



Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

РЕЦЕПТ

2016, том 19, № 2

Лауреат
V Национального
конкурса
«Золотая Итера»

Recipe

International scientific journal for pharmacists and doctors

2016, volume 19, number 2

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
ИММУНОЗИН ТАБЛЕТКИ
(inosine pranobex)

АНТИВИРУСНОЕ СРЕДСТВО ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

ОКАЗЫВАЕТ ПРЯМОЕ ПРОТИВОВИРУСНОЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
Эффект наступает через 30 минут и длится до 6 часов.
Для взрослых и детей с 1 года

ИММУНОЗИН – ПРЕГРАЖДА ПУТЬ ВИРУСАМ
На правах рекламы. **ДОСТУПНАЯ ЦЕНА**
Перед применением прочитайте инструкцию и проконсультируйтесь с врачом.
Противопоказан при беременности. Имеет побочные действия и противопоказания.
Регистрационное удостоверение МЗ РБ №13/06/2111 до 26.06.2018.

ФАРМ
УЛЬТРАМЕД

ООО «Фармтехнология», 220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22
тел.: (017) 398 02 46, тел/факс (017) 212 12 99, УНП 100048311
www.ft.by

Производитель ООО «Фармтехнология» имеет сертификат GMP за №018/2014/САИМР/GMP
(действ. до 18/02/2017) соответствующий международным стандартам PIC/S.
Производитель действующего вещества ABC Farmaceutici S.p.A. - Biadene Ustese, Италия.

PIC/S

ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)

ПИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

International scientific journal for pharmacists and doctors

RECIPE

RECEPT

www.recipe.by

2016, volume 19, № 2

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of Information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founder:
UE «Professional Editions»,
LLC «Iskamed», JSC «Unipharm»

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17
phone: +375 (017) 322 16 76, (017) 322 16 77
e-mail: recipe@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Malysheva E.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Murashko A.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18183-6983P

Founder:
UE «Professional Editions»

Representative Office in Ukraine:
LLC «Publishing house» Professional Edition»

Director Ilyina V.
Contacts:
phone: +38 (067) 363 65 05, (095) 091 24 50
e-mail: profidom@ukr.net

Subscription:

Belarus:
in the Republican unitary enterprise «Belposhta»
individual index – 74929
departmental index – 749292

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC «Publishing house» Professional Edition»

In the electronic catalogs «Newspapers and
Magazines» on web-sites of agencies:
LLC «North-West Agency "Pressinform"»
(Russian Federation)
LLC «Informnauka» (Russian Federation)
JSC «MK-Periodika» (Russian Federation)
SE «Press» (Ukraine)
SE «Poshta Moldovey» (Moldova)
JSC «Letuvos pashtas» (Lithuania)
LLC «Subscription Agency PKS» (Latvia)
«INDEX» Firm agency (Bulgaria)
Kubon&Sagner (Germany)

index 74929

The electronic version of the journal is available
on the Scientific electronic library eLIBRARY.RU,
in the East View database, in the electronic library
system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and publishing house representation in Kiev
phone: +38 (067) 360 93 80

The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 16.05.2016
Circulation is 1500 copies, Zavod 1 - 270 copies.
Order № 6987.

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house ALC «Divimax»
Minsk, Nezavisimosti ave., 58, building №17
phone.: +375 (017) 233 92 06
License № 02330/53 from 03.04.2009
was extended 14.02.2014 № 22 to 03.04.2019.

© «Recipe»

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© «Professional Editions» Unitary Enterprise, 2016

© Design and decor of «Professional Editions» Unitary Enterprise, 2016

Новости регистрации

Обзор регистрации лекарственных средств
Воронов Г.Г. 128

Научные исследования

Кинетические исследования
стоматологического фитогеля in vitro
Давтян Л.Л., Руденко В.В., Соловьев А.С. 131

Стандартизация фильтр-пакетов
девясила цветков (Inulae helenii flores)
Дергачёва Ж.М., Гурина Н.С. 136

Изучение фармако-технологических
показателей (текучести и размера частиц)
таблеточных масс с субстанцией
адеметионин 1,4-бутандисульфата
Бурдак Е.С., Ярных Т.Г., Борщевская М.И.,
Янчук И.Б., Борщевский Г.И. 145

Влияние нанохрома на состояние системной
и кардиогемодинамики кроликов при внутривенном
введении в остром эксперименте
Садогурская Е.В., Дорошенко А.М. 150

Фармакоэпидемиологический анализ
лечения внебольничной пневмонии
в стационарах г. Душанбе
Савченко Л.В., Саидова М.Н., Сангинова Н.С. 156

