

УДК 615.033.07

Н. Л. Карпинчик¹,
В. В. Годован², д-р мед. наук, проф.

ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ ВИВЕДЕННЯ ПОХІДНОГО ТІОБАРБИТУРОВОЇ КИСЛОТИ З ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна,

²Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.033.07

Н. Л. Карпинчик¹, В. В. Годован²

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ВЫВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ОРГАНИЗМА КРЫС

¹Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина,

²Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведено изучение кинетики выведения ¹⁴C-тиобарбитурата из организма крыс. Результаты исследования показали, что соединение и его метаболиты практически полностью выводятся из организма экспериментальных животных (90 % за 5 суток). Характерным для экскреции исследуемого вещества является преимущество ренальной экскреции и моноэкспоненциальность процессов выведения.

Ключевые слова: процессы экскреции, производные тиобарбитурата, параметры, крысы.

UDC 615.033.07

N. L. Karpinchik¹, V. V. Godovan²

STUDY OF THE THIOBARBITURIC ACID DERIVATIVE EXCRETION FROM A RAT'S ORGANISM

¹The Odesa National University named after I. I. Mechnikov, Odesa, Ukraine,

²The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine

The excretion kinetics of ¹⁴C-thiobarbiturates from a rat's organism is studied. The research showed that the compound and its metabolites are almost completely removed from the body of experimental animals (90% within 5 days). The characteristic signs of the compound excretion are the preponderance of renal excretion and monoexponentiality of the excretion processes.

Key words: the excretion processes, derivativs of thiobarbiturates, parameters, rats.

Вступ

Часовий профіль фармакологічної дії біологічно активних речовин (БАР), параметри їх нагромадження, відносна ефективність процесів їх біотрансформації визначаються кінетикою виведення з організму вихідної сполуки та її метаболітів [1].

Вивчення кінетики виведення з сечею та калом експериментальних тварин (як основних шляхів виділення) загальної радіоактивності після однократно введеної дози міченої сполуки може дати цінну інформацію — прогноз нагромадження сполуки та визначення відносної ефективності процесів елімінації, встановлення структури кінетичної схеми виведення сполуки [2].

Метою роботи було дослідження процесів екскреції ¹⁴C-2-(β-діетиламіно)-етилмеркапто-5-ізопропіл-3,4-дигідропіримідино-4-он-6-ол гідрохлориду (¹⁴C-I) з організму щурів після його однократно внутрішньочеревинного введення.

Матеріали та методи дослідження

Кінетику виведення сполуки I з організму щурів вивчали на підставі визначення загальної ра-

діоактивності у сечі та калі тварин протягом 120 год (5 діб) після однократно внутрішньочеревинного введення ¹⁴C-I дозою 100 мг/кг. Взяття зразків екскретів здійснювали щодоби, протягом 5 діб досліду. Для визначення загальної радіоактивності з усього об'єму сечі брали 0,3 мл, наважку калу (порошок) 10 мг розчиняли в 1 мл мурашиної кислоти і також брали 0,3 мл для визначення сполуки. Проби заливали толуольним сцинтилятором. Визначення загальної радіоактивності у біопробах проводили за допомогою сцинтиляційного фотометра "TRI-CARB" фірми "Canberra-Packard" (США).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням комп'ютерної програми Excel 2007.

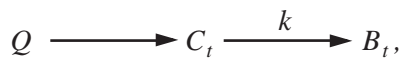
Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали (рис. 1), що протягом 5 діб досліду з організму щурів виділилося (85,5±9,82) % від уведеної дози ¹⁴C-I. Подані результати (рис. 1) показали, що характерною рисою процесу є більш висока швид-

кість елімінації радіоактивного матеріалу з сечею тварин. Відносна ефективність процесу виведення з сечею становить $0,91 \pm 0,12$. Швидкість процесу виведення загальної радіоактивності з організму щурів в інтервалі дослідження знижується експоненційно (див. рис. 1).

Як видно з наведених даних, основний шлях виділення ^{14}C -I і її метаболітів з організму щурів — це виділення з сечею (див. рис. 1).

