



ЧЕКМАН Іван Сергійович – член-кореспондент НАН України та НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця



ГОРЧАКОВА Надія Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця gorchakovan@ukr.net

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У механізмі інотропної дії серцевих глікозидів важливу роль відіграє комплексоутворення з іонами кальцію. У комплексоутворенні з іонами металів беруть участь глікон і аглікон. Молекула глікозиду зазнає конформаційних змін – стабілізується в цис-положенні. Властивість серцевих глікозидів утворювати бінарні та потрібні комплекси з кальцієм і фосфатидилхоліном зумовлює взаємодію кардіостероїдів з ліпідним компонентом біологічних мембран. Методом калориметрії встановлено, що кількість молекул води по-різному впливає на термодинамічні характеристики комплексоутворення з катіонами біометалів, що пов'язано з терапевтичними і токсичними ефектами кардіостероїдів.

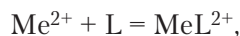
Ключові слова: серцеві глікозиди, біометали, фосфатидилхолін, комплексоутворення, термодинамічні характеристики.

У 60-х роках ХХ ст. в усьому світі, у тому числі й в Україні, широкого розвитку набули дослідження в новому напрямі – фізико-хімічної фармакології [1]. Цей напрям експериментальної фармакології об'єднав хіміків, фармакологів, біохіміків, фармацевтів, лікарів, а згодом з нього виокремилися й інші напрями, такі як квантова фармакологія, нанофармакологія, нанофармація [2–5].

Одним із засновників і координаторів розвитку фізико-хімічної фармакології в нашій країні був член-кореспондент НАН України, професор Лев Іванович Бударін. Разом зі співробітниками кафедри фармакології Київського медичного інституту (нині – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця) він проводив широкий спектр досліджень у цій галузі. Одним із напрямів цієї співпраці було визначення фізико-хімічних механізмів дії серцевих глікозидів, а саме: з'ясування механізмів позитивного інотропного ефекту кардіостероїдів, реалізації їх терапевтичного впливу, виникнення глікозидних інтоксикацій, пов'язаних зі зміною вмісту і процесів обміну електролітів. На кафедрі фармакології вважали за доцільне крім традиційних методичних підходів застосувати у феноменологічній і біохімічній фармакології фізико-хімічні методи: ЯМР-спектроскопію, кондуктометричне титрування,

потенціометрію з іонселективним до кальцію електродом, УФ-спектроскопію для вивчення процесів комплексоутворення серцевих глікозидів з біометалами, а також будови цих комплексів [6].

З метою з'ясування фізико-хімічних аспектів механізму дії серцевих глікозидів у 1970-х роках було проведено експерименти із застосуванням реакцій, перебіг яких відбувається за схемою:



де $\text{Me}^{2+} - \text{Ca}^{2+}$ або Mg^{2+} ; L – глікозид. При титруванні К-строфантину- β спостерігалася відсутність дисоціації глікозиду, а в реакції комплексоутворення К-строфантину- β з іонами Са іони водню не виділялися. Рівновага в цій системі встановлювалася протягом 30 хв, після чого за допомогою іонселективного до кальцію електрода визначали, як змінилася концентрація іонів кальцію в розчині. У результаті було визначено константу рівноваги комплексоутворення К-строфантину- β з кальцієм, що дорівнює $657 \pm 45,56$ [7].

Отримані експериментальні дані засвідчили здатність К-строфантину- β утворювати комплекси з іонами кальцію. Оскільки цей процес відбувається в часі, можливі певні конформаційні перетворення строфантину, які є попередниками утворення комплексу. Було також встановлено, що глікозид є полідентатним лігандом, що визначає послідовність замикання його донорних атомів з катіонами металів.

Для підтвердження здатності до комплексоутворення з іонами кальцію не лише строфантину, а й дигоксину і визначення констант стійкості цих комплексів застосовували метод кондуктометричного титрування. У процесі титрування відбувається утворення CaL^{2+} , рухливість Ca^{2+} в розчині знижується, що призводить до зменшення електропровідності розчину до точки еквівалентності. Було встановлено, що константа рівноваги комплексу кальцію з дигоксином при 23°C становить $1,5 \pm 0,06 \cdot 10^{-4}$ моль $^{-1}$ /л $^{-1}$ [8].

Для уточнення структури утворених комплексів знімали ЯМР-спектри розчинів К-строфантину- β , дигоксину і дигітоксину з CaCl_2 ,

MgCl_2 та ацетатом диспрозю [9]. Отримані пізніше експериментальні дані дали можливість припустити, що в комплексоутворенні з іонами металів беруть участь атоми як вуглеводної, так і агліконової частин глікозиду [10].