Профилактика послеоперационной
венозной тромбоземболии
в общехирургическом стационаре
Хрыщанович В.Я. 163

Чувствительность Chlamydia trachomatis
к антибиотикам и Trichomonas vaginalis
к противопротоzoальным препаратам у
мужчин с хроническим уретропростатитом
Гаврусев А.А., Стrockий А.В.,
Рубаник Л.В., Полещук Н.Н. 169

Влияние координационного соединения
германия с никотиновой кислотой
на энергетический гомеостаз сердца
и печени крыс в условиях хронической
интоксикации доксорубицином
Ниженковская И.В., Нароха В.П. 174

Разработка и валидация УФ-спектрофотометрического
метода определения
аминексила (копексила) в субстанции
Антипенко Л.Н., Гладышева С.А., Васюк С.А. 182

Оптимизация технологии мази катиазина
Ивахненко Е.Л. 189

**Клиническое применение
лекарственных средств**

Эргоферон: возможность
оптимального комплексного
подхода в лечении ОРВИ у взрослых
Яковлева Е.В. 196

Розувастатин (Розутатин®):
перспективы применения нового
отечественного статина 3-й генерации
Гавриленко Л.Н., Кравченко Е.В. 207

Системная энзимотерапия
в метафилактике мочекаменной болезни
Саенко В.С., Песегов С.В. 217

Обзоры и лекции

Гомеопатия: история возникновения
и современное состояние
Мушкина О.В., Гурина Н.С., Марченков Н.В. 227

Растительные субстанции для лечения урологических
и нефрологических заболеваний
Лысюк Р.М., Гудзь Н.И., Дармограй Р.Е., Эзерская О.И. 235

**Материалы III Евразийского
Конгресса ревматологов**

Применение ритуксимаба при идиопатических
воспалительных миопатиях с поражением легких
Хелковская-Сергеева А.Н., Антелова О.А.,
Олюнин Ю.А., Тарасова Г.М., Лопатина Н.Е.,
Пальшина С.Г., Сажина Е.Г., Никонорова Н.О.,
Конева О.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. 240

Опыт применения генно-инженерных
биологических препаратов в лечении
ревматических заболеваний
Исаева Б.Г., Дильманова Д.С., Сапарбаева М.М.,
Бижанова М.П., Кулшыманова М.М.,
Габдулина Г.Х., Хабжанова В.В., Ахметтаева А.Б.,
Нургалиев К.Ж., Исаева С.М., Аманжолова А.С.,
Бейсебаева А., Сегизбаева К., Турдалиев Н.Б.,
Есиркепова Г.С., Калыкова М.Б., Омарова К.С. 245

Фармакоэпидемиологическое исследование
использования лекарственных средств
при лечении мышечных дистоний
Чернуха Т.Н., Лихачев С.А., Гавриленко Л.Н. 252

Лечение ювенильного ревматоидного артрита
у детей с применением иммунобиологического
лекарственного средства тоцилизумаб
Чижевская И.Д., Беляева Л.М.,
Филонович Р.М., Хрусталева Е.К., Зайцева Л.И.,
Осветимская И.М., Зарецкая Е.М., Крук Т.В. 265

Качество жизни и состояние адаптации
организма как объективные
оценочные показатели эффективности
амбулаторного лечения остеоартрита
Яковлева Е.В., Месникова И.Л., Хурса Р.В. 272

События. Факты. Комментарии

IX съезд фармацевтических работников
Республики Беларусь
Сосанкина В.Ф. 281

Белорусская фарминдустрия в 2015 году 284

Для авторов 288

Registration news

Overview of drug registration
Voronov G. 128

Scientific researches

Kinetic studies of dental pulp
Davyan L., Rudenko V., Solov'yev A.S. 131

Standardization of elecampane
filter bags (Inulae helenii flores)
Dzerhachova Zh., Gurina N.S. 136

Study of pharmacotechnological
parameters (strength and
of the tablet mass with su-
ademetionine 1,4-butane-
Burdak K., Yarnyh T., Borsch
Yanchuk I., Borshevskiy G. 145

The influence of nanochromite
on the systemic and cardiac
of rabbits with intravenous
in acute experiment
Sadogurska K., Doroshenko A.M. 150

Pharmacoepidemiological
of treatment of community
pneumonia in Dushanbe
Savchenko L., Saidova M.N., Sanginova N.S. 156

