

В. Д. Лук'янчук<sup>1</sup>, Л. С. Бобкова<sup>2</sup>,  
О. Є. Ядловський<sup>2</sup>, О. Е. Марцинко<sup>3</sup>

## **Фармакометричні дослідження нового потенційного антигіпоксанта на основі глюконатогерманатного комплексу цинку**

<sup>1</sup>Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, м. Миколаїв

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

<sup>3</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, м. Одеса

*Ключові слова:* фармакометрія, гіпоксія замкнутого простору, потенційний антигіпоксанта, глюконатогерманатний комплекс цинку

Одним із ключових завдань комплексних досліджень майбутнього потенційного лікарського засобу є його фармакометричний аналіз щодо розробки дозового режиму за умов патології, для корекції якої даний препарат розробляється.

За результатами наших попередніх скринінгових досліджень встановлено, що вперше синтезована координаційна сполука германію (IV) та цинку на основі глюконової кислоти (БІОГЕРМ-Zn) реалізує найвищу антигіпоксичну активність за умов гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією, більше відомої як гіпоксія замкнутого простору (ГЗП). За токсикометричними даними ця сполука належить до IV класу небезпеки, тобто, малотоксичних сполук [1].

Власний багаторічний досвід в області експериментальної фармакометрії вказує [2–4], що при розробці дозового режиму нових ліків раціонально використовувати методи математичного моделювання, яке дозволяє коректно визначити цільову функцію або вихідні параметри,

зокрема, виживання тварин або зміни функціональних специфічних маркерів для даної моделі патологічного стану.

Математичне моделювання, незалежно від вибору конкретної математичної моделі, дозволяє за її допомогою вирішувати одну з таких задач, як оцінка експериментальних результатів щодо впливу зміни дози на отриманий ефект (модельний підхід) [5]. Оцінку експериментальних результатів можна проводити за різними математичними моделями, серед яких добре відома поліноміальна модель. Водночас екстраполяція даних експерименту на поліном n-го порядку дозволяє обчислити його коефіцієнти. Такий підхід призначений для максимального наближення розрахункових даних до експериментальних і дозволить з певним рівнем вірогідності коректно розрахувати оптимальні показники.

Поширеним методом опису залежності ефекту (y) від дози (x) є модель Хілла (залежність S-подібної форми) (1), і математичною формою такої моделі є вираз:

$$Y = \alpha + \frac{\beta \cdot x^\delta}{\gamma^\delta + x^\delta}, \quad (1)$$

Залежно від конкретних значень і форми кривої для експериментальних даних можлива достатньо хороша їхня апроксимація й іншими математичними функціями, зокрема, моделями Гомперца (2), Вейбулла (3), логістичною моделлю (4) тощо:

$$Y = \alpha \cdot \exp\{-\exp[\beta \cdot \gamma \cdot X]\}, \quad (2)$$

$$Y = \alpha \cdot \beta \cdot \exp\{-\gamma \cdot X^\delta\}, \quad (3)$$

$$Y = \frac{\alpha}{1 + \exp\{\beta - \gamma \cdot X\}}. \quad (4)$$

Оцінка параметрів цих функцій може бути здійснена за допомогою відповідних методів оптимізації або графічним методом [5].

Важливо, що в деяких математичних моделях:  $(y) = f(x)$ , оснований на експонентах, що моделюють зростання та/або зниження ефекту, зокрема, для фармакокінетики (ФК), має місце фрагмент  $EC_{50} \exp[kt]$ , де  $k$  – швидкість розвитку процесу,  $t$  – час прийому препарату. Окрім того, деякі математичні форми опису фармакодинамічних (ФД) залежностей також базуються на експоненційних моделях [5].

**Мета дослідження** – провести фармакометричне визначення фармакотерапевтичного ефекту сполуки-лідера шляхом побудови математичної моделі та на її основі виконати розрахунок оптимального режиму дозування БІОGERM-Zn в умовах ГЗП.

**Матеріали та методи.** Досліди виконані на 104 мишах-самцях масою 19–22 г, яких утримували на стандартному раціоні харчування віварію. Експеримент проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.).

Експериментальною моделлю був патологічний процес, що розвивається

в тварин за умов ГЗП. Моделювання гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією проводили шляхом розміщення мишей в ізольованих скляних гермооб'ємах (205 см<sup>3</sup>), які перевертали догори дном і опускали на піднос з водою, щоб попередити потрапляння в них повітря.

За розробки режиму дозування сполуку-лідера БІОGERM-Zn вводили тваринам у вигляді 0,11–0,66 % водного розчину в інтервалі доз від 11 мг/кг до 66 мг/кг внутрішньоочеревинно одноразово за 40 хв до початку моделювання ГЗП. Структурну формулу цинковмісної координаційної сполуки германію БІОGERM-Zn наведено на рисунку 1.

Критерієм ефективності сполуки, що вивчається, була тривалість життя мишей у гермооб'ємі.

