

тивності Б. М. Боднар, О. Л. Кухарчук, В. М. Магальяс, Я. І. Пенішкевич, О. В. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. І. Сливка, В. П. Шаповалов (Україна). — № 98042121. Заявл. 28.04.1998. Опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7–11. — 2 с.

5. Команденко М. С., Шостка Г. Д. Основные механизмы развития тубуло-интерстициальных повреждений при болезнях почек // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 10-16.

6. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Навчально-методичний

посібник / В. М. Магальяс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий та ін. — Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. — 42 с.

7. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.

8. Роговий Ю. Є., Бойко О. В., Філіпова Л. О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону // Фізіол. журнал. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 94-100.

9. *Intranephron* distribution and properties of xanthine oxidase, superoxide dismutase and guanase activities

in control and nephrotic rats / H. Endou, H. Yamada, T. Takahashi et al. // *Mol/ Nephrol.: Biochem. Aspects Kidney Funct.: Proc. 8 th Int. Symp. Dubrovnic, Oct. 5–8, 1986.* — Berlin; N. Y., 1987. — P. 347-352.

10. *Protein* measurment with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. I. Rosebrough, A. L. Parr, R. I. Randwall // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193, N 1. — P. 265-275.

11. *Weber Karl T.* Hormones and Fibrosis: A case for lost reciprocal regulation // *News in physiological sciences.* — 1994. — Vol. 9, N 6. — P. 123-128.

УДК 616.61:577:612.46

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, В. М. Магальяс, М. В. Халатурник

РОЛЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЗАХИСТІ ВІД ДИСФУНКЦІЇ S₃-СЕГМЕНТІВ НЕФРОНУ ТА ЗНАЧЕННЯ ТКАНИННОЇ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ЗМІНАХ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО СИНДРОМУ

В дослідях на 32 білих щурах-самцях на моделі сулемової нефропатії в пізній період поліурічної стадії (30-й день) встановлений позитивний кореляційний зв'язок між активністю супероксиддисмутази в мозковій речовині нірок та проксимальною реабсорбцією іонів натрію, що можна розглядати як захисний вплив даного ферменту на S₃-сегменти.

Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між фібринолітичною активністю в нирковому сосочку та діурезом, клубочковою фільтрацією дозволяють дійти висновку про те, що фібринолітична активність ниркового сосочка істотно впливає на рівень клубочкової фільтрації та діурезу в момент формування тубуло-інтерстиціального синдрому.

Ключові слова: нирки, функція, S₃-сегменти, тубуло-інтерстиціальний синдром, супероксиддисмутаза, фібринолітична активність.

UDC 616.61: 577:612.46

V. P. Pishak, Yu. Ye. Rohovy, O. V. Zlotar, V. M. Magalyas, M. V. Khalaturnyk

THE ROLE OF SUPEROXID DISMUTASE IN PROTECTION FROM DISFUNCTION OF S₃-SEGMENTS OF THE NEPHRON AND FIBRINOLITIC ACTIVITY IN RENAL FUNCTIONS DURING THE DEVELOPMENT OF TUBULO-INTERSTITIAL SYNDROME

In experiments on white male rats on the sublimate nephropathy model in the late period of polyuretic stage (30 days) there was established the positive correlative connection between superoxide dismutase activity in renal medullar substance and proximal reabsorbtion of sodium that is explained by protective action this enzyme on S₃-segments of the nephron.

The revealed positive correlative connections between fibrinolytic activity in renal papilla and diures, glomerular filtration, give us an opportunity to make a conclusion that phybrinolytic activity of renal papilla exerts the essential influence over the level of the glomerular filtration and diuresis at the moment of tubulo-interstitial forming syndrome.

Key words: kidneys, function, S₃-segments, tubulo-interstitial syndrome, superoxide dismutase, phybrinolytic activity.

УДК 615.033.07

М. Я. Головенко, акад. АМН України, д-р біол. наук,
І. Ю. Борисяк

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ВИВЕДЕННЯ АМІКСИНУ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Пошук та вивчення нових фармакологічних засобів — одна з важливих проблем сучасної медицини [1]. Сьогодні спостерігається зростання поширеності гострих, хронічних, інфекційних, особливо вірусних, хвороб на фоні зниження

імунологічної реактивності населення. Саме тому підвищення інтересу вчених до лікарських засобів, що здійснюють стимульований вплив на імунітет, цілком виправдане. Першим вітчизняним пероральним індуктором інтерферону, доз-

воленим для клінічного застосування, є аміксин — низькомолекулярна синтетична сполука класу флуоренонів [2; 3]. Препарат ефективно застосовують у лікуванні гострих і хронічних гепатитів В і С, розсіяного склерозу, профілак-

тиці і лікуванні грипу та інших ГРВІ, хламідіози, герпесвірусних інфекціях, онкологічних захворюваннях [4; 5].