Prevention of postoperative
embolism in general surgery
Khryshchanovich V. 163

Sensitivity of Chlamydia trachomatis
to antibiotics and Trichomonas vaginalis
to antiprotozoal drugs in men
with chronic urethroprostatitis
Gavrusev A., Strockij A., Rubanik L.,
Polishchuk N. 169

Influence of coordination
of germanium and nicotine
on the energy homeostasis
and liver of rats in conditions
of chronic intoxication with
Nizhenkovskaya I., Narokha V.P. 174

Development and Validation
of UV Spectrometric Method
of Aminexil (Kopexil) in Bulk
Antypenko L., Gladysheva S.A.,
Vasyuk S.A. 182

The optimization of the
technology of ointment
Ivakhnenko E.L. 189

Clinical application of Ergoferon:
opportunity of comprehensive approach
to acute respiratory viral infection
Yakovleva E. 196

Ниженковская И.В., Нароха В.П.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Nizhenkovskaya I., Narokha V.
Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Влияние координационного соединения германия с никотиновой кислотой на энергетический гомеостаз сердца и печени крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином

Influence of coordination compound of germanium and nicotinic acid on the energy homeostasis of the heart and liver of rats in conditions of chronic intoxication with doxorubicin

Резюме

Заболевания сердечно-сосудистой системы приобрели широкое социальное значение. Патологии данной группы все чаще развиваются у молодых, активных людей, существенно ограничивая их трудовую и социальную деятельность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе. Именно поэтому поиск средств как природного, так и синтетического происхождения для профилактики и коррекции структурно-функциональных нарушений в ткани миокарда особенно актуален. Значительную роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы играет противоопухолевая терапия антрациклиновыми антибиотиками. Целью исследования было изучить изменения энергетического обмена сердечной мышцы и печени крыс с экспериментальной хронической интоксикацией доксорубицином (ХИД) и оценить эффективность их коррекции новым координационным соединением германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1). В качестве препарата сравнения была предложена никотиновая кислота. В эксперименте изучено изменение содержания адениловых нуклеотидов (АТФ-АДФ-АМФ), а также рассчитаны дополнительные показатели энергетического обмена с учетом соотношения фракций адениловых нуклеотидов: энергетический заряд; энергетический потенциал; индекс фосфорилирования; термодинамический контроль дыхания. Результаты показали, что МИГУ-1 в дозе 10 мг/кг восстанавливала энергетический гомеостаз в кардиомиоцитах и гепатоцитах крыс. Никотиновая кислота в дозе 10 мг/кг не оказывала выраженного влияния на показатели энергетического обмена в условиях ХИД.

Полученные результаты позволяют рассматривать МИГУ-1 в качестве препарата с потенциальной кардиопротекторной и гепатопротекторной активностью, а его дальнейшее изучение актуальным и перспективным.

Ключевые слова: германий, никотиновая кислота, миокард, гепатоциты, энергетический обмен.

Abstract

Diseases of the cardiovascular system have gained a broad social value. Pathology of this group often develops in young, active people significantly limiting their work and social activities, aggravating social-economic problems in society. That is why the search for agents of both natural and synthetic origin for prevention and correction of structural and functional abnormalities in myocardial tissue is particularly important. A significant role in development of diseases of the cardiovascular system is played by anticancer therapy with anthracycline antibiotics. The aim was to study the changes in the energy metabolism of the heart muscle and liver of experimental rats in chronic intoxication with doxorubicin (HID), to evaluate the effectiveness of their correction with new coordination compound of germanium and nicotinic acid (MIGU-1). The nicotinic acid was suggested as a comparison drug. In the experiment there was studied the change of the content of adenine nucleotides (ATP, ADP, AMP), and additional indicators of energy metabolism using ratio fractions of adenine nucleotides were calculated: energy charge, energy potential, phosphorylation index and thermodynamic control of respiration. The results showed that MIGU-1 in a dose of 10 mg/kg recovered the energy homeostasis in rat hepatocytes and cardiomyocytes. Niacin at a dose of 10 mg/kg did not have a significant effect on the restoring of energy metabolism in conditions of HID. These results allow to consider MIGU-1 as a drug with the potential cardioprotective and hepatoprotective activity. Further study of its mechanism is and relevant and promising.