Було доведено значну роль, яку відіграють утворені комплекси в реалізації позитивної інотропної дії серцевих глікозидів. У результаті конформаційних перебудов глікозиду відбувається стабілізація молекули кардіостероїдів у цис-положенні. Отримані дані показали, що в лужних розчинах агліконів серцевих глікозидів, зокрема строфантину, відбувається не оборотна ізомеризація завдяки внутрішньо-молекулярному приєднанню ОН-групи в C_{14} до бутенолідного циклу. При цьому утворюється рівноважна суміш ізострофантинидину в двох формах – лактолу і оксальдегіду. З іншого боку, строфантин під впливом кислоти перетворюється при ізомеризації на псевдострофантинидин. І в цьому процесі також бере участь ОН-група в C_{14} . При цьому не лише збільшується доступність утвореного комплексу для внутрішньоклітинних просторів, а й завдяки змінам молекулярної архітекtonіки мембран активуються процеси електронейтрального транспорту кальцію в клітину.

Методом мікрокалориметричного титрування встановлено також існування комплексів К-строфантину- β і дигоксину з катіонами магнію. Було показано, що Mg^{2+} , на відміну від Ca^{2+} , утворює два типи комплексів з серцевими глікозидами складу 1:1 і 1:2 зі ступенями рівноваги $3,8 \cdot 10^2$ та $0,2 \cdot 10^2$ відповідно.

Зіставлення термодинамічних параметрів комплексів дигоксину з Mg^{2+} і Ca^{2+} на основі даних ПМР-спектроскопії і мікрокалориметричних досліджень свідчать на користь більшої функціональної значущості комплексу з кальцієм.

Припущення про головну роль змін властивостей клітинної мембрани у формуванні позитивного інотропного ефекту серцевих глікозидів підкріплюється даними, отриманими при аналізі фазових станів біомембран саркоплазматичного ретикулуму міокарда кроликів. Встановлено, що глікозиди (К-строфантин- β ,

дигоксин) істотно зменшують час обертальної кореляції спінових міток у біомембрані, змінюючи її мікрів'язкість [11].

Для підтвердження більшої лабільності комплексів глікозидів з катіонами кальцію і магнію, а отже, їх функціональної значущості в реалізації кардіотонічного ефекту було поставлено експерименти з вивчення процесів комплексоутворення глікозидів строфантинового ряду (строфантин-*g*, конваллятоксин і дигоксин) з низкою біометалів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+}) методами УФ-спектроскопії і потенціометрії. Так, при змішуванні розчинів строфантину-*g*, дигоксину і хлоридів біометалів виявлено утворення нових смуг поглинання в УФ-спектрах, що свідчать про утворення комплексів. Потенціометричні дослідження також показали, що при титруванні як кислотою, так і лугом дисоціація глікозиду не спостерігається, але відбувається виділення протонів у результаті комплексоутворення кардіостероїдів з катіонами біометалів. Отже, комплекс біокатіона утворюється безпосередньо з молекулою глікозиду.

Як свідчать отримані дані, значення констант стійкості комплексів зростає в ряду $Ca^{2+} < Mg^{2+} < Mn^{2+} < Cd^{2+} < Zn^{2+} < Ni^{2+} < Cu^{2+} < Fe^{2+} < Co^{2+}$. У цьому ж напрямку підвищується стійкість комплексних солей α -амінокислот і пептидів з катіонами біометалів. Виняток становить лише Co^{2+} , комплекс якого з глікозидами найстійкіший. Одночасна наявність у розчині біокатіонів, глікозидів і α -амінокислот, імовірно, може зумовити низку конкуруючих реакцій, що приведе до перерозподілу зв'язаних і вільних біокатіонів, а в організмі відбудеться зміщення рівноваг за їх участю. Слід зазначити, що відома антибатна залежність між вмістом біокатіонів в організмі і стійкістю їх комплексних сполук з глікозидами. Встановлено також, що з катіонами таких біометалів, як Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , дигоксин, так само, як і строфантин-*g*, утворює практично бінарні комплекси [12].

Введення глікозиду до розчину солей біометалів спричинює перерозподіл концентрацій вільних і зв'язаних катіонів біометалів: меха-

нізм донорно-акцепторної взаємодії полягає у формуванні кількох лабільних комплексів, що передують формуванню більш стійких утворень. Менші константи стійкості комплексів Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} з глікозидами визначають більшу лабільність їх біокомплексів в організмі. Отже, серцеві глікозиди строфантинового і дигіталісного ряду утворюють комплекси з іонами кальцію, і роль цього явища в інотропному ефекті таких кардіостероїдів досить велика [13].