З лікарської точки зору оптимальний режим лікування повинен забезпечити максимальний лікарський ефект при мінімальному ризику та побічній дії. Завдання оптимізації лікування у термінах фармакокінетики можна визначити після вивчення процесів розподілу та елімінації препарату і його метаболітів з організму.

Вивчення фармакокінетики при багаторазовому введенні лікарського засобу направлене, головним чином, на виявлення особливостей фармакокінетики (сповільнення чи прискорення процесів розподілу та елімінації), які не проявляються при одноразовому введенні препарату [1].

Мета цієї роботи — дослідження процесів елімінації $[^3\text{H}]$ -аміксину та його метаболітів з організму мишей при багаторазовому пероральному введенні препарату.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження процесів елімінації препарату з організму експериментальних тварин було використано синтезований у спільному підприємстві «ІнтерХім» $[^3\text{H}]$ -аміксин (2,7-біс-[2-N,N-діетиламіно-[1- ^3H]-етокси]-флуорен-9-он дигідрохлорид). Визначення питомої активності та радіохроматографічної чистоти синтезованого зразка $[^3\text{H}]$ -аміксину виявило високий ступінь чистоти препарату (99,6 %), а його питома активність становила 2,3 Ci/mol [6].

Дослідження проводили на нелінійних мишах-самцях масою 22–30 г. Досліджуваних тварин розділили на дві групи: 1) тварини, яким багаторазово (впродовж 5 діб) вводили $[^3\text{H}]$ -аміксин; 2) тварини, яким вводили нерадіоактивний препарат впродовж 4 діб, потім на 5-ту добу — одноразово $[^3\text{H}]$ -

аміксин. Препарат $[^3\text{H}]$ -аміксин та його нерадіоактивний аналог вводили перорально дозою 50 мг/кг.

Для одержання продуктів екскреції експериментальних тварин помістили в метаболічні клітки "Simax", з вільним доступом до води та їжі. Відбір сечі та калу проводився один раз на добу, впродовж 10 діб після введення радіоактивного препарату.

Для визначення загальної радіоактивності з усього об'єму сечі відбиралося 0,3 мл. Наважка калу (10 мг) розчинялася в 1 мл мурашиної кислоти і також відбиралося 0,3 мл. Проби заливалися толуольним сцинтилятором. Визначення загального радіоактивного матеріалу з біосубстратів виконували за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника TRI-CARB (Canberra-Packard, USA).

Результати дослідження та їх обговорення

Раніше були вивчені процеси виведення $[^3\text{H}]$ -аміксину з організму мишей при одноразовому пероральному введенні, розраховані кінетичні параметри екскреції препарату. Відмічено, що процес виведення препарату з організму моноекспоненціальний, процеси екскреції з сечею та калом непаралельні. Основний шлях

елімінації — екскреція з сечею 39,2 %, а з калом виводиться близько 15 % введеної дози [7].

Вивчення процесів виведення $[^3\text{H}]$ -аміксину з організму мишей при двох способах багаторазового перорального введення показало, що протягом дослідження препарат та його метаболіти виводяться досить повільно.

Дані дослідження кінетики виведення аміксину засвідчили, що процес екскреції загальної радіоактивності з сечею значно перевищує виділення загальної радіоактивності з калом при багаторазовому введенні $[^3\text{H}]$ -препарату. Особливістю кінетики виведення препарату з організму мишей при багаторазовому введенні є зменшення загальної кількості виведеного препарату впродовж дослідження.

При багаторазовому введенні (впродовж 5 діб) з 1-ї до 4-ї доби відмічено підвищення концентрації препарату та його метаболітів в екскретах експериментальних тварин, що зумовлено щодобовим введенням радіоактивного аміксину (табл. 1).

Порівняння даних при одноразовому та багаторазовому введенні $[^3\text{H}]$ -аміксину за 24 год показало, що отримані результати практично ідентичні. Так, за першу добу при введенні 50 мг/кг аміксину з сечею виво-

Таблиця 1

Параметри накопичення введеної дози при багаторазовому пероральному введенні $[^3\text{H}]$ -аміксину, %

Час, год	Доза, мг/кг	Сеча	Кал	Сумарно (сеча + кал)
24	50*	6,5	3,42	9,92
48	50*+50*	10,4	7,13	17,53
72	50*+50*+50*	15,6	8,79	24,39
96	50*+50*+50*+50*	22,3	10,72	33,02
120	50*+50*+50*+50*+50*	27,3	12,34	39,64
144		31,8	13,25	45,05
168		34,6	14,15	48,75
192		36,5	15,14	51,64
216		38,5	15,87	54,37
240		39,7	16,16	55,86

Примітка: 50* — доза радіоактивного аміксину.