Keywords: germanium, niacin, myocardium, hepatocytes, energy metabolism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из актуальных медико-социальных проблем. Данная группа патологий характеризуется постоянным ростом заболеваемости, широкой распространенностью во всем мире и в большинстве случаев неблагоприятным прогнозом. Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатии различной этиологии и патогенеза развиваются все чаще у молодых, активных людей, существенно ограничивая их трудовую и социальную деятельность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе. Значительную роль в развитии заболеваний ССС играет противоопухолевая терапия антрациклиновыми антибиотиками (АНТ). По данным Государственной службы статистики Украины, количество впервые зарегистрированных случаев заболеваний злокачественными новообразованиями у украинцев ежегодно увеличивается [1] и в 2014 г. составило 363 тыс. человек. В XXI веке значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза злокачественных опухолей позволил проводить раннюю диагностику, лечение и снизить смертность пациентов с онкологическими заболеваниями. Именно поэтому одной из терапевтических стратегий в лечении новообразований является использование препаратов, которые бы снижали риск развития побочных эффектов, в частности кардиотоксичность [2]. Несмотря на то, что кардиотоксичность может развиваться при лечении различными препаратами, АНТ являются наиболее токсичными и чаще всего вызывают развитие нарушений со стороны ССС. Следовательно, поиск средств как природного, так и синтетического происхождения для профилактики и коррекции структурно-функциональных нарушений в ткани миокарда при лечении АНТ особенно актуален.

На протяжении последних 10 лет внимание ученых привлекают новые координационные соединения германия с органическими биолигандами, которые проявляют широкий спектр фармакологической активности: антигипоксические, гепатопротекторные, церебропротекторные, нейропротекторные свойства [3, 4], и являются перспективным направлением в современной фармакологии [5, 6]. Органические комплексы германия проявляют низкую токсичность [3, 7] и могут использоваться в качестве компонентов пищевых добавок и комплексных витаминных препаратов [4]. Кроме того, доказана способность координационных соединений германия эффективно устранять дисбаланс в системе АДФ-АТФ-АМФ в клетках в условиях кислороддефицитных состояний различного генеза [8].

Энергетический обмен лежит в основе жизнедеятельности всех без исключения клеток организма. В живой клетке практически все биоэнергетические процессы связаны между собой с помощью адениловых нуклеотидов, которые либо образуются, либо расходуются в результате ферментативных реакций. Наиболее важными нуклеотидами являются АТФ, АДФ и АМФ [9]. Аденозиновые нуклеотиды не только принимают участие в путях энергетического обмена клеток, но и выступают в роли регуляторов многих аллостерических ферментов, влияя таким образом на активность мультиферментных систем клеток [10–12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой на энергетический обмен тканей сердца и печени крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на крысах линии Вистар массой 180–220 г согласно Директиве Европейского союза 2009/10/63 EU по защите животных, которые используются для экспериментальных и научных целей, Закону Украины № 3447-IV «Про защиту животных от жестокого обращения» и постановлению Комиссии по вопросам биоэтики Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца (протокол № 82 от 08.10.2014). Животные были разделены методом случайной выборки на 4 группы по 10 животных в каждой: 1) животные, которым еженедельно на протяжении 5 недель внутримышечно вводили 0,9%-й NaCl (контроль); 2) животные, которым 5 недель вводили внутримышечно доксорубин (ДОК) из расчета 5 мг/кг/неделя (хроническая интоксикация ДОК (ХИД)); 3) животные, которым на протяжении 5 недель ежедневно вводили никотиновую кислоту в дозе 10 мг/кг на фоне ХИД (ХИД+никотиновая кислота); 4) животные, которым на протяжении 5 недель ежедневно вводили МИГУ-1 в дозе 10 мг/кг на фоне ХИД (ХИД+МИГУ-1). В исследованиях были использованы ДОК – КМП в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций по 0,01 г (производитель ВАР «Киевмедпрепарат», Украина), никотиновая кислота (ниацин) ВР, порошок кристаллический (субстанция) (производитель Aarti Drugs Ltd, Индия) и координационное соединение германия с никотиновой кислотой (лабораторный шифр МИГУ-1), впервые синтезированный в лаборатории кафедры общей химии и по-

ли
ва
не
и
пр
нь
в
ге
пр
ли
че
(Si
пр
тв
по
ну
ра
пр
ну
ста
в с
CS-
дли
гра
зав
чек
ну
печ
на
ски
циа
тер
Stat
нее
(p<
Ma
■
тал
мио
АТФ
|
обн
ческ
тиче
ХИД
«Рец

лимеров Одесского национального университета имени И.И. Мечникова под руководством профессора И.И. Сейфуллиной.

