

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО КЛАССА КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ

Кресюн В.И., Годован В.В., Кресюн Н.В.

Одесский государственный медицинский университет, г.Одесса

Патология печени и желчевыводящих путей занимает ведущее место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта. Какими бы ни были причины ее возникновения, в конечном счете, страдает паренхима печени. Если к этому добавить неблагоприятные экологические воздействия в виде токсического, радиационного, алкогольного, вирусного факторов, то становится очевидным актуальность разработки новых лекарственных средств с гепатозащитным характером действия.

В данной работе представлены данные по созданию и доклиническому изучению нового класса гепатопротекторов на основе координационных соединений германия с биолигандами – никотиновой кислотой (МИГУ-1), никотинамидом (МИГУ-2) и янтарной кислотой (МИГУ-3). В последнее время внимание фармакологов привлекает германий в связи с обнаруженной у него высокой биологической активностью: от противоопухолевого, иммуномодулирующего до гепатотропного [1]. Синтезирован целый ряд производных германия, однако сведения по их токсичности весьма противоречивы [2, 3].

Изучение острой и хронической токсичности новых БАВ показало, что они являются малотоксичными соединениями. ЛД₅₀ для внутрибрюшинного пути введения составила: для МИГУ-1 – 1475 мг/кг, МИГУ-2 – 2100, МИГУ-3 – 2900. Изучение хронической токсичности на разных видах животных, в том числе и собаках, с последующим гистологическим исследованием органов, показало их безвредность.

Дальнейшие скрининговые исследования выявили выраженное мембранотропное действие у данных соединений, что и послужило основой для целенаправленного изучения их влияния на функции печени при экспериментальном токсическом гепатите, воспроизведенном путем затравки крыс-самцов линии Вистар четыреххлористым углеродом. В начале было изучено влияние новых БАВ на морфо-функциональное состояние печени интактных животных в широком диапазоне доз. На основании изучения активных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), содержания билирубина и холестерина, тимоловой пробы и морфологических показателей было установлено, что их влияние на печень носило четкий дозозависимый характер. Среднетерапевтические дозы МИГУ-1, 2, а МИГУ-3 и в субтоксических, не влияли на биохимические показатели как в печени, так и в крови, при этом гистологическая картина внутренних органов, в том числе и печени, не изменялась. С увеличением дозы МИГУ-1, 2 до субтоксической (при длительном введении) появлялось угнетение активности АЛТ и АСТ, значительно более выраженное в сыворотке крови. Активность других ферментов, в том числе холинэстеразы, не изменялась. Гистологические исследования определили незначительное полнокровие в печени. Полученные данные укладываются в известные представления о влиянии никотиновой и янтарной кислот, а также никотинамида, на функции печени [4, 5,

6] и подтверждают тот факт, что их комплексные соединения с германием не усиливают токсичность, а наоборот, снижают.

На фоне токсического гепатита введение новых БАВ значительно улучшало его течение. При этом по направленности и выраженности гепатозащитного эффекта соединения отличались друг от друга. МИГУ-1 повышал выживаемость животных, подвергнутых воздействию гепатотоксина на 45%, снижал активность существенно возросших сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ; восстанавливал их активность в печени, в более ранние сроки наблюдения, в сравнении с не лечеными животными. По этим показателям МИГУ-1 превосходил препарат сравнения – эссенциале и другие соединения германия. Он также более эффективно защищал структуру печени от повреждения, о чем свидетельствовала гистологическая картина, которая не отличалась к 3-м суткам от интактных животных. Эффект МИГУ-1 обусловлен и его мощными антиоксидантными свойствами, проявляющимися в снижении содержания основных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в гепатоцитах и мембранах эритроцитов, стимуляцией ферментной части АОС и, в большей степени, повышением уровня природного антиоксиданта – токоферола. Причем, по восстановлению этих пока-

зателей, МИГУ-1 также выгодно отличался от других изученных БАВ и препарата сравнения. Кроме того, МИГУ-1 улучшал структуру мембранных комплексов, что заключалось в увеличении содержания общих фосфолипидов и снижении содержания холестерина, а также нормализации молярного соотношения холестерин/фосфолипиды как в мембранах эритроцитов, так и в гепатоцитах, что особенно важно. Одновременно МИГУ-1 удерживал на исходном уровне содержание фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, определяющих стабильное функционирование клеточных мембран и способствовал быстрому восстановлению других фракций фосфолипидов. По влиянию на соотношение фосфолипидных фракций МИГУ-1 схож с эссенциале. Как следствие улучшения указанных показателей, увеличивалась перекисная резистентность эритроцитов и в более короткие сроки восстанавливалась суммарная пероксидазная активность плазмы. МИГУ-2, 3 также обладали гепатозащитным эффектом, однако несколько уступали МИГУ-1.

Таким образом, результаты свидетельствуют о высокой гепатопротекторной активности изученных БАВ и определяют перспективу их внедрения в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodman S. Therapeutical effects of organic germanium // Med. Hypotheses.- 1988.- N 25.- P. 207-215.
2. Uthus E.O., Seaborn C.D. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for dietary recommendations of the other trace elements // J. Nutr.- 1996.- V. 126, N 9 Suppl.- P. 2452-2459.
3. Pat. 46-2964 Jpn. (1971). Organogermaium compounds / Asai K., Makabe K. (Япония).- С.А.- 1971.-V. 74.- 125852р.
4. Годован В.В. Мембранотропные эффекты новых производных никотиновой кислоты // Ліки.- 1996.- № 4.- С. 57-62.
5. Кресюн В.И., Стречень С.Б. Механизмы гепатопротекторного действия новых производных никотиновой кислоты при экспериментальном поражении печени четыреххлористым углеродом // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 1992.- № 7.- С. 58-61.
6. Леутский К.М. Никотиновая кислота (витамин РР).- Львов: Изд-во Львовского ун-та, 1972.- 180 с.

РЕЗЮМЕ

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОГО КЛАСУ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУЧЕНЬ ГЕРМАНІЮ

Кресюн В.І., Годован В.В., Кресюн Н.В.

В роботі представлені дані по створенню і доклінічному вивченню нового класу гепатопротекторів на основі координаційних сполучень германія з біолігандами – нікотиною кислотою (МИГУ-1), нікотинамідом (МИГУ-2) і янтарною кислотою (МИГУ-3).

SUMMARY

HEPATOProtECTOR PROPERTIES OF A NEW CLASS OF COORDINATIONAL COMPOUNDS OF GERMANIUM

V.I. Kresiun, V.V. Godovan, N.V. Kresiun

In the paper the data on production and preclinical study of a new class of hepatoprotectors based on coordination compounds of germanium with bioligandes - acid nicotine, nicotineamide, succinic acid.