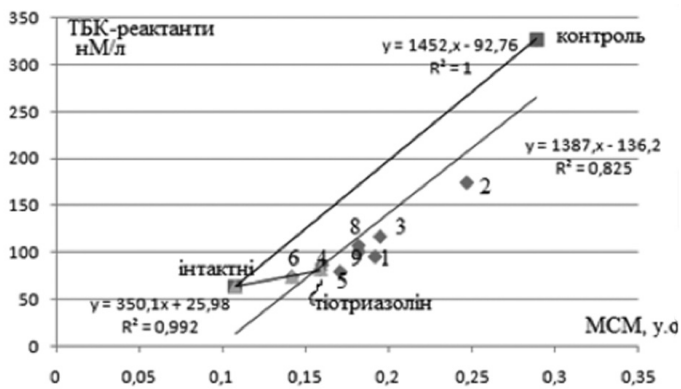


Рис. 3. Графік залежності концентрації ТБК-реактивів (нмоль/л) від рівня молекул середньої маси (у. о.) для групи А1 ($R^2 = 0,825$); інтактної, Мігу-6 та референтної ($R^2 = 0,992$); інтактної та контрольної груп ($R^2 = 1$)

0,969 (0,639) до 0,794 (0,0,630) та від 0,924 (0,853) до 0,522 (0,273) відповідно, що зумовлено включенням тіотриазоліну до ряду змінних, молекулярна маса якого (Мм 248,31) є значно меншою, ніж досліджуваних сполук, а рівень МСМ відрізняється у значно меншому ступені. Проте для ряду сполук (В – В1) коефіцієнти кореляції для даної залежності є незначними ($r_{xy} < 0,5$ і змінюються від 0,417 до 0,487). У цілому, залежність концентрації ТБК-реактивів від молекулярної маси сполук різних груп є незначущою ($r_{xy} \ll 0,5$), на що вказують результати, які наведені на рисунку 4. Проте лінійна залежність концентрації ТБК-реактивів від молекулярної маси комплексів Мігу-4-6 (F) характеризується коефіцієнтом кореляції 0,955 ($R^2 = 0,912$) (рис. 5), а для комплексів Мігу-4-6 і тіотриазоліну (F1)

показовою є поліноміальна залежність ($r_{xy} = 0,999$, $R^2 = 0,998$, що зумовлено включенням тіотриазоліну до ряду змінних (рис. 6).

Залежність показників МСМ і ТБК-реактивів від кількості акцепторів та донорів водневого зв'язку, дипольного моменту, енергій ван-дер-ваальсових та електростатичних взаємодій характеризується показниками (r_{xy} , R^2) різного рівня (рис. 7 і 8). Як показано на діаграмі (рис. 7), для показника МСМ характерним є зв'язок з акцепторами водневого зв'язку (групи С, F), донорами водневого зв'язку (F) та енергією ван-дер-ваальсових взаємодій (Vdw) (F).

Як показано на діаграмі (рис. 8), для показника ТБК характерним є зв'язок з дипольним моментом, енергією ван-дер-ваальсових та електростатичних взаємодій сполук (F).

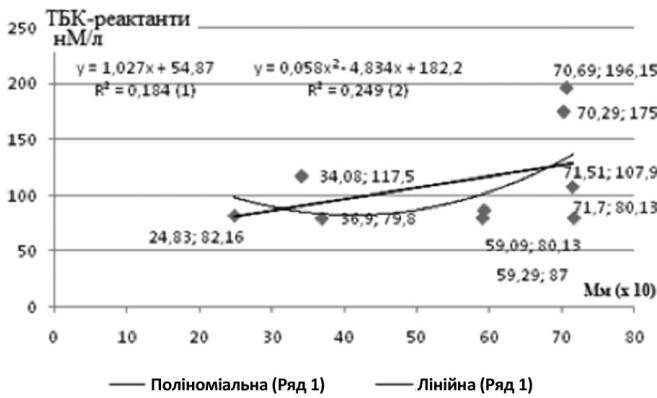


Рис. 4. Графік залежності концентрації ТБК-реактивів (нмоль/л) від молекулярної маси комплексів Мігу-1-6,8,9 і тіотриазоліну (F1), де (1) – лінійна, (2) – поліноміальна залежність