Животных декапитировали под легким эфирным наркозом для дальнейшего биохимического исследования сердца и печени. Разделение и количественное определение адениловых нуклеотидов на силуфол проводили методом Зарубиной [13]. Для экстракции нуклеотидов 2 г ткани сердца или печени гомогенизировали на протяжении 15 мин на льде в ступке с песком, добавляя равный объем 0,8 н HClO₄. Полученный гомогенат фильтровали через бумажный фильтр с диаметром пор 90 мкм. Все процедуры проводили при температуре 0–4 °С. Фильтрат нейтрализовали с помощью 2М K₂CO₃ и центрифугировали при 1000 g 10 мин. Полученный экстракт использовали для нанесения на силуфоловые пластины (Silufol-UV254, Чехия). Для активации силуфоловые пластины прогревали при 100 °С 10 мин, а потом промывали в одном направлении 5%-м раствором буры. На нижний край активированной силуфоловой пластины полосой длиной 2 см наносили 0,1 мл экстракта. Хроматографирование нуклеотидов проводили в хроматографической камере, используя 60%-й раствор пропилового спирта как растворителя на протяжении 2,5 часа при комнатной температуре. Силуфоловые пластины высушивали, пятна нуклеотидов идентифицировали в УФ-свете, сравнивая с нанесенными стандартами адениловых нуклеотидов. Прямую денситометрию пластин в отраженном свете проводили на скоростном сканере денситометра CS-920 "Shimadzu" (Япония) в направлении движения растворителя при длине волны 260 нм. Содержание исследуемых соединений в хроматографических пятнах определяли с помощью калибровочных кривых зависимости площади пятна от количества нанесенных хроматографически чистых препаратов АМФ, АДФ и АМФ. Содержание адениловых нуклеотидов выражали в мкмоль на 1 г ткани.

Для углубленного анализа состояния энергообеспечения миокарда и печени рассчитаны дополнительные показатели энергетического обмена с учетом соотношения фракций адениловых нуклеотидов: энергетический заряд (ЭЗ) = АТФ+1/2АДФ/АТФ+АДФ+АМФ; энергетический потенциал (ЭП) = АТФ/АДФ; индекс фосфорилирования (ИФ) = АТФ/АДФ+АМФ; термодинамический контроль дыхания (ТКД) = АДФ/АМФ [14].

Статистический анализ проводили с помощью программ Excel и Statistica 6.0. Все результаты представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – среднеквадратическое отклонение, p – значимость (p<0,05). Сравнение средних величин проводили с помощью t-теста или Манна – Уитни для непараметрических количественных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам биохимического исследования при экспериментальной ХИД установлено нарушение энергетического обмена кардиомиоцитов, на что указывает достоверное уменьшение концентрации АТФ на 30% и увеличение уровня АМФ на 48% (p<0,05) (табл. 1).

При углубленном анализе содержания макроэргических фосфатов обнаружены достоверные отличия в изменении показателя энергетического заряда (ЭЗ), отражающего степень заполнения высокоэнергетическими связями системы АТФ-АДФ-АМФ. Снижение ЭЗ у животных с ХИД отмечали в 1,21 раза по сравнению с контрольными животными.

Таблица 1
Влияние МИГУ-1 на содержание адениловых нуклеотидов в кардиомиоцитах крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином

Группа животных	АТФ	АДФ	АМФ
Контроль	3,48±0,29	1,24±0,12	0,56±0,03
ХИД	2,43±0,20*	1,04±0,11	0,83±0,07*
ХИД+никотиновая кислота	2,84±0,25*	1,09±0,09	0,67±0,06*
ХИД+МИГУ-1	3,16±0,27*	1,15±0,08	0,59±0,04*

Примечания (здесь и в табл. 2–4):

* – $p < 0,05$ в сравнении контролем;

* – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, которым вводили доксорубин.

Показатели энергетического потенциала (ЭП), свидетельствующего об изменениях в активности дыхательной цепи митохондрий, и индекс фосфорилирования (ИФ), характеризующий соотношение между АТФ и пулом АДФ-АМФ, достоверно не отличались от контроля. Показатель термодинамического контроля дыхания (ТДК), который отражает зависимость активности дыхательной цепи митохондрий от интенсивности фосфорилирования, был достоверно ниже у животных с ХИД в 1,72 раза по сравнению с контролем (табл. 2).

Никотиновая кислота на фоне введения ДОК активирует процессы использования АМФ в реакциях синтеза макроэргических соединений, на что указывает снижение его уровня в 1,4 раза ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению содержания АДФ в сравнении с контролем. Однако уровень АТФ не отличался от показателей группы животных с интоксикацией ДОК (табл. 1). При углубленном изучении гомеостаза системы АТФ-АДФ-АМФ влияния никотиновой кислоты в условиях ХИД на кардиомиоциты экспериментальных животных не обнаружено (табл. 2).