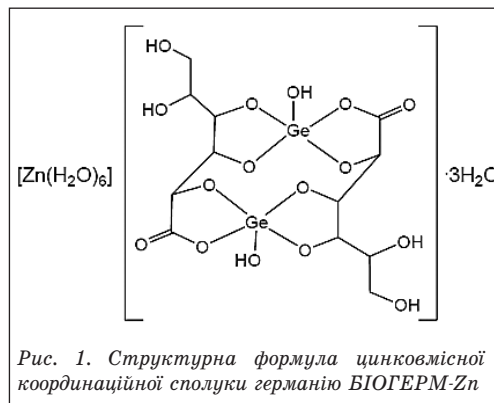


Рис. 1. Структурна формула цинковмісної координаційної сполуки германію БІОGERM-Zn

Експериментально-математичну оптимізацію режиму дозування БІОGERM-Zn (за умов його введення мишам з профілактичною метою) проводили модельним методом, що дозволяє встановити ефективність сполуки й її оптимальну дозу, яку обчислювали шляхом пошуку максимуму функції відповідної математичної моделі в аналізованому інтервалі доз сполуки, що вивчається, в умовах даного експерименту [6].

**Результати та їх обговорення.** У таблиці 1 наведено результати фармакометричних досліджень з визначення

тривалості життя мишей під час перебування в замкнутому просторі на тлі введення їм різних доз цинкової координаційної сполуки германію БІОГЕРМ-Zn.

На підставі результатів експериментальних досліджень тривалості життя тварин у гермооб'ємі (табл. 1), у діапазоні доз сполуки БІОГЕРМ-Zn від 11 до 66 мг/кг, отримали залежність між дією та дозою, яку описали за допомогою математичних моделей (табл. 2).

Згодом увагу зосередили на безпосередньому оцінюванні дози координаційної сполуки, що має забезпечити 50 % ефективність ( $D_{50}$ ). З цією метою нами були використані різні математичні моделі для попереднього (пробного) опису отриманих експериментальних даних, ідентифікації модельних параметрів, співставлення експериментальних і модельних кривих та визначення моделі за показниками точності апроксимації даних. Було проведено аналіз отриманих мате-

матичних залежностей (табл. 2) і виконано відповідні обчислення за кожною математичною моделлю (рис. 2, рис. 3). Однак лінійну залежність не брали до уваги через низькі значення статистичних показників (коефіцієнт детермінації 0,291 та 0,249 відповідно).

Математичні моделі, що описуються поліномом 2-го та 3-го ступеня, дозволяють визначити дози за максимумом їхніх функцій, які не досягають 50 % значення ефективності (рис. 2). Проте тільки поліном 4-го та 5-го ступеня надає можливість оцінити значення дози  $D_{50}$  (48 та 51 мг/кг відповідно) (рис. 3).

Із наведених результатів за математичними залежностями (рис. 3) видно, що розрахункова оцінка ефективності сполуки БІОГЕРМ-Zn (що застосовується внутрішньоочеревинно за 40 хв до початку моделювання ГЗП), складає 48 та 51 мг/кг.

За результатами аналізу графіка (логарифмічна крива «доза-ефект», вісь абсцис,  $x$  – логарифм величини

Таблиця 1

*Тривалість життя тварин у гермооб'ємі за умов застосування сполуки БІОГЕРМ-Zn за 40 хв до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору,  $n = 8$*

| БІОГЕРМ-Zn   | Тривалість життя тварин у гермооб'ємі, Т, хв |                                                    | Ефективність, %                                                          |
|--------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|              | контроль (гіпоксія замкнутого простору)      | дослід (гіпоксія замкнутого простору + БІОГЕРМ-Zn) | $[(T_{\text{досл.}} - T_{\text{контр.}}) \cdot 100] / T_{\text{контр.}}$ |
| 0 (контроль) | 29,32 ± 2,01                                 | 29,32 ± 2,01                                       | 0                                                                        |
| 11           | 29,32 ± 2,01                                 | 29,32 ± 2,44                                       | 0                                                                        |
| 22           | 29,32 ± 2,01                                 | 38,70 ± 3,49                                       | 31,99                                                                    |
| 33           | 29,32 ± 2,01                                 | 36,20 ± 2,25                                       | 23,47                                                                    |
| 44           | 29,32 ± 2,01                                 | 38,55 ± 2,67                                       | 31,48                                                                    |
| 55           | 29,32 ± 2,01                                 | 47,78 ± 4,52                                       | 62,96                                                                    |
| 66           | 29,32 ± 2,01                                 | 31,36 ± 2,54                                       | 6,96                                                                     |

*Математичні моделі залежності ефективності (у, %) та тривалості життя (у, хв) від дози (х, мг/кг) комплексу БІОГЕРМ-Zn, введеного за 40 хв до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору*