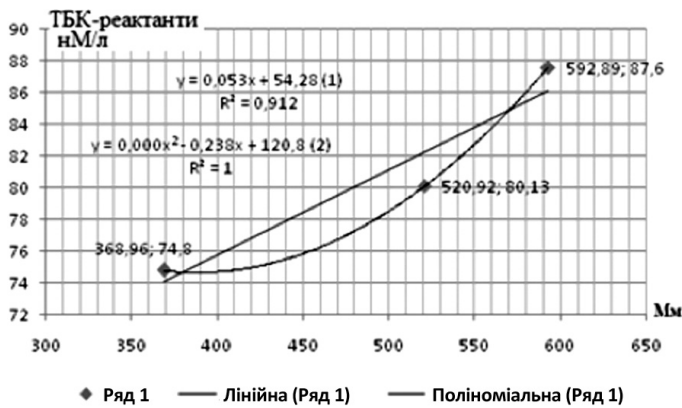


Рис. 5. Графік залежності концентрації ТБК-реактивів (нмоль/л) від молекулярної маси комплексів Мігу-4-6 (F)

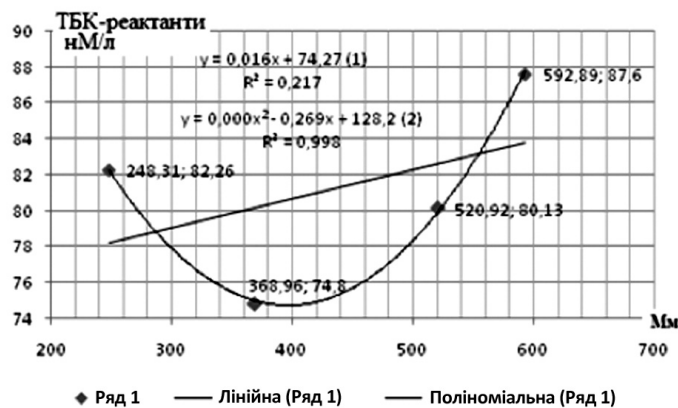


Рис. 6. Графік залежності концентрації ТБК-реактивів (нмоль/л) від молекулярної маси комплексів Мігу-4-6 і тіотриазоліну (F1)

Висновки

Результати проведеного комплексного фармако-математичного аналізу свідчать, що ефективна детоксикація організму за умов СТР притаманна сполукам з комп-

лексним органічним аніоном – (Мігу-4-6,8,9). Максимальну здатність зменшувати вміст універсальних маркерів ендогенної інтоксикації проявила сполука (Мігу-6), у разі введення якої рівень МСМ

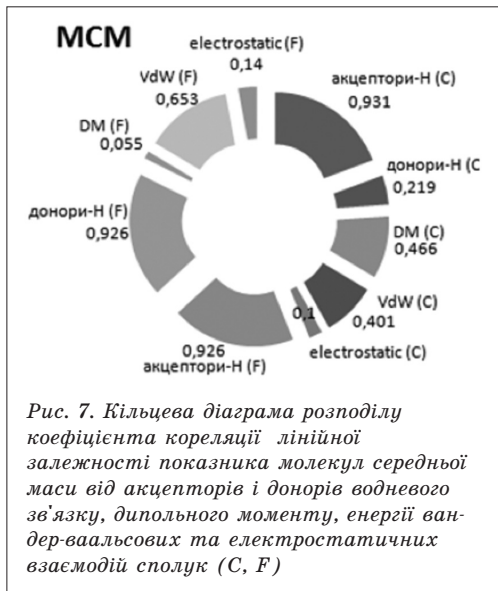


Рис. 7. Кільцева діаграма розподілу коефіцієнта кореляції лінійної залежності показника молекул середньої маси від акцепторів і донорів водневого зв'язку, дипольного моменту, енергії ван-дер-ваальсових та електростатичних взаємодій сполук (C, F)