У процесах зв'язування сарколемою Ca^{2+} і контролю кальцієвої проникності беруть участь фосфоліпіди, головним компонентом яких є фосфатидилхолін. Є дані про властивість фосфоліпідів зв'язувати іони Ca^{2+} та підвищувати їх рухливість і лабільність, що забезпечує повніше вивільнення Ca^{2+} з депо при проходженні потенціалу дії. Тому доцільно було вивчити комплексоутворення серцевих глікозидів з фосфатидилхоліном і кальцієм та визначити константи стійкості цих комплексів.

Оскільки іони кальцію можуть взаємодіяти як з глікозидом, так і з фосфоліпідом за одних і тих самих умов, було вивчено бінарні системи: дигоксин + фосфатидилхолін і фосфатидилхолін + хлорид кальцію, а також тринарні системи: глікозид + хлорид кальцію + фосфатидилхолін і глікозид + фосфатидилхолін + хлорид кальцію. Такий підхід дозволив відстежити конкурентні стосунки глікозиду з катіоном кальцію і фосфоліпідом. ПМР-спектри глікозидів і фосфоліпідів є мультиплетними, що ускладнює розрахунок констант стійкості досліджуваних комплексів.

Результати ПМР-досліджень свідчать про взаємодію фосфатидилхоліну як з кальцієм, так і з глікозидами — дигоксином, строфантином. У ПМР-спектрах фосфатидилхоліну відбувається зміщення сигналів протонів фосфатидилхолінової групи, переважно протонів C_8 . При взаємодії з іонами кальцію спостерігається зміщення в бік слабкішого поля, а при взаємодії з глікозидами — в бік сильнішого. Отже, залежно від субстрату фосфоліпід може проявляти як електронодонорні (з Ca^{2+}), так і електроноакцепторні (з глікозидами) властивості.

Аналогічні дослідження було проведено в потрійній системі фосфатидилхолін + строфантин-g + хлорид кальцію. На відміну від змін у ПМР-спектрах для потрійної системи з дигоксином додавання кальцію в систему фосфатидилхолін + строфантин-g призводить до додаткового зміщення сигналів протонів. Скоріше за все, цьому сприяє або просторова будова комплексу фосфоліпід + строфантин-g, або кальцій, який, взаємодіючи з строфантином-g, чинить опосередкований вплив, що відображає особливості фармакодинаміки і фармакокінетики глікозидів строфантинового ряду [11].

На відміну від дигоксину, який практично не метаболізується в серцевому м'язі, строфантин-g з високою швидкістю трансформується в полярні метаболіти, що, мабуть, є однією з причин відмінностей у комплексоутворенні цих глікозидів.

Зниження константи стійкості для тринарних комплексів суттєво залежить від взаємодії досліджуваних комплексоутворюючих речовин. Зменшення константи стійкості для комплексу дигоксин + кальцій + фосфатидилхолін до 44,7 пов'язане зі змінами координаційного числа кальцію. На користь такого твердження свідчить той факт, що кальцій взаємодіє як з дигоксином, так і з фосфоліпідом. З іншого боку, реакція глікозиду з фосфоліпідом просторово ускладнює доступ кальцію до глікозиду. У такому ж напрямку змінюються константи стійкості тринарних комплексів за участю строфантину-g.

На основі отриманих експериментальних даних встановлено вплив серцевих глікозидів на функціональні характеристики біологічних мембран. Комплекс глікозид + кальцій + фосфатидилхолін визначає модифікацію мембрани і полегшує транссарколемальне надходження катіона завдяки наявності негативно заряджених груп фосфатидилхоліну.

Термодинамічні дані щодо комплексоутворення іонів кальцію і магнію з елементами клітинних мембран, скорочувальними білками і серцевими глікозидами дозволяють припустити, що пасивний транспорт іонів кальцію через клітинні мембрани завдяки комплексоутво-

ренню із серцевими глікозидами малоїмовірний. Ці комплекси нестійкі ($K < 10^3$ моль⁻¹), і за низької концентрації глікозидів у крові й цитоплазмі вихід утворених комплексів буде невеликим. Константи стійкості поверхневих комплексів іонів рідкісноземельних елементів з активними центрами клітинних мембран і скорочувальними білками досить великі. Отже, концентрація іонізованого кальцію у клітині визначатиметься переважно «концентрацією» цих центрів.