| <b>Рівняння залежності ефективності (у, %) та тривалості життя (у, хв) від дози (х, мг/кг) комплексу БІОГЕРМ-Zn</b> |                                               |                                                                   |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>за ефективністю</b>                                                                                              | <b>коефіцієнт детермінації, R<sup>2</sup></b> | <b>за даними тривалості життя тварин у гермооб'ємі</b>            | <b>коефіцієнт детермінації, R<sup>2</sup></b> |
| <i>Лінійна залежність</i>                                                                                           |                                               |                                                                   |                                               |
| $y = 0,543x + 6,510$                                                                                                | 0,291                                         | $y = 0,139x + 31,29$                                              | 0,249                                         |
| <i>Поліном 2-го ступеня</i>                                                                                         |                                               |                                                                   |                                               |
| $y = -0,024x^2 + 2,095x - 8,116$                                                                                    | 0,491                                         | $y = -0,007x^2 + 0,614x + 26,94$                                  | 0,491                                         |
| <i>Поліном 3-го ступеня</i>                                                                                         |                                               |                                                                   |                                               |
| $y = -0,001x^3 + 0,090x^2 - 0,707x + 1,132$                                                                         | 0,659                                         | $y = -0,000x^3 + 0,026x^2 - 0,207x + 29,65$                       | 0,659                                         |
| <i>Поліном 4-го ступеня</i>                                                                                         |                                               |                                                                   |                                               |
| $y = -0,000x^4 + 0,006x^3 - 0,210x^2 + 3,046x - 3,067$                                                              | 0,758                                         | $y = -2E-05x^4 + 0,001x^3 - 0,061x^2 + 0,893x + 28,42$            | 0,757                                         |
| <i>Поліном 5-го ступеня</i>                                                                                         |                                               |                                                                   |                                               |
| $y = -6E-06x^5 + 0,001x^4 - 0,054x^3 + 1,196x^2 - 7,727x - 0,121$                                                   | 0,995                                         | $y = -2E-06x^5 + 0,000x^4 - 0,016x^3 + 0,350x^2 - 2,265x + 29,28$ | 0,995                                         |

дози, у. о.; вісь ординат, у – ефективність,  $= [(T_{\text{досл.}} - T_{\text{контр.}})] / T_{\text{контр.}}$ , у. о.) оцінюємо дозу ( $D_{50}$ ), яка досягає величини 50 мг/кг (рис. 4), що узгоджується з попередніми відповідними результатами (48 та 51 мг/кг за рис. 3).

Аналогічно були отримані графіки, які побудовані за математичними моделями за даними тривалості життя в гермооб'ємі (табл. 1, рис. 5).

Як зображено на рисунках 2–3 та 5, залежність ефективності або тривалості життя від дози, що спостерігається в досліджуваному діапазоні, має складний характер: від низьких значень ефекту в разі малих доз (10–30 мг/кг), деякого його зростання за середніх значень доз (30–40 мг/кг) до досягнення максимального ефекту (55 мг/кг) та стрімкого подальшого

його спаду (66 мг/кг). У даному випадку такий характер залежностей передбачає зсув максимуму кожного поліному залежно від збільшення його ступеня як відповідне зростання значень координат (х і у). Тому значення максимуму кожного поліному як оцінка оптимальної дози сполуки буде лежати в деякому діапазоні значень і матиме орієнтовний характер.

Згодом за отриманими математичними моделями були визначені максимуми поліномів 2-го, 3-го, 4-го та 5-го ступеня та виконані розрахунки відповідного часу життя щурів у гермооб'ємі (табл. 3). Відповідно до проведених розрахунків (діапазон доз від 11 до 66 мг/кг) координати максимуму поліномів 3\*-го, 4\*-го та 5\*-го ступеня (х, у): (48,43; 52,45; 58,49

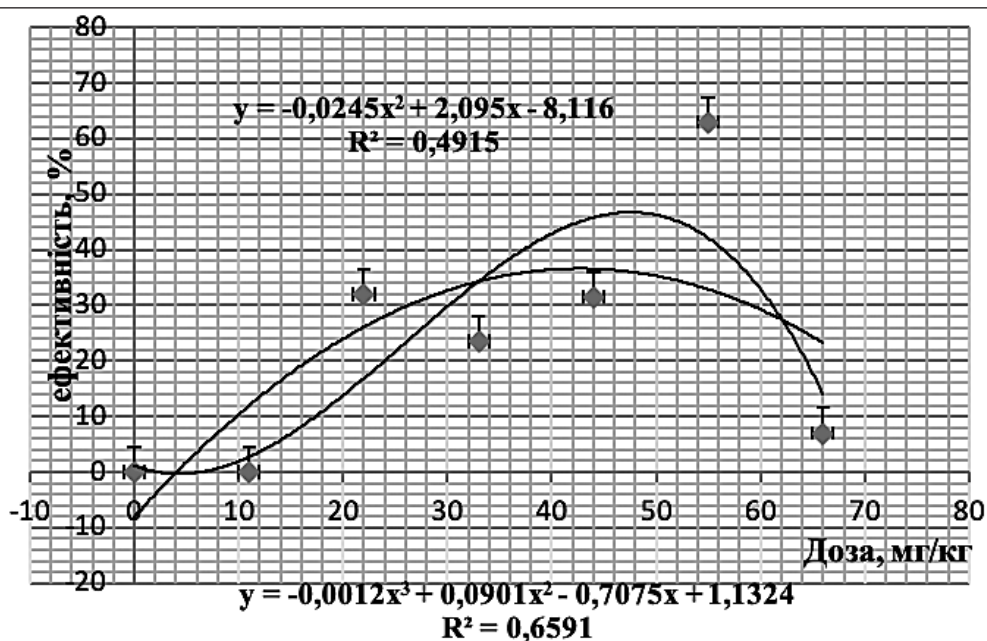


Рис. 2. Графіки залежності ефективності ( $y$ , %) від дози ( $x$ , мг/кг) комплексу БІОГЕРМ-Zn, введеного за 40 хв до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору. Графічне визначення величини максимуму поліному 2-го та 3-го ступеня ( $x_{\max} = 42$  і  $48$  мг/кг;  $y_{\max} = 36$  і  $46,5$  %, відповідно)