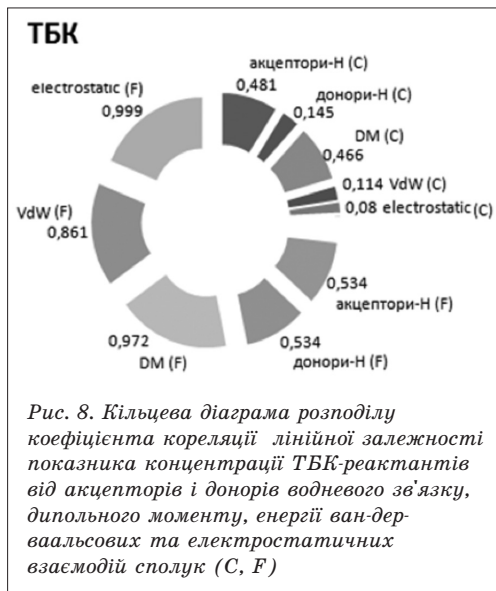


Рис. 8. Кільцева діаграма розподілу коефіцієнта кореляції лінійної залежності показника концентрації TBK-реактантів від акцепторів і донорів водневого зв'язку, дипольного моменту, енергії ван-дер-ваальсових та електростатичних взаємодій сполук (C, F)

знижується в 2 рази, а концентрація TBK-реактантів знижується в 4,4 разу порівняно з контрольною групою.

За результатами скринінгової серії досліджень потенційних засобів фармакотерапії наслідків СТР проведений комплексний фармако-математичний аналіз активності координаційних сполук германію з біолігандами. Показано, що між концентрацією TBK-реактантів у гомогенаті печінки щурів і вмістом МСМ у сироватці крові щурів спостерігається залежність, коефіцієнти кореляції (детермінації) якої незначно змінюються за порівняння різних груп без тіотриазоліну та таких, що містять і тіотриазолін, зокрема, коефіцієнт лінійної кореляції для групи А і групи А1 становить 0,986 та 0,908 відповідно.

Отримані дані вказують на правильність вибору тіотриазоліну як препарату порівняння за умов екстремального стану, що вивчається, та можуть бути фармако-математичним обґрунтуванням доцільності його використання на етапі клінічних досліджень.

Залежність показників МСМ і TBK-реактантів від кількості акцепторів та донорів водневого зв'язку, дипольного моменту, енергій ван-дер-ваальсових та електростатичних взаємодій характеризується показниками r_{xy} , R^2 відповідно різного рівня. Для показника МСМ найхарактернішим є зв'язок з акцепторами водневого зв'язку ($r_{xy} = 0,931$, група С), тоді як для показника TBK-реактантів зв'язок з акцепторами водневого зв'язку характеризується значенням r_{xy} на рівні 0,481 (група С).

1. Genthon A., Wilcox S. R. Crush syndrome: a case report and review of the literature. *J. Emerg. Med.* 2014. V. 46 (2). P. 313–319.
2. Huecker M. R., Yazel E. Compartment and Crush Syndromes After Sleep Deprivation and a Therapeutic Dose of Zolpidem. *Clin. Pract. Cases. Emerg. Med.* 2017. V. 1 (3). P. 201–204.
3. Zhang X., Bai X., Zhou Q. First-aid treatments of crush injuries after earthquake: 2 special cases. *Am. J. Emerg. Med.* 2014. V. 32 (7). P. 817.
4. Можливість підвищення ефективності лікувальних і реанімаційних заходів при життєнебезпечних травмах на глибоких вугільних шахтах. В. К. Івченко, В. О. Родічкін, І. І. Гаврилов та ін. *Галицький лікарський вісник.* 2006. Т. 13, № 3. С. 76–77.
5. Хирургическая тактика и эфферентная терапия в лечении синдрома длительного сдавления. А. Л. Кричевский, И. К. Галлеев, В. И. Рудаев и др. *Военно-медицинский журнал.* 2004. № 12. С. 26–30.
6. Сейфуллина И. И., Марцинко Е. Э. Координационные соединения германия (IV) с анионами лимонной, винной и ксиларовой кислот. Одесса : ОНУ, 2015. 150 с.
7. Лук'яничук В. Д., Савченкова Л. В., Болгов Д. М. Синдром тривалого роздавлювання: сучасні уявлення про механізми формування: огляд літератури і власних досліджень. *Журнал АМН України.* 2002. Т. 8, № 3. С. 441–456.

8. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання. В. Д. Лук'ячук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна та ін. *Одеський медичний журнал*. 2007. № 1. С. 14–17.
9. Рисухіна Н. В. Біохемілюмінесцентний аналіз детоксикуючої дії координаційної сполуки германію з магнієм та оксипіліден-дифосфонову кислоту на моделі травматичної хвороби. *Український журнал клінічної та експериментальної медицини*. 2008. № 1. С. 30–35.
10. Молекулярные комплексы тетраглорида германия с никотиновой кислотой, никотинамидом, изониазидом и их фармакологическое действие. И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко, Н. М. Христова, Е. А. Чебаненко. *Вісник ОНУ. Хімія*. 2016. Т. 21, вип. 2 (58). С. 18–28.
11. Болгов Д. М. Лікувально-профілактична ефективність тіотриазоліну при синдромі тривалого розчавлювання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія». Інститут фармакології та токсикології АМН України. Київ, 2003. 20 с.
12. Биокинетические свойства новых производных германия. В. Й. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева и др. *Досягнення біології та медицини*. 2003. № 1. С. 38–44.
13. Фармакокінетична характеристика координаційної сполуки германію з нікотинамідом. К. Ф. Шемонаєва, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфуліна та ін. *Клінічна фармація*. 2001. Т. 5, № 3. С. 53–56.
14. Мищенко Е. М., Коробков А. А., Болгов Д. М. Скрининг средств фармакокоррекции синдрома длительного раздавливания. *Український медичний альманах*. 2000. Т. 3, № 5. С. 134–137.
15. Клинико-лабораторные параллели при синдроме длительного сдавливания. Л. Г. Миносян, Г. И. Хангулян, Н. А. Агоян и др. *Клиническая медицина*. 1991. Т. 69, № 12. С. 76–78.
16. Стальная И. Д., Гаришвили. Г. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии: под ред. В. И. Ореховича. Москва : Медицина, 1977. С. 57–59.
17. Корякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 3. С. 3–7.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер с англ. Москва : Практика, 1999. 459 с.

Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, В. Д. Лук'ячук, І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко

Фармако-математичний аналіз залежності «структура – активність» координаційних сполук германію за синдрому тривалого розчавлювання

Мета дослідження – провести комплексний порівняльний фармако-математичний аналіз ефективності координаційних сполук германію з біолігандами у посткомпресійному періоді на підставі результату скринінгу потенційних засобів фармакотерапії наслідків синдрому тривалого розчавлювання (СТР).

Експериментальною моделлю ендотоксикозу посттравматичного генезу був патологічний процес, який розвивався у тварин у результаті розчавлювання м'яких тканин задніх кінцівок протягом 5 год у спеціальному приладі за манометричним контролем тиску. Кількісними критеріями фармакотерапевтичної ефективності досліджуваних сполук в умовах ендотоксикозу на тлі СТР були концентрація кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) у гомогенаті печінки щурів і рівень молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові щурів. Кореляційні залежності «структура – активність» проводили за методом найменших квадратів.

За результатами скринінгової серії досліджень потенційних засобів фармакотерапії наслідків СТР проведений комплексний фармако-математичний аналіз активності координаційних сполук германію з біолігандами. Показано, що ефективна детоксикація організму за умов СТР притаманна сполукам германію з комплексним органічним аніоном – (Mігу-4-6,8,9). Максимальну здатність зменшувати вміст універсальних маркерів ендогенної інтоксикації проявила сполука (Mігу-6), у разі введення якої рівень МСМ знижується в 2 рази, а концентрація ТБК-реактантів знижується в 4,4 рази порівняно з контрольною групою.

Показано, що між концентрацією ТБК-реактантів у гомогенаті печінки щурів і вмістом МСМ у сироватці крові щурів існує залежність, коефіцієнти кореляції (детермінації) якої змінюються в незначному ступені за порівняння різних груп без тіотриазоліну та таких, що містять і тіотриазолін, зокрема, коефіцієнт лінійної кореляції для групи А та групи А1 становить 0,986 і 0,908 відповідно. Отримані дані вказують на правильність вибору тіотриазоліну як препарату порівняння за умов екстремального стану, що вивчається, та можуть бути фармако-математичним обґрунтуванням доцільності його використання на етапі клінічних досліджень.

Залежність показників МСМ і ТБК-реактантів від кількості акцепторів та донорів водневого зв'язку, дипольного моменту, енергій ван-дер-ваальсових та електростатичних взаємодій характеризується показниками – коефіцієнтами кореляції та детермінації (r_{xy} , R^2) різного рівня. Для показника МСМ найхарактернішим є зв'язок з акцепторами водневого зв'язку ($r_{xy} = 0,931$, група С), тоді як для показника ТБК-реактантів зв'язок з акцепторами водневого зв'язку характеризується значенням r_{xy} на рівні 0,481 (група С).

Ключові слова: фармакокорекція, синдром тривалого розчавлювання, координаційні сполуки германію, тіотриазолін, структура – активність

**Т. А. Бухтиарова, Л. С. Бобкова, В. Д. Лукьянчук, И. И. Сейфуллина,
Е. Э. Марцинко**

**Фармако-математический анализ зависимости «структура – активность»
координационных соединений германия при синдроме длительного
раздавливания**

Цель исследования – провести комплексный сравнительный фармако-математический анализ эффективности координационных соединений германия с биологандами в посткомпрессионном периоде по результатам скрининга потенциальных средств фармакотерапии последствий синдрома длительного раздавливания (СДР).

Экспериментальной моделью эндотоксикоза посттравматического генезиса служил патологический процесс, который развивался у животных в результате раздавливания мягких тканей задних конечностей за 5 ч в специальном приборе с манометрическим контролем давления. Количественные критерии фармакотерапевтической эффективности исследуемых соединений в условиях эндотоксикоза на фоне СДР – концентрация конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактанты) в гомогенате печени крыс и уровень молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови крыс. Корреляционные зависимости «структура – активность» рассчитывали по методу наименьших квадратов.

По результатам скрининговой серии исследований потенциальных средств фармакотерапии последствий СДР проведен комплексный фармако-математический анализ активности координационных соединений германия с биологандами. Показано, что координационные соединения германия с комплексным органическим анионом (MIGU-4-6,8,9) проявляют эффективную детоксикацию организма в условиях СДР. Максимальную способность уменьшать содержание универсальных маркеров эндогенной интоксикации проявило соединение (MIGU-6), при введении которого уровень МСМ снижается в 2 раза, а концентрация ТБК-реактантов – в 4,4 раза по сравнению с контрольной группой.

Найдено, что между концентрацией ТБК-реактантов в гомогенате печени крыс и содержанием МСМ в сыворотке крови крыс наблюдается зависимость, коэффициенты корреляции (детерминации) которой изменяются в незначительной степени при сравнении разных групп без тиотриазолина и тех, которые содержат и тиотриазолин, например, коэффициент линейной корреляции для группы А и группы А1 составляет 0,986 та 0,908 соответственно. Полученные данные свидетельствуют о правильности выбора тиотриазолина в качестве препарата сравнения в условиях изучаемого экстремального состояния и могут быть фармако-математическим обоснованием целесообразности его использования на стадии клинических исследований.