Концентрація кальцію в позаклітинній рідині приблизно 10^{-2} моль, тому завдяки комплексоутворенню з іонами кальцію серцеві глікозиди переносяться крізь мембрану. Утворені при цьому комплекси мають бути менш полярними і більш гідрофобними, ніж вільні глікозиди, оскільки в їх утворенні разом із центральним іоном беруть участь полярні групи молекул серцевих глікозидів. У цьому випадку частка кальцію, що переноситься крізь мембрану, буде незначною, а частка перенесеного глікозиду — більш помітною. Іони магнію зв'язуються переважно з гліконовою частиною молекули глікозиду, а іони кальцію — як з гліконовою, так і з агліконовою, тому комплекс з кальцієм буде «зручнішим» для транспорту крізь мембрану.

Цікаво, що в молекулах скорочувальних білків на мембранах також існують центри з різною активністю відносно іонів кальцію. Якщо в клітині є нестача іонів кальцію, то при блокуванні активних центрів центри з меншою активністю можуть відігравати роль депо іонізованого кальцію. Важливо, що при збільшенні концентрації Ca^{2+} кількість центрів з малою активністю зростає. Змінюється координаційна активність міозину і тропоніну, серцевих глікозидів, можливо, утворюються більш активні і стійкі різнолігандні комплекси. У цьому випадку для активації м'язових скорочень знадобиться менша концентрація кальцію [13].

Слід зазначити, що зв'язуючі центри можуть відігравати роль буферних систем відносно іонів кальцію. У цьому разі в активному стані центрів рівноважна концентрація іонів Ca^{2+} становитиме близько 10^{-5} моль, а в неактивно-

му — приблизно 10^{-7} ммоль, що й спостерігається в реальних системах.

Розраховані константи стійкості комплексів серцевих глікозидів з фосфатидилхоліном також підтверджують взаємодію кардіостероїдів з ліпідним компонентом біологічних мембран, що позначається на їх функціональних характеристиках.

Усе викладене вище дає змогу розглядати комплекси глікозидів з біометалами як провідний чинник, що визначає їх фармакодинаміку, а також стає основою для пояснення трофічних ефектів кортикостероїдів при серцево-судинній недостатності гемодинамічного типу і гемічній гіпоксії.

Для розширення сучасних уявлень про первинну фармакологічну реакцію серцевих глікозидів необхідно проаналізувати термодинамічні характеристики координаційних сполук кардіотонічних стероїдів та їхніх активних цукрових компонентів з іонами металів. Це дозволить встановити характер зв'язку метал—ліганд, з'ясувати співвідношення між міцністю хімічного зв'язку і природою реагуючих речовин, а також конформаційні зміни молекули біоліганду.

Останнім часом з метою вивчення ролі лужних і лужноземельних елементів у біологічних системах використовують металозамінники, які ізоморфно заміщують у біологічних об'єктах нативні катіони. Тому порівняння термодинамічних характеристик комплексоутворення біоліганду (К-строфантин- β , цукри — глюкоза, сахароза, фруктоза, нейтральні ліганди, що утворюють систему і містять D-глюкозу) у нейтральних водних розчинах з нативними катіонами (кальцію, магнію) і катіонами-замінниками (празеодим, європій) є підставою для розгляду будови комплексів і з'ясування типу зв'язку металу і ліганду.

Методом мікрокалориметрії було проведено вимірювання теплових ефектів реакцій комплексоутворення, що відбуваються в нейтральних водних розчинах між катіонами Ca^{2+} , Mg^{2+} , Pr^{3+} , Eu^{3+} .

Взаємодія іона металу з лігандом пов'язана із заміщенням (частковим або повним) координованих центральним іоном молекул води. Для

таких реакцій характерним є перебіг процесів десольватації вихідних реагуючих частинок і сольватації продуктів реакції. Як правило, десольватаційні процеси переважають над процесами сольватації, які супроводжуються виділенням у розчин молекул води. Кількість молекул води по-різному впливає на термодинамічні характеристики комплексоутворення, а отже, і на зміни вільної енергії, оскільки ентальпія і ентропія реакції пов'язані зі зміною вільної енергії.

Оскільки зміна вільної енергії взаємопов'язана зі змінами ентропії й ентальпії, стійкість координаційних сполук визначається внеском ентальпійної та ентропійної складових. Процес відбувається спонтанно з утворенням комплексу, якщо в реакції зміни вільної енергії менші за нуль.

Отже, збільшення константи стійкості комплексної сполуки (тобто зменшення ΔG) може відбуватися внаслідок того, що ентальпія (ΔH) стає більш від'ємною, а ентропія (ΔS) — більш додатною. Константа стійкості збільшується в результаті спільної сприятливої дії обох складників, процес стає більш екзотермічним ($\Delta H < 0$) і супроводжується різким зростанням ентропії ($\Delta S > 0$).