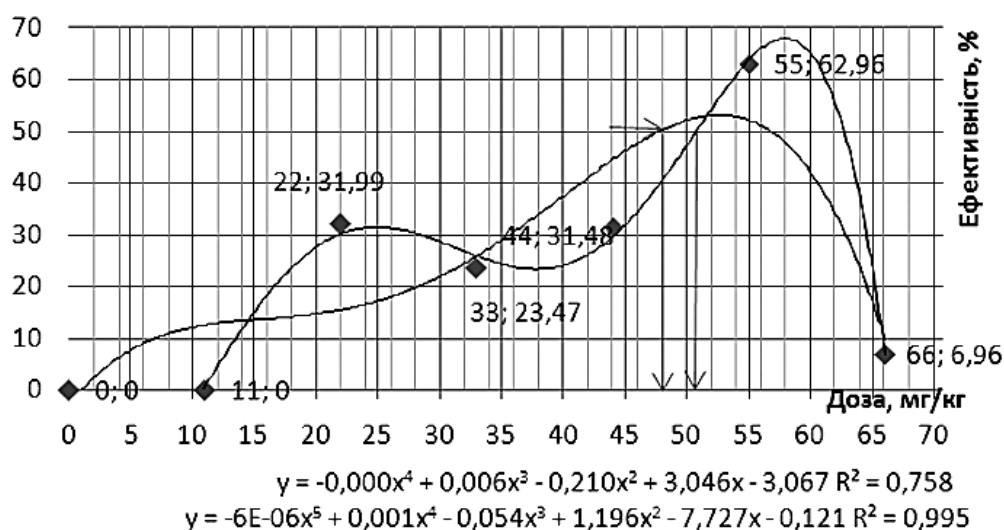
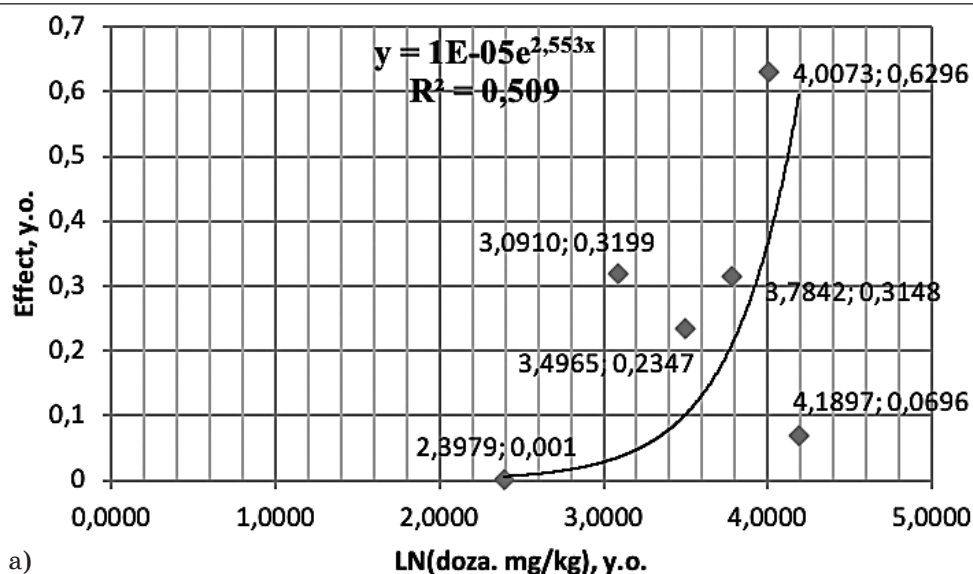
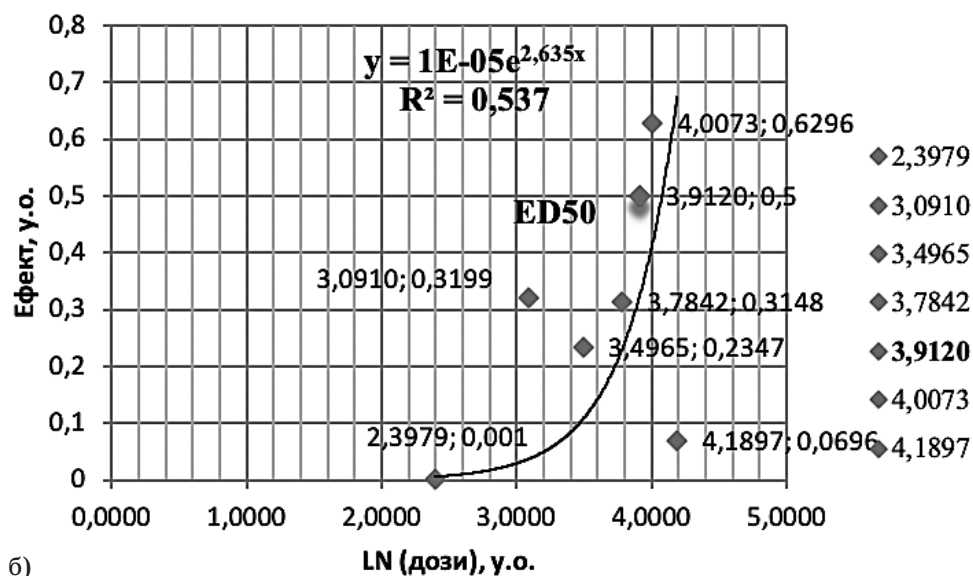