При изучении влияния координационного соединения германия с никотиновой кислотой на энергетический обмен миокарда крыс в условиях ХИД установлено, что МИГУ-1 в дозе 10 мг/кг достоверно восстанавливает содержание АТФ и АМФ по сравнению с животными с ХИД (табл. 1). МИГУ-1 также активирует процесс окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий, на что указывает показатель ТДК, который повышается в 1,47 раза по сравнению с животными, которым вводили ДОК, и достигает показателей контроля (табл. 2).

При анализе системы адениловых нуклеотидов в печени крыс в условиях экспериментальной ХИД обнаружено смещение энергетического гомеостаза в сторону уменьшения концентрации АТФ на 20,7% ($p < 0,05$) и увеличения содержания низкоэнергических адениловых нуклеотидов: АДФ на 25,9% и АМФ на 29,7% соответственно (табл. 3). При углубленном анали-

Таблица 2
Влияние МИГУ-1 на показатели энергетического метаболизма миокарда крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином

Группа животных	ЭЗ	ЭП	ИФ	ТДК
Контроль	5,47±0,29	2,97±0,39	3,54±0,41	2,32±0,36
ХИД	4,53±0,21*	2,50±0,36	3,33±0,41	1,35±0,22*
ХИД+никотиновая кислота	4,81±0,24	2,73±0,37	3,40±0,38	1,70±0,18
ХИД+МИГУ-1	5,09±0,32	2,79±0,24	3,39±0,24	1,99±0,18*

Таблица 3
Влияние МИГУ-1 на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином

Группа жив
Контроль
ХИД
ХИД+никоти
ХИД+МИГУ-1

зе содержа-
наружены дс-
нению с кон-

Показате-
са МИГУ-1 с-
фосфорилир-
нии с групп-
пула АМФ в-
новой кисл-
обмена дост-
лась тенден-
дов на уровн-
($p < 0,05$) в ср-
АНТ осол-

хондрии. Се-
ном организ-
затратами. И-
формация и-
энергетичес-
действием А-
ния процесс-
лирования и-
дит к наруше-
ДНК митохон-
митохондри-
хондрий [19].
цессы могут-
тримитохонд-
саркоплазма-
столической-
в печени в-
может приве-

Таблица 4
Влияние МИГУ-1 на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином

Группа живот
Контроль
ХИД
ХИД+никотин
ХИД+МИГУ-1

Таблица 3

Влияние МИГУ-1 на содержание адениловых нуклеотидов в гепатоцитах крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином

Группа животных	АТФ	АДФ	АМФ
Контроль	2,56±0,18	0,85±0,08	0,37±0,03
ХИД	2,03±0,17*	1,07±0,09*	0,48±0,04*
ХИД+никотиновая кислота	2,11±0,19*	0,98±0,09	0,42±0,04
ХИД+МИГУ-1	2,32±0,19	0,91±0,08	0,39±0,03†

зе содержания макроэргических фосфатов в гепатоцитах крыс с ХИД обнаружены достоверные отличия в изменении показателя ЭП и ИФ по сравнению с контролем: снижении ЭП в 1,58, а ИФ в 1,42 раза ($p < 0,05$) (табл. 4).

Показатели баланса системы АТФ-АДФ-АМФ при введении комплекса МИГУ-1 свидетельствовали об активации процессов окислительного фосфорилирования, наблюдалось уменьшение уровня АМФ в сравнении с группой животных с ХИД и перераспределение макроэргов из пула АМФ в сторону АТФ. Следует отметить, что в присутствии никотиновой кислоты содержание исследуемых продуктов энергетического обмена достоверно не отличалось от группы животных с ХИД, наблюдалась тенденция к восстановлению соотношения адениловых нуклеотидов на уровне АМФ и АДФ, однако содержание АТФ все еще было ниже ($p < 0,05$) в сравнении с животными контрольной группы (табл. 3, 4).