диться близько 6,5 % препарату та його метаболітів, а з калом — до 3 % препарату. За другу добу із введеною дозою 50+50 мг/кг при дворазовому введенні до 5 % введеної дози виводиться з сечею, а з калом приблизно удвічі менше. За третю добу виводиться з сечею 5,2 % і з калом — 1,6 % ^3H -аміксину та його метаболітів, враховуючи, що введена доза становить 50+50+50 мг/кг. На четверту добу при багаторазовому введенні радіоактивного препарату доза дорівнює відповідно 50+50+50+50+50 мг/кг. Так, з сечею було виділено 6,7 % введеної дози, а з калом — 1,9 %, що сумарно становить близько 8,6 %. При останньому введенні ^3H -аміксину експериментальним тваринам на п'яту добу доза становила 50+50+50+50+50+50 мг/кг. На 120-й годині дослідження, чи на першу

добу після останнього введення з сечею, виводиться 5 % введеної дози, а з калом майже у 2,5 рази менше, ніж із сечею. Також на цей час сумарно виводиться з сечею 27 % та з калом 12 % введеної дози від початку експерименту. Починаючи із 120-ї години дослідження, концентрація ^3H -аміксину та його метаболітів у сечі та калі знижується. Так, на 144-ту годину від початку експерименту сумарно з сечею виводиться 31,8 % введеної дози, що практично більш ніж удвічі перевищує виведення з калом. У проміжку від 144-ї до 240-ї години дослідження з сечею виводиться приблизно 3–1,5 % введеної дози, тимчасом як із калом цей процес майже стаціонарний — виділяється до 1 % препарату.

Отже, протягом 10 діб дослідження виявилось, що концентрація препарату в сечі

вище концентрації ^3H -аміксину та його метаболітів у калі приблизно удвічі. Вивчення процесів виведення загального радіоактивного матеріалу з організму мишей при багаторазовому пероральному введенні показало, що основний шлях елімінації — екскреція з сечею (39,7 %), а з калом виводиться приблизно 16 % введеної дози. Процес елімінації у мишей з сечею визначає параметри виведення сумарного радіоактивного матеріалу.

Одноразове введення ^3H -аміксину на 5-ту добу після чотирьохдобового введення нерадіоактивного аналога дозволяє простежити, як вестиме себе в організмі препарат, введений за останню добу. Як видно з табл. 2, при одноразовому введенні ^3H -аміксину на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату впродовж 10 діб з сечею виводиться однакова кількість аміксину та його метаболітів — по 1–2 %. Для калу також спостерігається рівномірне виділення препарату протягом 10 діб, але майже удвічі менше порівняно з сечею. Сумарно виводиться до 25 % введеного препарату та його метаболітів.

У подальшому нами були визначені кінетичні параметри процесів екскреції ^3H -аміксину з організму мишей (табл. 3).

Початкова концентрація C_0 -препарату та його метаболітів, що виводяться міліарним шляхом, нижче майже удвічі, ніж при реальній екскреції. Значення константи елімінації з сечею також практично удвічі перевищує константу елімінації з калом, що свідчить про переважне виведення препарату з сечею. Порівнювання значень $t_{1/2}$ та MRT для калу й сечі свідчить, що параметри кінетики виведення аміксину з сечею майже удвічі більші, ніж із калом. Величина кліренсу з калом приблизно у 1,5 і 5 разів перевищує такі самі показники у сечі та сумарного проце-

Таблиця 2

Параметри накопичення при одноразовому пероральному введенні ^3H -аміксину на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату

Час, год	Сеча	Кал	Сумарно (сеча + кал)	Час, год	Сеча	Кал	Сумарно (сеча + кал)
24	1,5	2,12	3,62	144	10,1	7,46	17,56
48	3,0	3,06	6,06	168	11,7	8,09	19,79
72	5,0	3,89	8,89	192	13,1	8,75	21,85
96	7,0	5,21	12,21	216	14,2	9,25	23,45
120	8,7	6,28	14,98	240	15,1	9,94	25,04

Таблиця 3

Кінетичні параметри процесів виведення з організму мишей при одноразовому пероральному введенні ^3H -аміксину на фоні багаторазового введення його нерадіоактивного аналога

Показники	Виділення з організму		
	з сечею	з калом	сумарне
$\text{Ln}C_0$	0,7283	0,441	1,3187
C_0	2,072	1,554	3,739
k	-0,0027	-0,0045	-0,0035
$t_{1/2}$	256,721	154,033	198,042
MRT	370,37	222,22	285,71
Cl	0,08161	0,10114	0,01932

Примітка: $\text{Ln}C_0$ — логарифм початкової концентрації ^3H -аміксину; C_0 — початкова концентрація, мг/кг; k — константа елімінації, год⁻¹; $t_{1/2}$ — період напіввиведення препарату, год; MRT — середній час знаходження препарату в організмі, год; Cl — загальний кліренс, мл/год.