Рис. 3. Графіки залежності ефективності ( $y$ , %) від дози ( $x$ , мг/кг) комплексу БІОГЕРМ-Zn, введеного за 40 хв до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору. Графічне оцінювання величини середньої ефективної дози за поліномом 4-го та 5-го ступеня ( $D_{50} = 48$  і  $51$  мг/кг відповідно)



a)



б)

Рис. 4. Графіки залежності ефективності (y, ефект, у. о.) від дози (x, LN (доза), у. о.) комплексу БІОГЕРМ-Zn, введеного за 40 хв до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору. Оцінка величини  $D_{50}$  [(y = 0,5 або 50 %), (x = 3,9120 або 50 мг/кг)]  
Примітка. а) з експериментальними даними; б) з результатами аналізу та прогнозу.

відповідно), а також поліномів 3\*-го, 4\*-го та 5\*-го ступеня (x, y): (47,5, 48,2; 52,5, 51,3; 57,4, 69 відповідно) (табл. 3).

Отже, з огляду на те, що математичні моделі 3, 4, 5 є максимально наближеними до експериментальних даних, варто наголосити, що значення макси-

муму кожного з цих поліномів як оцінка оптимальної дози сполуки знаходиться в діапазоні значень 48, 52 та 58 мг/кг, водночас розрахункова тривалість життя тварин у гермооб'ємі буде становити 43, 45 та 49 хв відповідно.

Також зауважимо, що формальна поліномна модель n-го ступеня графічно



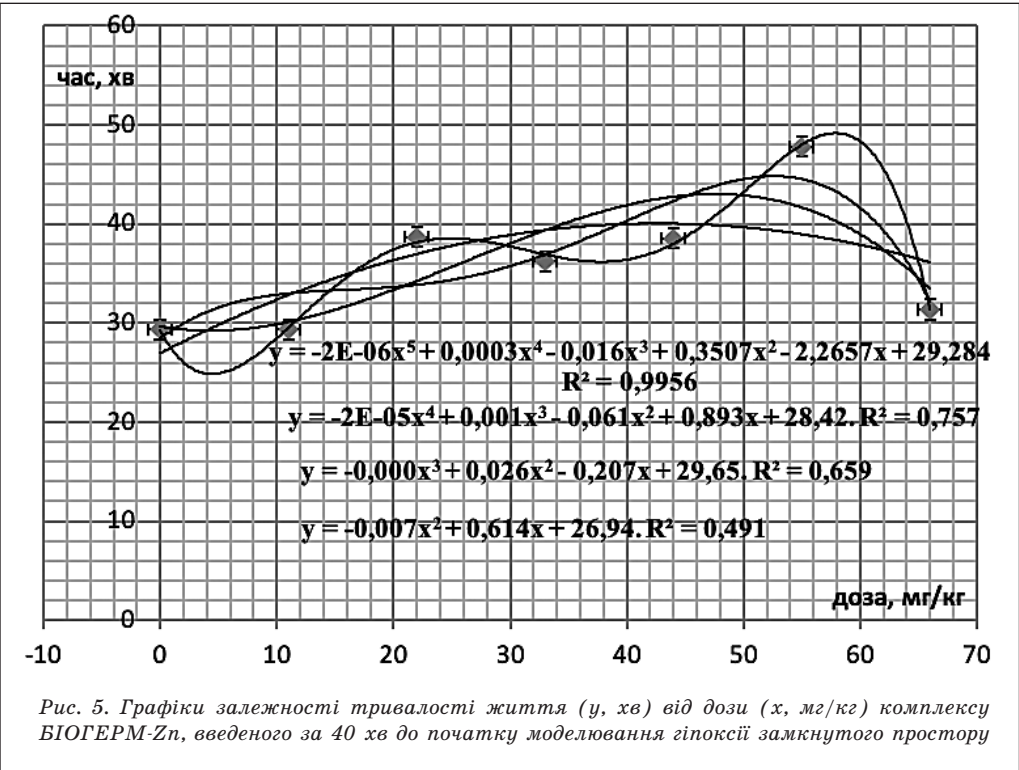


Рис. 5. Графіки залежності тривалості життя (у, хв) від дози (х, мг/кг) комплексу БІОГЕРМ-Zn, введеного за 40 хв до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору

Таблиця 3

Оптимальні дози (х, мг/кг) комплексу БІОГЕРМ-Zn, ефективність (у\*\*, %) і розрахунковий час життя тварин (у\*, хв) за умов моделювання гіпоксії замкнутого простору

| № за/п | Математична модель                                                | R <sup>2</sup> | Значення координати х, мг/кг | Значення координати у, хв*, %** |
|--------|-------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|---------------------------------|
| 2*     | $y = -0,007x^2 + 0,614x + 26,94$                                  | 0,491          | 40                           | 40*                             |
| 3*     | $y = -0,000x^3 + 0,026x^2 - 0,207x + 29,65$                       | 0,659          | 48                           | 43*                             |
| 4*     | $y = -2E-05x^4 + 0,001x^3 - 0,061x^2 + 0,893x + 28,42$            | 0,757          | 52                           | 45*                             |
| 5*     | $y = -2E-06x^5 + 0,000x^4 - 0,016x^3 + 0,350x^2 - 2,265x + 29,28$ | 0,995          | 58                           | 49*                             |
| 3**    | $y = -0,001x^3 + 0,090x^2 - 0,707x + 1,132$                       | 0,659          | 47,5                         | 48,2**                          |
| 4**    | $y = -0,000x^4 + 0,006x^3 - 0,210x^2 + 3,046x - 3,067$            | 0,758          | 52,5                         | 51,3**                          |
| 5**    | $y = -6E-06x^5 + 0,001x^4 - 0,054x^3 + 1,196x^2 - 7,727x - 0,121$ | 0,995          | 57,4                         | 69**                            |

описує за методом найменших квадратів усереднену залежність тривалості життя тварин у гермооб'ємі, за якою максимальна тривалість життя припадає на час: 40, 43, 45 та 49 хв ( $n = 2, 3, 4, 5$ ), і ці дані за поліномом 5-го ступеня відтворюють опис даних, найближчий до експериментального. Час, що визначений за максимумом поліному 5-го ступеня, узгоджується з експериментально визначеним часом ( $47,78 \pm 4,52$ ) хв.

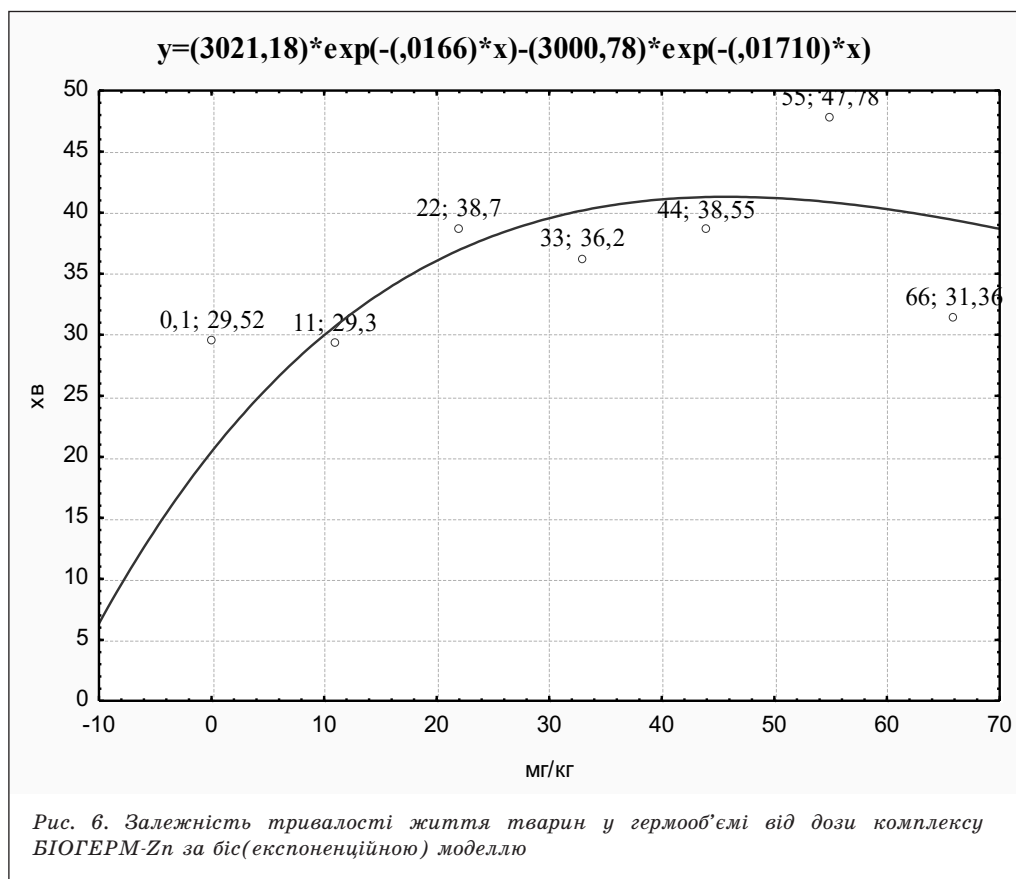
Окрім того, для досягнення поставленої мети доцільно та необхідно було б використати принципи математичного фармакокінетичного моделювання, які застосовуються також і для широкого кола фармакодинамічних досліджень. Так, загальна класична форма залежності розподілу препарату (для випадку внутрішньовенного введення) описується у вигляді суми двох експонент (5):

$$C_t(t) = A_1 \times e^{(-\alpha \times t)} + A_2 \times e^{(-\beta \times t)}, \quad (5)$$

де  $\alpha$  – параметр, що характеризує відносно швидку фазу розподілу препарату;  $\beta$  – параметр, що характеризує відносно більш повільну фазу розподілу препарату;  $A_1$  і  $A_2$  – коефіцієнти.