АНТ особенно токсичны для миокарда из-за их влияния на митохондрии. Сердечная мышца обеспечивает кровообращение в целостном организме, что сопровождается значительными энергетическими затратами. Исключительной же функцией печени является биотрансформация ксенобиотиков, которая также требует определенных энергетических затрат. Повреждение митохондрий происходит под действием АНТ вследствие развития оксидативного стресса, нарушения процессов биологического окисления, окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, нарушения гомеостаза кальция, что приводит к нарушению устойчивости мембран [15, 16]; увеличения мутаций ДНК митохондрий [17], нарушения функции и снижения активности митохондриальной креатинкиназы [18], нарушения биогенеза митохондрий [19] и их фрагментации [20]. Все вышеперечисленные процессы могут вызвать смерть кардиомиоцитов путем активации внутримитохондриального пути апоптоза и некроза, а угнетение АТФазы саркоплазматического ретикулума может привести к нарушению диастолической функции миокарда [21–23]. Истощение пула аденилатов в печени в условиях хронической интоксикации доксорубицином может привести к дальнейшему нарушению процессов биотрансфор-

Таблица 4

Влияние МИГУ-1 на показатели энергетического метаболизма печени крыс в условиях хронической интоксикации доксорубицином

Группа животных	ЭЭ	ЭП	ИФ	ТДК
Контроль	3,95±0,21	3,18±0,34	3,54±0,34	2,39±0,32
ХИД	3,86±0,19	2,01±0,29*	2,49±0,29*	2,32±0,33
ХИД+никотиновая кислота	3,76±0,19	2,25±0,27*	2,67±0,27*	2,39±0,34
ХИД+МИГУ-1	3,83±0,27	2,64±0,25*	3,03±0,24	2,32±0,09

мации эндогенных и экзогенных токсинов, что в свою очередь усилит проявление побочного действия ДОК.

Проведенные нами исследования показали выраженное влияние МИГУ-1 на показатели энергетического обмена сердца и печени животных с экспериментальной ХИД. По нашему мнению, МИГУ-1 приводит к восстановлению энергетического обмена благодаря прямому антирадикальному действию, которое приводит к снижению образования активных форм кислорода и восстановлению процессов биологического окисления и синтеза АТФ в митохондриях. Кроме того, существует мнение, что в организме человека координационные соединения оказывают действие, аналогичное действию гемоглобина [24], принимая участие в транспорте кислорода в тканях и процессах клеточного дыхания.

Установленный факт влияния МИГУ-1 на энергетический обмен в тканях сердца и печени животных с экспериментальной ХИД является основанием для дальнейшего исследования механизма действия МИГУ-1 в условиях интоксикации АНТ с возможной перспективой изучения его как потенциального препарата с кардиопротекторной и гепатопротекторной активностью.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели энергетического метаболизма сердца и печени экспериментальных крыс при введении координационного соединения германия с никотиновой кислотой МИГУ-1 в дозе 10 мг/кг в условиях хронической интоксикации доксорубицином свидетельствуют о восстановлении энергетического обмена кардиомиоцитов и гепатоцитов экспериментальных животных. Кардиопротекторное и гепатопротекторное действие МИГУ-1 свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. *Storinka Derzhavnoi sluzhbi statistiki Ukraïni* [State Statistics Service of Ukraine] (electronic resource). Available at: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
2. Kufe D., Holland J., Frei E. (2003) *American Cancer Society: Cancer Medicine*, Hamilton, Canada: BC Decker.
3. Godovan V. (2008) *Pharmacological properties of new derivatives of germanium salts of biphosphonic acids with bioligands* (PhD Thesis), Odessa, ODMU.
4. Nakamura T., Nagura T., Sato K., Ohnishi M. (2012) Evaluation of the effects of dietary organic Germanium, Ge-132, and Raffinose supplementation on caecal flora in rats. *Biosci Microbiota Food Health*, vol. 31, no 2, pp. 37–45.
5. Menchikov L., Ignatenko M. (2012) Biologicheskaya aktivnost' organicheskikh soedinenij germaniya [Biological activity of organic germanium compounds]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, vol. 46, no 11, pp. 3–6.
6. Kresyun V., Seifullina I., Godovan V. (2011) Perspektivi stvorenniya novih likars'kih preparativ na osnovi kompleksnih spoluk germaniyu [Prospects for development of new drugs based on complex compounds of germanium]. *Odes'kij medichnij zhurnal*, vol. 1, pp. 31–35.
7. Sabbioni E., Fortaner S., Bosisio S. (2010) Metabolic fate of ultratrace levels of GeCl₄ in the rat and in vitro studies on its basal cytotoxicity and carcinogenic potential in Balb/3T3 and HaCaT cell lines. *J Appl Toxicol.*, vol. 30, no 1, pp. 34–41.