Можливо, саме створення основного метаболіту — пропілтіобарбітурової кислоти і обумовлює превалювання ренальних процесів виділення. Елімінація ліпофільних метаболітів із калом за досліджений період становить усього лише близько 7,6 % радіоактивних продуктів. Це дозволяє знехтувати даним процесом і для опису кінетики процесів елімінації запропонувати одночастинну схему виведення з організму сполуки і її метаболітів:



де Q — доза ^{14}C -I, що вводиться; C_t — її вміст у єдиному відсіку, що є внутрішнім середовищем організму; B_t — кількість виведеного ^{14}C матеріалу до моменту часу t ; k — постійна швидкості виведення. Виключивши з опису процес виведення сполуки та її метаболітів із калом щурів, припускаємо, що

$$C_0 = Q/V,$$

де V — обсяг кінетичної схеми розподілу.

Швидкість виведення (v) з організму становить до моменту t :

$$v_t = Qe^{-kt}$$

Регресійний аналіз дослідних даних швидкостей екскреції ^{14}C -I з організму щурів із сечею виявив (таблиця), що процес, який спостерігається, здійснюється з періодом напіввиведення, що дорівнює 15,6 год, константою швидкості, що становить $(0,046 \pm 0,002)$ год $^{-1}$; з організму щурів даним шляхом виводиться $(64,0 \pm 3,4)$ % уведеної дози сполуки.

Аналогічний аналіз сумарної екскреції (сеча + кал) ^{14}C -продуктів з організму щурів (таблиця) не виявив вірогідних відмінностей від параметрів кінетики виведення з сечею, що припускає доцільність запропонованої кінетичної схеми виведення.

На підставі отриманих даних можна здійснити прогнозування показників нагромадження досліджуваної сполуки та її метаболітів у організмі щурів в умовах тривалого введення.

Прогноз ґрунтується на принципі сумачії доз, що припускає відсутність взаємного впливу доз, які послідовно вводяться, БАР [2].

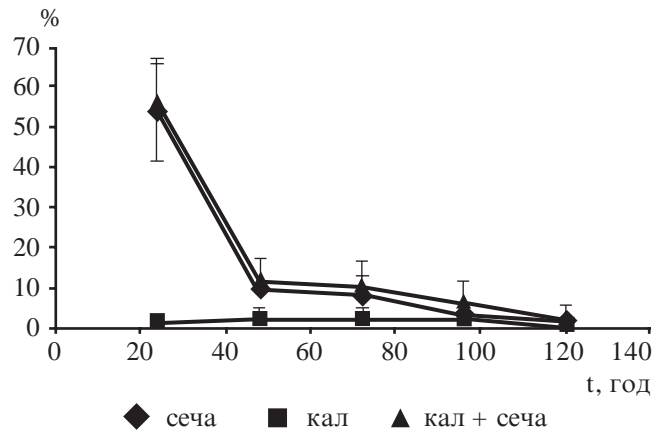


Рис. 1. Кінетика виведення загального радіоактивного матеріалу з організму щурів при внутрішньочеревинному введенні ^{14}C -I дозою 100 мг/кг

Таблиця

Параметри кінетики виведення ^{14}C -I та її метаболітів із сечею й калом з організму щурів при введенні їм сполуки дозою 100 мг/кг

Параметри	Сеча	Сеча + кал
k_e , год $^{-1}$	$0,046 \pm 0,002$	$0,042 \pm 0,002$
$B_{0,\infty}$, %	$63,90 \pm 3,44$	$71,00 \pm 6,21$
$T_{0,5}$, год	$15,60 \pm 2,45$	$16,60 \pm 4,32$

Примітка. k_e — константа елімінації загальної радіоактивності, $B_{0,\infty}$ — кількість виведеного продукту у відсотках від уведеної дози при нескінченній експозиції, $T_{0,5}$ — період напіввиведення загальної радіоактивності.

Щоденне введення доз ^{14}C -I припускає нагромадження сполуки та метаболітів, що коливаються в інтервалах введення.