Зазначимо, що реальні процеси в живих системах у багатьох випадках описують саме експоненційними рівняннями. Тому саме адекватну біс(експоненційну) модель взято за основу для математичного опису залежності тривалості життя тварин у гермооб'ємі від дози комплексу БІОГЕРМ-Zn. Для цього застосували рівняння загального виду (6), коефіцієнти якого визначали методом оцінювання (рис. 6).

$$Y = A_1 \times \exp(-(k_1) \times X) - A_2 \times \exp(-(k_2) \times X). \quad (6)$$





За результатами розрахунків на основі класичної біс(експоненційної) моделі визначено, що тривалість життя тварин у гермооб'ємі буде становити 41 хв за оптимальної дози комплексу БІОГЕРМ-Zn 40 мг/кг. Порівняльний аналіз отриманих результатів дозволяє визначити, що максимум поліному 2-го ступеня (х, мг/кг; у, хв: 40, 40) узгоджується з максимумом біс(експоненційної) моделі (х, мг/кг; у, хв: 40, 41).

## Висновки

1. Проведено фармакометричний аналіз ефективності потенційного лікарського засобу – комплексної сполуки БІОГЕРМ-Zn, призначеної для корекції патологічного процесу, що розвивається у тварин в умовах гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією. Критерієм ефективності сполуки, яку вивчали, була тривалість життя мишей у гермооб'ємі.

2. Експериментально-математичну оптимізацію режиму дозування БІОГЕРМ-Zn (за умов його введення мишам з профілактичною метою за ГЗП) проводили модельним методом, за яким встановлено ефективність сполуки й її оптимальну дозу, яку обчислювали шляхом пошуку максимуму функції відповідної математичної моделі в аналізованому інтервалі доз сполуки, що вивчається, в умовах даного експерименту.

3. За результатами аналізу графіка «доза – ефект» у логарифмічних координатах знайдено дозу ( $D_{50}$ ), яка складає 50 мг/кг, що узгоджується з результатом ( $D_{50}$ ) за поліномом 5-го ступеня (51 мг/кг).

4. За результатами розрахунків на основі біс(експоненційної) моделі визначено, що тривалість життя тварин у гермооб'ємі буде становити 41 хв за оптимальної дози комплексу БІОГЕРМ-Zn 40 мг/кг.

1. Порівняльні токсикометричні дослідження вперше синтезованих координаційних сполук германію на основі глюконової кислоти з різними біметалами. В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, О. Є. Ядловський, О. Е. Марцинко. Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXVII Наук.-практ. конф. (Тернопіль, 13–14 черв. 2024 р.). Терноп. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль : ТНМУ, 2024. С. 147–149.
2. Лук'янчук В. Д., Шебалдова Е. А., Кравець Д. С. Фармакометрические исследования нового антигипоксанта ВИТАГЕРМ-3 по разработке режима дозирования. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2013. № 4. С. 66–69.
3. Рисухіна Н. В. Фармако-математичні дослідження германійвмісної сполуки при синдромі тривалого розчавлювання. Працюємо, творимо, презентуємо: матеріали 76-ї Міжвуз. наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, 26–27 квітня 2007 р.: тези доп. Івано-Франківськ, 2007. С. 200–201.
4. Лук'янчук В. Д., Вітохіна Н. В., Кравець Д. С. Використання комп'ютерного математичного моделювання в розробці режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом при гіпоксичному синдромі. *Фармацевт. журн.* 2010. № 3. С. 94–98.
5. Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б. Основные принципы фармакодинамики. Некоторые математические формы описания ФД-зависимостей. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. РАМН, 2003. С. 52–66, 180.
6. Дослідження фармакометричних показників режиму дозування антигіпоксанта ВИТАГЕРМ-3. В. Д. Лук'янчук, К. О. Шебалдова, Д. С. Кравець, Л. С. Бобкова. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2013. № 4–5 (35). С. 66–69.

**Фармакометричні дослідження нового потенційного антигіпоксанта на основі глюконатогерманатного комплексу цинку**

Фармакологічні дослідження на доклінічному етапі вивчення потенційних лікарських засобів є одними з ключових завдань, що надалі визначають ефективність і безпеку фармакотерапії. Наразі можна стверджувати, що в області експериментальної фармакотерапії найоптимальнішим з науково-методичної точки зору є математичне моделювання, яке дозволяє в максимальному об'ємі виключити різноманітні похибки при виконанні саме такого роду досліджень. Раніше нами було встановлено, що вперше синтезована координаційна сполука германію (IV) та цинку на основі глюконової кислоти (БІОGERM-Zn) є сполукою-лідером за протигіпоксичною активністю в умовах гіпоксії замкнутого простору (ГЗП) та відрізняється безпечністю для тварин.