8. Lukjanč organic. *Toxicology*
9. Nelson E
10. Ercan N., under ap
11. Ercan-Fai multiple vol. 283, 1
12. Nelson S. bisphosph pp. 1553–5
13. Zarubina nukleotid folej. *Ukr*
14. Kolesnik A drij mioka diabeti i z
15. Wallace K meostasis.
16. Nizhenkov *mental capture* (MD T)
17. Nithipong p53 as gua ment. *J His*
18. Tokarska-S clines with its implicat
19. Suliman H. CO/HO syst cin cardiom
20. Parra V., Eis dynamics c pp. 387–39;
21. Kim Y., Ma A cycline-indi diac myocyt
22. Aries A., Par survival and
23. Takemura G mechanisms
24. Goodman S.

Поступила / Received
Контакты / Contacts:

8. Lukjanchuk V., Seifullina I., Litvinenko D., Martsynko O. (2016) The pharmacological properties of organic and coordination compounds of germanium – modern views. *Pharmacology and Drug Toxicology*, vol. 47, pp. 3–13.
9. Nelson D.L., Cox M.M. (2008) *Lehninger Principles of biochemistry*. New York: WH Freeman.
10. Ercan N., Gannon M.C., Nuttall F.Q. (1996) Allosteric regulation of liver phosphorylase a: revisited under approximated physiological conditions. *Arch Biochem Biophys.*, vol. 328, pp. 255–264.
11. Ercan-Fang N., Gannon M.C., Rath V.L., Treadway J.L., Taylor M.R. (2002) Integrated effects of multiple modulators on human liver glycogen phosphorylase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, vol. 283, pp. 29–37.
12. Nelson S.W., Honzatko R.B., Fromm H.J. (2002) Hybrid tetramers of porcine liver fructose-1,6-bisphosphatase reveal multiple pathways of allosteric inhibition. *J Biol Chem.*, vol. 277, pp. 15539–15545.
13. Zarubina I., Krivoruchko B. (1982) Razdelenie i pryamoe kolichestvennoe opredelenie adenin-nukleotidov na silufole [Separation and direct quantification of adenine nucleotidies on silufole]. *Ukrainskij biokhicheskij zhurnal*, vol. 54, no 4, pp. 437–439.
14. Kolesnik M., Belenichev I., Dzyak G., Chekman I. (2012) Osobennosti funkcionirovaniya mitohondrij miokarda u krysov so spontannoj gipertenziej (SHR) na fone e'ksperimental'nogo saharnogo diabeta i ateroskleroza. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, vol. 2, no 71, pp. 26–30.
15. Wallace K.B. (2007) Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. *Cardiovasc Toxicol.*, vol. 7, pp. 101–107.
16. Nizhenkovska I. (2009) *Biochemical and membrane mechanisms of myocardial injury under experimental cardiac insufficiency and its correction by physiologically active substances of metabolic nature* (MD Thesis), Kiev. Bogomolets Nat Med Univ.
17. Nithipongvanitch R., Ittarat W., Velez J.M., Zhao R., St Clair D.K., Oberley T.D. (2007) Evidence for p53 as guardian of the cardiomyocyte mitochondrial genome following acute adriamycin treatment. *J Histochem Cytochem.*, vol. 55, pp. 629–639.
18. Tokarska-Schlattner M., Wallimann T., Schlattner U. (2002) Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol.*, vol. 61, pp. 516–523.
19. Suliman H.B., Carraway M.S., Ali A.S., Reynolds C.M., Welty-Wolf K.E., Piantadosi C.A. (2007) The CO/HO system reverses inhibition of mitochondrial biogenesis and prevents murine doxorubicin cardiomyopathy. *J Clin Invest.*, vol. 117, pp. 3730–3741.
20. Parra V., Eisner V., Chiong M., Criollo A., Moraga F., Garcia A. (2008) Changes in mitochondrial dynamics during ceramide-induced cardiomyocyte early apoptosis. *Cardiovasc Res.*, vol. 77, pp. 387–397.
21. Kim Y., Ma A., Kitta K., Fitch S.N., Ikeda T., Ihara Y., Simon A.R., Evans T., Suzuki Y.J. (2003) Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Mol Pharmacol.*, vol. 63, pp. 368–377.
22. Aries A., Paradis P., Lefebvre C., Schwartz R.J., Nemer M. (2004) Essential role of GATA-4 in cell survival and drug-induced cardiotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 101, pp. 6975–6980.
23. Takemura G., Fujiwara H. (2007) Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 49, no 5, pp. 330–352.
24. Goodman S. (1997) Organic germanium – Powerful Healer. *J. Comp. Med.*, vol. 4, pp. 34–52.

Поступила / Received: 20.04.2016
 Контакты / Contacts: v.narokha@ukr.net