Зависимость показателей МСМ и ТБК-реактантов от количества акцепторов и доноров водородной связи, дипольного момента, энергий ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий характеризуется показателями – коэффициентами корреляции и детерминации (r_{xy} , R^2) разного уровня. Для показателя МСМ наиболее характерной является корреляция с акцепторами водородной связи ($r_{xy} = 0,931$, группа С), тогда как для показателя ТБК-реактантов связь с акцепторами водородной связи характеризуется значением r_{xy} на уровне 0,481 (группа С).

Ключевые слова: фармакокоррекция, синдром длительного раздавливания, координационные соединения германия, тиотриазолин, структура – активность

Т. А. Bukhtiarova, L. S. Bobkova, V. D. Lukjanchuk, I. J. Seifullina, O. E. Martsynko
**Pharmaco-mathematical analysis of the structure-activity relationship
of germanium coordination compounds under the crush syndrome**

Purpose of the study to conduct a comprehensive comparative pharmaco-mathematical analysis of the effectiveness of germanium coordination compounds with bioligands in the postcompression period. According to the results of screening of potential drugs for pharmacotherapy of the effects of the crush syndrome (CS).

The experimental model of endotoxicosis of posttraumatic genesis was a pathological process that developed in animals as a result of crushing the soft tissues of the hind limbs for 5 hours in a special device with pressure control gauge. Quantitative criteria for pharmacotherapeutic efficacy of the studied compounds under endotoxicosis conditions on the background of CS were concentration of final lipid peroxidation products (LPP) reacting with 2-thiobarbituric acid (TBA-reactants) in the rat liver homogenate and the average weight molecules (AWM) level in rat blood. Correlation «structure – activity» was calculated by the method of least squares.

According to the results of a screening series of studies of potential drugs for the pharmacotherapy of the effects of CS, a comprehensive pharmaco-mathematical analysis of the activity of germanium coordination compounds with bioligands was carried out. It had been shown that germanium coordination compounds with a complex organic anion (MIGU-4-6,8,9) exhibit effective detoxification of the body under CS. The maximum ability to reduce the content of universal markers of endogenous intoxication was shown by compound (MIGU-6), after its administration the AWM level decreased by 2 times, and the concentration of TBA-reactants – by 4.4 times compared with the control group.

It was found that there was a dependence between the concentration of TBA-reactants in the rat liver homogenate and the AWM content in the rat's blood serum, correlation (determination) coefficients of which changed insignificantly when comparing different groups without thiotriazoline and those containing thiotriazoline, for example, the linear correlation coefficient for group A and group A1 was 0.986 and 0.908 respectively. The data obtained indicate the correctness of the choice of thiotriazoline as a comparison drug in the conditions of the studied extreme state, and can serve as a pharmaco-mathematical rationale for the feasibility of its use at the stage of clinical studies.

The dependence of the AWM level and TBA-reactants on the number of acceptors and donors of the hydrogen bond, the dipole moment, the energies of van der Waals and electrostatic interactions is characterized by indicators – correlation and determination coefficients (r_{xy} , R^2) of different levels. For the AWM indicator, the most characteristic is the correlation with hydrogen bond acceptors ($r_{xy} = 0.931$, group C), while for TBA-reactants, the bond with hydrogen bond acceptors is characterized by the value r_{xy} at the level of 0.481 (group C).

Key words: pharmacocorrection, prolonged crush syndrome, coordination compounds of germanium, thiotriazoline, structure – activity

Надійшла: 8 травня 2019 р.

Прийнята до друку: 23 травня 2019 р.

Контактна особа: Бобкова Людмила Станіславівна, доктор фармацевтичних наук, відділ медичної хімії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 94 18. Електронна пошта: bobkovaift@gmail.com