*Мета дослідження* – провести фармакометричне визначення фармакотерапевтичного ефекту сполуки-лідера шляхом побудови математичної моделі та на її основі виконати розрахунок оптимального режиму дозування БІОGERM-Zn в умовах ГЗП.

Досліди виконані на 104 мишах-самцях масою 19–22 г. Експериментальною моделлю був патологічний процес, що розвивається в тварин в умовах ГЗП.

За розробки режиму дозування сполуки-лідера БІОGERM-Zn вводили тваринам у вигляді 0,11–0,66 % водного розчину в інтервалі доз від 11 мг/кг до 66 мг/кг внутрішньоочеревинно одноразово за 40 хв до початку моделювання ГЗП.

Критерієм ефективності сполуки, що вивчається, була тривалість життя мишей у гермооб'ємі.

Оптимізацію режиму дозування БІОGERM-Zn проводили модельним методом, що дозволяє встановити ефективність сполуки й її оптимальну дозу, яку обчислювали шляхом пошуку максимуму функції відповідної математичної моделі в аналізованому інтервалі доз сполуки, що вивчається, в умовах даного експерименту. Здійснено аналіз кривих «доза – ефект», а також усереднених критеріїв ефективності та безпечності.

Залежність між ефектом і дозою описали експонентною та поліноміальними математичними моделями. Розраховані максимуми цих моделей визначають діапазон значень оптимальної дози. Порівняльний аналіз отриманих результатів показав, що максимум поліному 2-го ступеня узгоджується з максимумом біс(експоненційної) моделі. За результатами розрахунків на основі класичної біс(експоненційної) моделі встановлено, що тривалість життя тварин у гермооб'ємі складає 41 хв за оптимальної дози комплексу БІОGERM-Zn 40 мг/кг.

На основі аналізу графіка «доза – ефект» у логарифмічних координатах встановлено дозу ( $D_{50}$ ), яка складає 50 мг/кг та узгоджується з результатом ( $D_{50}$ ) за поліномом 5-го ступеня (51 мг/кг).

*Ключові слова:* фармакометрія, гіпоксія замкнутого простору, потенційний антигіпоксанта, глюконатогерманатний комплекс цинку

**V. D. Lukianchuk, L. S. Bobkova, O. E. Yadlovskyi, O. E. Martsinko**

**Pharmacometric studies of new potential antihypoxant on the basis of gluconatogermanate complex of zinc**

Pharmacological researches on pre-clinical stage of studying of potential medical drugs are one of the key tasks, which will furthermore determine effectiveness and safety of pharmacotherapy. Currently, it's possible to affirm, that in experimental pharmacotherapy the most optimal from the scientific-methodic viewpoint is mathematical modeling, which allows to eliminate various errors as much as possible during this kind of researches. Earlier we have established, that synthesized compound of germanium (IV) and zinc on the basis of gluconic acid (BIOGERM-Zn) is a leading compound by antihypoxic activity under confined space hypoxia (CSH) conditions and is safe for animals.

*The aim of the study* – to conduct pharmacometric research of pharmacotherapeutic effect of the leading compound by building a mathematical model and on it's basis conduct a calculation of optimal regimen of BIOGERM-Zn dosage in CSH conditions.

Experiments were conducted on 104 male mice weighting 19–22 g. Pathological process, which develops in animals in CSH conditions, was the experimental model.

During the development of dosage regimen leader compound was administered to the animals in form of 0.11–0.66% water solution, in interval of doses between 11 mg/kg to 66 mg/kg intraperitoneally, once, 40 min before starting of CSH modeling.

Criteria of efficiency of compound, which is being studied, was the lifespan of mice inside hermetic containment.

Optimization of dosage regimen of BIOGERM-Zn was conducted by model method, which allows to establish it's efficiency and optimal dose, which was calculated by the search of maximal function of corresponding mathematical model in analyzed dose range of compound, which is being studied in current experiment conditions. It was conducted analysis of "dose – effect" curves and averaged criterias of effectiveness and safety.

Dependence between effect and dose was described by exponential and polynomial mathematic models. Calculated maximums of these models determine the range of optimal dose values. Comparative

---

analysis of data obtained showed, that maximum of 2-nd grade polynom corresponds with the maximum of bis(exponential) model. By the results of calculations on the basis of classic bis(exponential) model, it was established, that lifespan of animals inside hermetic containment is 41 min under optimal dose 40 mg/kg of complex BIOGERM-Zn.

On the basis of analysis of graphic "dose – effect" in logarithmic coordinates a  $D_{50}$  dose was established, which is 50 mg/kg and corresponds with the result by polynom of 5<sup>th</sup> grade (51 mg/kg).

*Key words: pharmacometrics, confined space hypoxia, potential antihypoxant, gluconatogermanate complex of zinc*

---

Надійшла: 04 березня 2025 р.

Прийнята до друку: 24 квітня 2025 р.

---

**Контактна особа:** Лук'янчук Віктор Дмитрович, кафедра фармації, Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, буд. 2, вул. Котельна, м. Миколаїв. Тел.: + 38 0 50 394 72 87. Електронна пошта: lvdlug@ukr.net.