су (загальний кліренс). Виходячи з визначених параметрів, можна стверджувати, що характерною рисою процесу елімінації препарату та його метаболітів з сечею та калом при одноразовому введенні [³H]-аміксину на фоні багаторазового введення впродовж 4 діб нерадіоактивного препарату є повільна швидкість перебігу процесу. Але при цьому елімінація з калом майже удвічі повільніша. Запропонована особливість процесу елімінації аміксину з організму мишей дозволяє припустити можливість його накопичення в організмі експериментальних тварин.

Сумарний процес головним чином визначається параметрами виведення з сечею [³H]-продуктів. Шляхом ниркової екскреції виводиться близько 40 % при багаторазовому введенні [³H]-аміксину і приблизно 15 % введеного радіоактивного матеріалу при одноразовому введенні на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату, а з калом виводиться близько 16 % та 10 % загально радіоактивного матеріалу відповідно.

Одержані дані при двох способах багаторазового введен-

ня дозволяють припустити, що при 5-добовому введенні з 56 % сумарного виведення приблизно до 25 % виділяється радіоактивний препарат, введений за останню, п'яту добу.

Раніше було показано [8], що аміксин є інгібітором монооксигеназної системи організму, зміна параметрів процесів його екскреції у процесі тривалого введення препарату, можливо, змінює швидкість процесів біотрансформації аміксину та сповільнює процес виведення його метаболітів з організму мишей.

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що при багаторазовому введенні аміксину виявлено сповільнення процесів елімінації препарату, які не проявляються при одноразовому введенні препарату, що повинно враховуватися при курсовому прийомі препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клиническая фармакология* / Под ред. В. Г. Кукеса. — М., 2000. — 517 с.
2. *Андронати С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я.* Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги (обзор ли-

тературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

3. *Амиксин: — применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний* / Под ред. Ф. И. Ершова. — М., 1998. — 20 с.

4. *Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б.* Индукторы интерферона — новый класс иммуномодуляторов // Аллергология. — 1998. — № 2. — С. 26-32.

5. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4-6.

6. *Карпинчик В. А., Мальцев Г. В., Сумрий С. К.* Синтез амиксина-³H₂ и разработка методов его извлечения из биологических субстратов // Хим.-фарм. журнал. — 2002. — Т. 36, № 8. — С. 47-49.

7. *Борисюк І. Ю.* Кінетика процесу виведення ³H-аміксину з організму мишей при одноразовому пероральному введенні препарату // Тези наук.-практ. конференції «Імунологічні препарати в клінічній практиці». Імунологія та алергологія. — 2004. — № 1. — С. 52.

8. *Изменение ферментативной активности компонентов монооксигеназ гепатоцитов крыс при введении тилорона* / А. В. Богатский, Б. Н. Галкин, Н. Я. Головенко и др. // Укр. биохим. журнал. — 1981. — Т. 53, № 6. — С. 108-110.

УДК 615.033.07

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ВИВЕДЕННЯ АМІКСИНУ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Вивчення процесів виведення [³H]-аміксину з організму мишей при двох способах багаторазового перорального введення показало, що впродовж досліду препарат та його метаболіти виводяться досить повільно. Сумарний процес головним чином визначається параметрами виведення з сечею [³H]-продуктів: при багаторазовому введенні — до 40 % і приблизно 15 % введеного радіоактивного матеріалу при одноразовому введенні на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату, а з калом — близько 16 % та 10 % загально радіоактивного матеріалу відповідно. Аміксин є інгібітором монооксигеназної системи організму, а зміна параметрів процесів його екскреції під час тривалого введення препарату змінює швидкість процесів біотрансформації препарату, що і сповільнює процес виведення його метаболітів з організму. Це повинно враховуватися при курсовому прийомі препарату.

Ключові слова: аміксин, інгібітор, монооксигеназна система організму, біотрансформація.

UDC 615.033.07

M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisyuk

THE PECULIARITIES OF AMIXIN EXCRETION FROM THE MICE ORGANISMS AT ITS REPEATED USAGE

The study of [³H]-amixin excretion from the mice organisms at two methods of the oral repeated injection had shown, that during the course of experiment, the preparation and its metabolites were being excreted at a rather slow rate. The general process is mainly determined by the parameters of urine excretion of the [³H]-products: at the repeated injection — up to 40 %, and about 15 % of the radioactive material injected upon the once injection, basing on the repeated injection of the nonradioactive preparation; and with feces — about 16 and 10 % of the total radioactive material, respectively. Amixin is the organism's monoxygenase system activity inhibitor, the change of its excretion parameters, during the prolonged injection of the preparation changes the rate of its biotransformation, slowing the process of its metabolites from the organism. It might be recognized during the prolonged usage of the preparation.

Key words: amixin, inhibitor, monoxygenase system of the organism, biotransformation.