Зіставлення термодинамічних характеристик комплексоутворення катіонів і лігандів дає змогу виокремити низку особливостей. При зменшенні іонного радіуса катіона за умови постійного заряду величини констант стійкості з одним і тим самим лігандом підвищуються, тобто константа стійкості комплексів з магнієм вища, ніж з кальцієм. Величини констант стійкості зростають зі збільшенням заряду на катіоні за умови близькості іонних радіусів (комплекси з празеодимом стійкіші, ніж відповідні комплекси з кальцієм). Збільшення заряду центрального іона і зменшення його радіуса приводить до підвищення стійкості комплексів; стійкість комплексів європію з К-строфантином- β вища, ніж комплексів, утворених за участю іонів кальцію, що супроводжується збільшенням внеску ентропійної складової у зміну вільної енергії комплексоутворення.

Отже, між катіонами і лігандами переважає електростатична взаємодія, яка визначаєть-

ся величиною заряду та іонними радіусами центрального іона. Тому для ряду лантанодів La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Pm^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} константи стійкості комплексів з К-строфантинном- β зростатимуть унаслідок зменшення їх іонного радіуса (лантанідне стиснення). У ряду лантанідів найменшу стійкість має комплекс лантану зі строфантинном (іонний радіус 1,06 Å), хоча порівняно з комплексом кальцію зі строфантинном він є більш стійким.

Разом з тим, з огляду на слабкі координаційні властивості моносахаридів і дисахаридів (як лігандів відносно до іонів металів) можна припустити, що цукровий залишок серцевих глікозидів сам по собі не буде сильним координаційним центром зв'язування іона металу. Підвищення констант стійкості комплексів з кардіостероїдами доцільно пояснити конформаційною рухливістю цукрового залишку серцевого глікозиду і глікозидного зв'язку. При цьому гнучкий цукровий ланцюг молекули кардіостероїду дозволяє згинати свій лігандний контур таким чином, що він може виявитися відповідним координаційному полієдру більшості металів. Підвищення констант стійкості для цих комплексів свідчить про участь донорних кисневих атомів також і агліконової частини молекули глікозиду, що узгоджується з експериментальними даними, отриманими методом ПМР.

Наведені термодинамічні характеристики та їх порівняльний аналіз свідчать про утворення хелатних циклів як у випадку сахарози, так і для К-строфантину- β . Збільшення стійкості хелатного комплексу взаємопов'язане з від'ємними значеннями ΔH і додатними ΔS . Теплові ефекти реакцій комплексоутворення координаційних сполук металів з кардіостероїдами є екзотермічними за температури 25 °С. Однак стійкість комплексів зростає в ряду $\text{CaSt}^{2+} < \text{PrStr}^{3+} < \text{EuStr}^{3+}$, тоді як екзотермічність процесу зменшується. Зміни теплоємності в ряду комплексних сполук К-строфантину- β з металами близькі між собою і більші за нуль, що підтверджує однотипність процесів комплексоутворення кардіостероїдів з катіонами кальцію і вивченими рідкісноземельними елементами.

В області наявності рідкої фази вивчено константи стійкості комплексів К-строфантину- β з металами залежно від температури. Можна припустити, що відхилення термодинамічних характеристик для комплексів строфантину з магнієм від лінійної залежності для комплексів $\text{CaStr}^{2+} < \text{PrStr}^{3+} < \text{EuStr}^{3+}$ свідчать про відмінність процесів комплексоутворення глікозиду з магнієм порівняно з іншими вивченими катіонами.

Зі збільшенням температури зменшуються константи стійкості комплексів К-строфантину- β з кальцієм, європієм і празеодимом. Для комплексу європію зі строфантинном залежність проходить через мінімум, але слабко залежить від температури. Найбільше падіння константи стійкості зі збільшенням температури спостерігається для комплексу кальцію з К-строфантинном- β .

У діапазоні біологічних температур (18–38 °С) вихід комплексів кальцію зі строфантинном буде нижчим, ніж для комплексів кардіостероїду з європієм і празеодимом. На тлі зниженої температури збільшується концентрація комплексів строфантину з іонами кальцію, європію або празеодиму. У зв'язку з вищевикладеним можна зробити висновок, що вихід комплексу глікозидів з кальцієм пов'язаний з температурою і збільшується в разі її зниження.

Враховуючи меншу ефективність глікозидів при гіпоксичних станах серця порівняно із серцево-судинною недостатністю гемодинамічного типу можна рекомендувати призначення препаратів на тлі гіпотермії, коли поліпшується вихід комплексів глікозидів з кальцієм.

Отримані методом спектрофотометрії, ЯМР-спектроскопії, мікрокалориметрії експериментальні дані свідчать про утворення комплексів кардіостероїдів з фосфатидилхоліном, рідкісноземельними елементами, біометалами, про конформаційні зміни молекули глікозиду, а також встановлюють термодинамічні характеристики у реалізації фармакологічних властивостей серцевих глікозидів.

На кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

дослідження з комплексоутворення продовжуються при вивченні фармакодинаміки поєднань препаратів. Так, під час аналізу мембранопротекторної активності антигіпертензивних препаратів (біспрололу та амлодипіну) з метаболітотропним препаратом елгацином не встановлено їх фізико-хімічну взаємодію. У дослідженнях міжмолекулярної донорно-акцепторної взаємодії препаратів методом УФ-спектрофотометрії не зафіксовано зміщення піків оптичного поглинання у парах амлодипін—біспролол, амлодипін—елгацин та біспролол—елгацин. За результатами аналізу спектрів поглинання, в досліджуваних розчинах відбувається підсумовування значень оптичного поглинання в діапазоні довжин хвиль від 200 до 400 нм з відхиленням у межах похибки методу. Отримані дані свідчать про відсутність хімічної взаємодії між досліджуваними препаратами *in vitro* [14].

Останнім часом дослідження в галузі фізико-хімічної фармакології активно розвиваються у світі. З'явилося багато нових робіт зарубіжних дослідників [15–23].

Певним продовженням досліджень з фізико-хімічної фармакології можна вважати квантово-хімічний напрям. Завдяки цим роботам було показано, що в механізмі взаємодії адеметіоніну з ферментами має значення зарядовий розподіл на атомах. Найбільший негатив-

ний заряд спостерігається на атомах азоту (від $-0,54$ до $-0,64$ од. заряду) та кисню (від $-0,48$ до $-0,63$ од. заряду); позитивний заряд на атомі сірки становить $0,56$ од. заряду. В молекулах ейкозапентаєнової та докозагексаєнової омега-3-поліненасичених жирних кислот найнижча вакантна молекулярна орбіталь (НВМО) локалізується на ділянці вуглецевого ланцюга з ненасиченими зв'язками, найвища зайнята молекулярна орбіталь (ВЗМО) — на карбоксильній групі, а в молекулі силібіну — на кільці С. Результати квантово-фармакологічних досліджень свідчать, що атом водню гідроксогрупи O(6)—H(42) силібіну має важливе значення для реалізації антиоксидантних властивостей цього медикаменту [11, 24, 25]. На основі проведених квантово-хімічних розрахунків молекул ДМЕБК (диметилового ефіру бурштинової кислоти) та ПДМЕБК (протонованої форми ДМЕБК) встановлено, що похідні бурштинової кислоти мають широкий спектр фармакологічної дії. Аналіз розташування молекулярних орбіталей в ДМЕБК та ПДМЕБК показав, що вони мають різні електрондонорні та електроноакцепторні центри, які впливають на характер їх взаємодії з біолігандами [26].

Отже, ідеї професора Льва Івановича Бударіна виявилися пророчими і сьогодні успішно втілюються в сучасних роботах дослідників у галузі хімії та медицини.

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

- Golovenko N.Ya. *Physical and Chemical Pharmacology*. (Odessa: Astroprint, 2004). [Головенко Н.Я. *Фізико-хімічна фармакологія*. Одеса: Астропринт, 2004].
- Chekman I.S., Pogotova G.A., Nebesna T.Yu., Gorchakova N.A. Quantum-pharmacological study of antioxidant properties of silymarin. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2014. **31**(2): 24. [Чекман І.С., Поготова Г.А., Небесна Т.Ю., Горчакова Н.О. Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей силімарину. *Укр. біофармац. журн.* 2014. Т. 31, № 2. С. 24–28].
- Chekman I.S. *Quantum Pharmacology*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2012). [Чекман І.С. *Квантова фармакологія*. К.: Наук. думка, 2012].
- Heshmati M., Arbabi Bidgoli S., Khoei S., Rezayat S.M., Parivar K. Mutagenic effects of nanosilver consumer products: a new approach to physicochemical properties. *Iran J. Pharm. Res.* 2015. **14**(4): 1171.
- Sun S., Zhang X., Chen W., Zhang L., Zhu H. Production of natural edible melanin by *Auricularia auricula* and its physicochemical properties. *Food Chem.* 2016. **196**: 486.
- Chekman I.S., Budarin L.I. In: *Proc. III Pharmacologists Congress*. (Vinnitsa, 1977). P. 197. [Чекман І.С., Бударин Л.І. Фізико-хімічні аспекти действия сердечных гликозидов. В кн.: *Тез. докл. III съезда фармаколов УССР*. Вінниця, 1977. С. 197–198].