Вміст максимальний безпосередньо після введення БАР ($t=0$) і мінімальний безпосередньо перед її введенням ($t=24$):

$$C_t = \frac{VQe^{-kt}}{1 - e^{-24k}} \quad (1)$$

З отриманих дослідних даних ми можемо визначити розрахункові границі коливання рівнів загальної радіоактивності в умовах тривалого введення препарату:

$$C_0 = \frac{VQ}{1 - e^{-24k}}, \quad (2)$$

$$C_{24} = \frac{VQe^{-24k}}{1 - e^{-24k}} \quad (3)$$

Вони становлять $1,7-0,7$ величини дози ^{14}C -I, що вводиться.

Особливістю позакамерного моделювання фармакокінетики лікарського засобу є те, що яки-

ми б не були закони переміщення речовини між компартментом, у якому здійснюється вимірювання вмісту БАР, та невизначеною кількістю взаємозалежних із ним камер, середній час утримання (MRT) молекул лікарської сполуки тест-об'єктом — величина постійна й характеристична [3; 4]. Це визначає значущість даного параметра для оцінки процесів масопереміщення БАР в організмі та її елімінації.

Величини MRT екскреції вихідної сполуки та продуктів її біотрансформації з організму різними шляхами і на їхній основі визначення MRT усєї системи, а також відносні ефективності цих процесів дозволяють охарактеризувати й обчислити «інтегральну величину» MRT сполуки, що характеризує перебування БАР в усіх підсистемах біосистеми [4].

Розробка методів і алгоритм визначення величини MRT усєї системи на підставі експериментальних даних за кінетикою екскреції сполуки були здійснені раніше й подані в роботах [5].

Оцінка параметрів кінетики екскреції сполуки I відповідно до даного алгоритму дозволяє (рис. 2 і 3) визначити шукані параметри.

Параметр $B_{0-\infty}$ був розрахований за допомогою графіка в координатах B_{0-t} / t і $(\int_0^t B_{0-t} \cdot dt) / t$, де B_{0-t} — кількість виведеного продукту від введеної дози в часовий проміжок від 0 до t (див. рис. 2), а також як тангенс кута нахилу, за допомогою графіка в координатах $[(B_{0-\infty} - B_{0-t}) / k_e - \int_0^t B_{0-t} \cdot dt]$, [t] (див. рис. 3); MRT визначається як частка від ділення вільного члена лінійного рівняння на тангенс кута нахилу прямої в координатах $[(B_{0-\infty} - B_{0-t}) / k_e - \int_0^t B_{0-t} \cdot dt]$, [t] (див. рис. 3).

Як видно з наведених даних, процеси виділення загальної радіоактивності шляхом фекальної та ренальної екскреції непаралельні (вплив незначного за величиною процесу виділення через гепатопортальну систему) та визначаються параметрами останньої — переважним шляхом виділення. Середній час утримання сполуки та її метаболітів (MRT) для ренальної та сумарної екскреції практично ідентичний і дорівнює відповідно 20,84 і 20,15 год. Величини MRT невеликі та лише незначно перевищують період напіввиведення, що дозволяє дійти висновку про досить високу швидкість виділення сполуки I та її метаболітів.

Визначення даним методом кількості виділеного продукту при нескінченній експозиції ($B_{0-\infty}$) показало, що дана величина для ренальної ек-