7. Gorchakova N.A., Budarin L.I., Suchkova R.V., Chekman I.S. *Pharmaceutical Journal*. 1978. (4): 53.
[Горчакова Н.О., Бударін Л.І., Сучкова Р.В., Чекман І.С. Вивчення процесів комплексоутворення К-строфантину- β з іонами кальцію і впливу цих процесів на кардіотонічний ефект серцевих глікозидів. *Фармац. журн.* 1978. № 4. С. 53–56].
8. Chekman I.S., Budarin L.I., Gorchakova N.A. In: *Biological Aspects of Coordination Chemistry*. (Kyiv: Naukova Dumka, 1979). P. 181.
[Чекман І.С., Бударін Л.І., Горчакова Н.А. Катехоламидные и гликозидные комплексы металлов и их роль в механизме действия сердечных препаратов. В кн.: *Биологические аспекты координационной химии*. К.: Наук. думка, 1979. С. 181–198].
9. Chekman I.S., Budarin L.I., Gorchakova N.A. *Pharmacology and Toxicology*. 1978. **41**(5): 564.
[Чекман І.С., Бударін Л.І., Горчакова Н.А. Комплексообразование К-строфантина- β с ионами кальция, магния и диспрозия. *Фармакология и токсикология*. 1978. Т. 41, № 5. С. 564–568].
10. Chekman I.S., Gorchakova N.A., Budarin L.I. *Dopov. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 1992. (4): 133.
[Чекман І.С., Горчакова Н.О., Бударін Л.І. Взаємодія серцевих глікозидів з біометалами та біолігандами. *Доповіди НАН України*. 1992. № 4. С. 133–134].
11. Chekman I.S., Gorchakova N.A., Frantsuzova S.V. Experimental and clinical study of cardiac glycosides. *Medicine Today and Tomorrow*. 2004. (4): 33.
[Чекман І.С., Горчакова Н.О., Французова С.В. Експериментальне та клінічне вивчення серцевих глікозидів. *Медицина сьогодні і завтра*. 2004. № 4. С. 33–37].
12. Makarevich I.F., Kovganko N.V., Chekman I.S. *Cardiotonic Steroids*. (Kharkov: Original, 2009).
[Макаревич І.Ф., Ковганко Н.В., Чекман І.С. *Кардиотонические стероиды*. Харьков: Оригинал, 2009].
13. Budarin L.I., Sakharchuk I.I., Chekman I.S. *Physical Chemistry and Clinical Pharmacology of Cardiac Glycosides*. (Kyiv: Naukova Dumka, 1985).
[Бударін Л.І., Сахарчук І.І., Чекман І.С. *Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов*. К.: Наук. думка, 1985].
14. Puzyrenko A., Gorchakova N., Antonenko L., Chekman I. Study of membrane protective antihypertensive drug activity in rats with spontaneous hypertension and features of their interaction with metabotropic preparations. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2011. (2): 30.
[Пузыренко А.М., Горчакова Н.О., Антоненко Л.І., Чекман І.С. Вивчення мембранопротекторної активності антигіпертензивних препаратів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та особливостей їхньої взаємодії з метаболітотропними засобами. *Укр. наук.-медич. молодіжн. журн.* 2011. № 2. С. 30–33].
15. Fule R., Paithankar V., Amin P. Hot melt extrusion based solid solution approach: exploring polymer comparison, physicochemical characterization and in-vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 2015. **15**: 1378.
16. Heidarian Sh., Derakhshandeh K., Adibi H., Hosseinzadeh L. Active targeted nanoparticles: Preparation, physicochemical characterization and in vitro cytotoxicity effect. *Res. Pharm. Sci.* 2015. **10**(3): 241.
17. Jafari S., Maleki-Dizaji N., Barar J., Barzegar-Jalali M., Rameshrad M., Adibkia K. Physicochemical characterization and in vivo evaluation of triamcinolone acetonide-loaded hydroxyapatite nanocomposites for treatment of rheumatoid arthritis. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2016. **140**: 223.
18. Jahangiri A., Barzegar-Jalali M., Garjani A., Javadzadeh Y., Hamishehkar H., Asadpour-Zeynali K., Adibkia K. Evaluation of physicochemical properties and in vivo efficiency of atorvastatin calcium/ezetimibe solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. **82**: 21.
19. Krishnamoorthy V., Suchandrasen, Prasad V.P. Olanzapine-PEG 6000 binary systems: in vitro dissolution behavior, physicochemical characterization and mathematical modeling. *Acta Pol. Pharm.* 2015. **72**(5): 999.
20. Li H.F., Guo S.B., Man S.L., Fan Y.Y., Wang T.T., Li X., Gao W.Y. Graded ethanol precipitation method on physicochemical properties and antioxidant activities of polysaccharides extracted from *Astragalus Radix*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2015. **40**(11): 2112.
21. Mendes C., Buttchevitz A., Kruger J.H., Kratz J.M., Simões C.M., de Oliveira Benedet P., Oliveira P.R., Silva M.A. Inclusion complexes of hydrochlorothiazide and β -cyclodextrin: Physicochemical characteristics, in vitro and in vivo studies. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. **83**: 71.
22. Rottboll L.A., Friis C. Penetration of antimicrobials to pulmonary epithelial lining fluid and muscle and impact of drug physicochemical properties determined by microdialysis. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2015. **78**: 58.
23. Wang, C., Dong L. Physicochemical Properties, Biomolecular Corona, Bioactivity, and Pharmacology-Based Issues of Biopolymers: A Brief Overview: Letter in Response to an Opinion Article Published in Trends in Biotechnology: Exploring 'New' Bioactivities of Polymers at the Nano-Bio Interface. *Trends Biotechnol.* 2015. **33**: 10.

24. Pogotova G.A., Nebesna T.Yu., Gorchakova N.A., Chekman I.S. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2011. (1): 44. [Поготова Г.А., Небесна Т.Ю., Горчакова Н.О., Чекман І.С. Дослідження просторової та електронної структури ейкозапентаєнової та докозагексаєнової (омега-3) кислот. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 1. С. 44–51].
25. Pogotova G.A., Nebesna T.Yu., Kazakova O.A., Chekman I.S. Prognosis of pharmacological activity and quantum-chemical properties of adenosylmethionine. *Visnyk of the Problems of Biology and Medicine*. 2012. 3(1): 90. [Поготова Г.А., Небесна Т.Ю., Казакова О.О., Чекман І.С. Прогноз фармакологічної активності та квантово-хімічні властивості адеметіоніну. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Т. 3, № 1. С. 90–94].
26. Nebesna T.Yu., Gunina L.M., Chekman I.S., Oliynyk S.A., Maksimchuk E.A. Study of quantum-pharmacological properties and prognosis of pharmacological activity spectrum for succinic acid. *Visnyk of the Problems of Biology and Medicine*. 2009. 1: 101. [Небесна Т.Ю., Гуніна Л.М., Чекман І.С., Олійник С.А., Максимчук О.О. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей та прогнозування спектру фармакологічної активності янтарної кислоти. *Вісник проблем біології і медицини*. 2009. Т. 1. С. 101–107].

Стаття надійшла 18.01.2016.

И.С. Чекман, Н.А. Горчакова

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца (Киев)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В механизме инотропного действия сердечных гликозидов играет роль комплексообразование с ионами кальция. В комплексообразовании с ионами металлов участвуют гликон и агликон. Молекула гликона подвергается конформационным изменениям — стабилизации молекулы гликозида в цис-положении. Свойство сердечных гликозидов создавать бинарные и тройные комплексы с кальцием и фосфатидилхолином обуславливает возможность взаимодействия кардиостероидов с липидным компонентом биологических мембран. Методом калориметрии установлено, что число молекул воды по-разному влияет на термодинамические характеристики комплексообразования с катионами биометаллов, что связано с реализацией кардиостероидами терапевтических и токсических эффектов.

Ключевые слова: сердечные гликозиды, биометаллы, фосфатидилхолин, комплексообразование, термодинамические характеристики.

I.S. Chekman, N.A. Gorchakova

Bogomolets National Medical University (Kyiv), gorchakovan@ukr.net

PHARMACOLOGICAL AND PHYSICOCHEMICAL ASPECTS IN THE DRUGS MECHANISMS OF ACTION

In the inotropic cardiac glycosides mechanism of action complexation with calcium ions plays certain role. Glycon and aglycon are conformed in complexation with metal ions. Glycoside molecule is conformed to stabilize in the cis-position. The ability of cardiac glycosides to form binary and ternary complexes with calcium and phosphatidylcholine reflects their possibility of interaction with lipid components of biological membranes. Calorimetry method detected that the quantity of water molecules influences the thermodynamical characteristics of complexation with biometals cations differently due to the realisations of therapeutic and toxic effects by cardiosteroids.

Keywords: cardiac glycosides, biometals, phosphatidylcholine, complexation, thermodynamic characteristics.