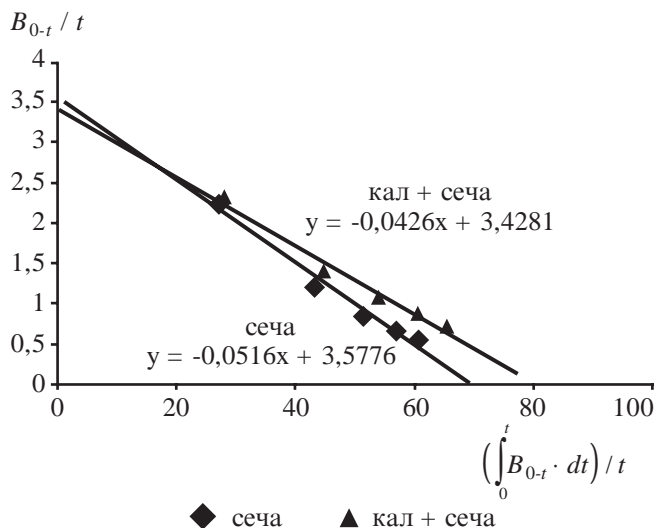


Рис. 2. Залежність між величинами

$$B_{0-t} / t \text{ і } \left(\int_0^t B_{0-t} \cdot dt \right) / t$$

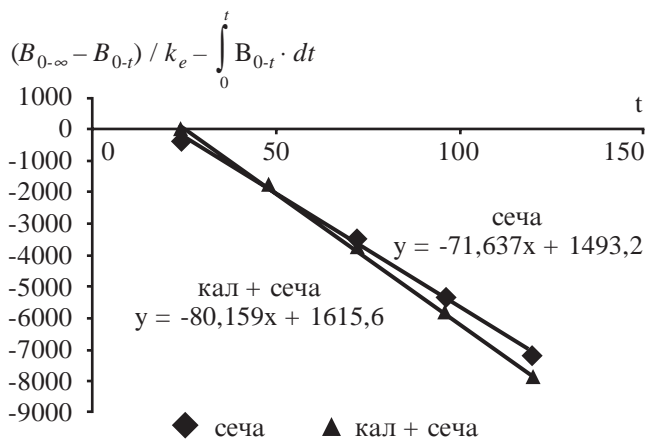


Рис. 3. Залежність між величинами

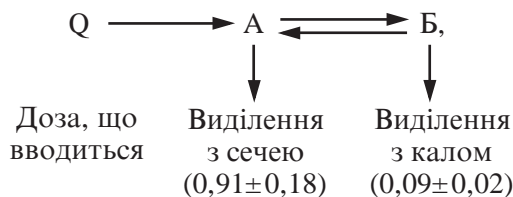
$$(B_{0-\infty} - B_{0-t}) / k_e - \int_0^t B_{0-t} \cdot dt \text{ і } t$$

процесу екскреції сполуки ^{14}C -I з організму щурів

креції становить $(69,33 \pm 4,57) \%$, із сечею та калом сумарно виділяється $(80,47 \pm 8,95) \%$ від уведеної дози.

Зіставлення кінетичних схем розподілу та виведення сполуки I із організму щурів виявило близькі за величиною значення постійних швидкостей повільної фази зниження вмісту препарату і метаболітів у органах і тканинах і постійної швидкості елімінації загальної радіоактивності з сечею [6]. Якщо припустити, що спостережуваний процес виділення загальної радіоактивності з сечею відповідає повільній фазі (швидка фаза виведення відзначена в інтервалі 2–4 год після введення, що менше інтервалу взяття проб), а також врахо-

вуючи, що шлунково-кишковий тракт у кінетичній схемі розподілу відповідає периферичному відсіку, кінетична схема розподілу-виведення ^{14}C -I адекватна дослідним даним за умови:



де А — внутрішнє середовище організму, Б — шлунково-кишковий тракт.

Висновки

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що для процесів виділення ^{14}C -I та її метаболітів з організму щурів характерна висока швидкість їх елімінації (період напіввиведення та середній час утримання в організмі менше доби), висока ефективність виділення про-

дуктів шляхом ренальної екскреції (90 %) і незначне нагромадження сполуки в умовах тривалого введення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Shargel L.* Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics / L. Shargel, A. B. C. Yu. — Norwalk, Connecticut : Appleton & Lange, 1993. — P. 111-167.
2. *Головенко Н. Я.* Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — О. : Астропринт, 2004. — 720 с.
3. *Bekersky I.* Renal excretion / I. Bekersky // J. Clin. Pharmacol. — 1987. — N 27 (7). — P. 447-449.
4. *Gibaldi M.* Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics / M. Gibaldi. — Fourth Edition. — Philadelphia : Lea & Febiger, 1991. — 379 p.
5. *Годован В. В.* Вивчення процесів виведення похідних дифосфонатогерманатів з організму тварин за допомогою нових методів позакамерного аналізу / В. В. Годован // Клін. фармація. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 11-16.
6. *Карпичик Н. Л.* Метаболізм і біокінетика адаптогену ізобарбаміду в організмі експериментальних тварин : міжнар наук.-практ. конф. молодих вчених, Одеса, 2005 : тез. доп. — О., 2005. — С. 27.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії