

4. Етоній статистично значуще знижує загибель інфікованих вірусом грипу тварин при інтраназальній його аплікації за профілактичною, лікувальною та лікувально-профілактичною схемами.

Отримані результати свідчать про протигрипозну дію офіційного препарату етонію *in vitro* та *in vivo*, а також про перспективність його використання в профілактиці та лікуванні грипу.

Автор висловлює щире подяку за допомогу при проведенні досліджень і в роботі над статтею канд. мед. наук В. П. Лозицькому, канд. мед. наук Ю. А. Бощенко і канд. біол. наук А. С. Федчук.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Заліська О. М. Фармакоэкономика. Фармакоэкономичний аналіз «вартість — ефективність» // Фармацевт-практик. — 2003. — № 4. — С. 38-39.

2. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій // За ред. Г. К. Палія. — К.: Здоров'я, 1997. — 201 с.

3. Патент України. UA 32088A. МКВ 5A61 K 31/695, A 81 K31/14. Раціональний препарат та спосіб його одержання / Ю. М. Шевченко, І. І. Герасченко, О. А. Вільцанюк (Україна). — № 98126795. Опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7-11. — 4 с.

4. Репродукція вірусів грипу в культурі ткани хорион-аллантаїсної оболонки куриних ембріонів, прикріпленої к скорлупі / А. І. Мальцева, Е. Н. Аграновская, Ю. Н. Зелі-

ченко, Я. С. Шварцман // Лаб. дело. — 1973. — № 11. — С. 689-690.

5. Krizanova O., Svatosova Z. Взаємодія плазматических мембран с вірусом грипу IV. Изменение активности креатинфосфокиназы // Acta Virol. — 1975. — N 19. — P. 97-105.

6. Вовчук С. В. Определение активности протеолитических ферментов в зерне злаковых культур // Биохимические методы исследования селекционного материала. — Одесса, 1976. — С. 56-57.

7. Lozitsky V. P., Puzis L. E., Polyak R. Ya. Resistance of mice to reinfection after  $\epsilon$ -aminocaproic acid treatment of primary influenza virus infection // Acta Virol. — 1988. — N 32. — P. 117-123.

8. Ашмарин И. П. Вычисление  $ED_{50}$  при малом числе подопытных животных // Журн. микробиол. — 1959. — № 2. — С. 102-108.

УДК 615.033.07

О. В. Жук, В. Г. Зіньковський, С. К. Сумрій, І. Ю. Борисюк

## ОЦІНКА ПОВНОТИ ВСМОКТУВАННЯ $^3H$ -АМІКСИНУ ЗІ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ МИШЕЙ І ПРОЦЕСУ ПРЕСИСТЕМНОЇ ЕЛІМІНАЦІЇ НА ПІДСТАВІ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО ФАЗОВОГО АНАЛІЗУ

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

### Вступ

Останнім часом відбувається зростання поширеності гострих, хронічних інфекційних, особливо вірусних захворювань, що зумовлені зниженням імунологічної реактивності населення. У зв'язку з цим різко підвищився інтерес до препаратів, що діють як на збудника, так і на імунітет.

Найважливіші властивості індукторів інтерферону (ІФН) полягають в універсально широкому діапазоні противірусної активності. Однак, крім етіотропної дії, ці препарати справляють і імуномодулюючий вплив, що визначає їхню ефективність стосовно широкого спектра захворювань [1-3].

Індуктори ІФН після введення в організм спричиняють низку неспецифічних і специфічних ефектів, пов'язаних з інгібуванням росту клітин, модуляцією їх, диференціюванням і синтезом мембранних рецепторів, а також з дією на різні ланки системи імунітету [4].

Підвищена інфекційна захворюваність є головним проявом як первинних, так і вторинних імунодефіцитів. Головною мішенню застосування імуномодулюючих препаратів є вторинні імунодефіцити — інфекційно-запальні процеси різної локалізації, що є частими, рецидивними та важко піддаються лікуванню. В основі будь-якого хронічного інфекційно-запального процесу лежать ті чи інші зміни в імунній системі, що і є однією з причин цього процесу.

Противірусна активність і механізм дії аміксину на імунну систему досить добре вивчено, особливо його вплив на інтерфероновий статус [5; 6].

Метою даної роботи було вивчення процесів розподілу  $^3H$ -аміксину і його метаболітів та визначення повноти всмоктування, процесу пресистемної елімінації і ефекту первинного проходження через печінку в організмі мишей при його пероральному і внутрішньовенному введенні.



## Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на нелінійних самцях мишей масою 18–24 г за умов природного освітлення та вільного доступу до води і їжі. Для дослідження процесів фармакокінетики препарату в організмі експериментальних тварин використано синтезований на спільному підприємстві «ІнтерХім» [ $^3\text{H}$ ]-аміксин (2,7-біс-[2-N,N-діетиламіно-[1- $^3\text{H}$ ]-етокси]-флуорен-9-он дигідрохлорид) (I). Визначення питомої активності та радіохроматографічної чистоти синтезованого зразка [ $^3\text{H}$ ]-I виявило високий ступінь чистоти препарату (99,6 %), питома активність його становила 2,3 Кі/моль.

Аміксин (в ізотонічному розчині) вводили внутрішньовенно (у хвостову вену) і перорально дозою 50 мг/кг. Через проміжки часу 5, 15, 30 хв, а далі через 1, 2, 4, 8 і 24 год під нембуталовим знеболюванням тварин забивали і брали зразки органів і тканин. У гомогенатах (1:5) тканин (0,3 мл) і зразках плазми крові (0,3 мл) визначали вміст загального радіоактивного матеріалу.

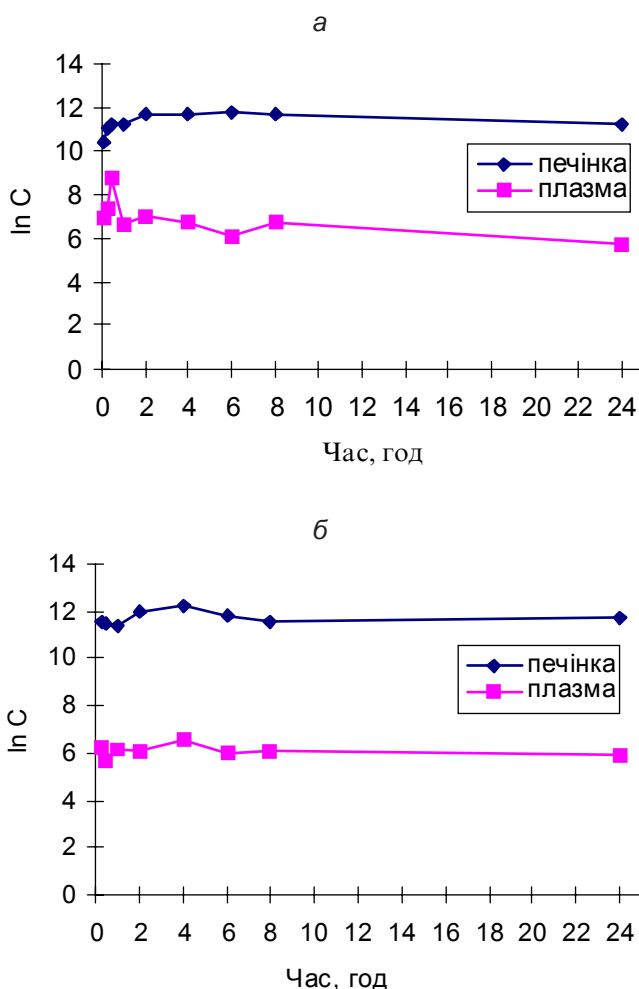


Рис. 1. Зміна вмісту ( $\ln$ )  $^3\text{H}$ -аміксину та його метаболітів у печінці та плазмі крові мишей при його внутрішньовенному (а) і пероральному (б) введенні дозою 50 мг/кг

Визначення проводили на скінтіляційному фотометрі Tri Carb 2700 (Canberra Packard, USA).

## Результати дослідження та їх обговорення

Кінетика вмісту ксенобіотика в крові та різних органах і тканинах представлена великою кількістю складно взаємопов'язаних процесів і повній формалізації не піддається. Однак уявлення про те, що для більшості фаз (органів і тканин) організму кров є фазою донорною (джерело надходження ксенобіотика) й акцепторною, достатньо для позамоделного аналізу цих процесів.

Результати дослідження особливостей процесів надходження та розподілу  $^3\text{H}$ -аміксину в організмі мишей вже було представлено раніше [7].

Для дослідження процесів надходження (зокрема, повноти всмоктування зі шлунково-кишкового тракту) аміксину, відносної ефективності печінкової екскреції, зокрема первинної (пресистемної) елімінації препарату, вивчено кінетику його вмісту в плазмі крові та печінці тварин при внутрішньовенному (рис. 1, а) і пероральному введенні (рис. 1, б).

Як видно з рис. 1, а, б, вміст препарату в печінці тварин за весь термін експерименту (24 год) більш ніж у 100 разів перевищує концентрацію в плазмі крові. Слід зазначити, що така особливість розподілу аміксину в організмі має бути врахована при проведенні подальших фармакодинамічних досліджень: застосування препарату може бути найбільш ефективним при лікуванні вірусних гепатитів. Це припускає можливість інтенсивної екскреції з печінки, включно пресистемної, навіть за низьких значень константи швидкості елімінації аміксину з жовчі ( $k_{elj}$ ).

Для кількісної оцінки цих процесів скористаємося формальним апаратом фазової фармакокінетики [8].

### Формальний апарат аналізу

На підставі співвідношення величин площ під концентраційними кривими (вмісту препарату в плазмі крові при обох способах введення в часі) абсолютну біологічну доступність аміксину було оцінено як 0,7.

На рис. 2 подано принципову кінетичну схему розподілу й екскреції препарату при внутрішньовенному (рис. 2, а) і пероральному (рис. 2, б) способі введення. Плазма крові (1), взаємозалежно пов'язана з іншими органами і тканинами невідомого нам об'єму і константами швидкостей надходження з неї і навпаки, на схемі зображена як відсік невизначеної структури, розімкнутий. Відомими величинами є концентрації в плазмі крові аміксину ( $^1\text{C}_t$ ) за різні часові інтер-

вальні виміри експерименту (t). Передбачається, що з цього відсіку (1) здійснюється ренальна екскреція з константою швидкості елімінації ( $k_{elр}$ ). Це єдиний шлях екскреції препарату з плазми крові. Плазма крові зворотно, з константами швидкості ( $k_{12}$  і  $k_{21}$ ), взаємозалежно пов'язана процесами масоперенесення аміксину в печінку (відсік 2) і назад. З печінки здійснюється екскреція аміксину з жовчі з константою швидкості ( $k_{elж}$ ). При ентеральному введенні (рис. 2, б) аміксин з константою швидкості ( $\chi_1$ ) всмоктується в гепатопортальну систему і надходить у печінку. Паралельно, не всмоктавшись у процесі проходження через шлунково-кишковий тракт, з константою швидкості ( $\chi_2$ ) препарат елімінує з організму з калом.

Повнота всмоктування ( $F_1$ ) становить:

$$F_1 = \frac{\chi_1}{\chi_1 + \chi_2} \quad (1)$$

Всмоктавшись у гепатопортальну систему, частка введеної дози ( $^{рo}D$ ) препарату, що дорівнює:

$$^{рo}D_1 = ^{рo}D F_1, \quad (2)$$

де  $D$  — доза препарату, піддається двом рівнобіжним процесам — надходженню в кров і пресистемній елімінації.

Доза препарату, що надійшла в кров ( $^{рo}D_2$ ), становить:

$$^{рo}D_2 = ^{рo}D_1 \frac{k_{21}}{k_{21} + k_{elж}} \quad (3)$$

де  $\frac{k_{21}}{k_{21} + k_{elж}}$  — відносна ефективність процесу масоперенесення з печінки (2) в кров (1) ( $F_2$ ).

$$F_{abc} = F_1 F_2 \quad (4)$$

$$^{рo}D_2 = ^{рo}D F_{abc} = ^{рo}D F_1 F_2 \quad (5)$$

$$F_{abc} = \frac{^{iv}D \ ^{(1)}AUC^{рo}_{0-\infty}}{^{рo}D \ ^{(1)}AUC^{iv}_{0-\infty}} = \frac{\chi_1}{\chi_1 + \chi_2} \cdot \frac{k_{21}}{k_{21} + k_{elж}}, \quad (6)$$

де  $F_{abc}$  — абсолютна повнота всмоктування;  
 $AUC$  — площа під концентраційною кривою.

Пресистемній елімінації піддається зворотна частка ( $^{рo}D_3$ ) препарату, що надійшла у гепатопортальну систему:

$$^{рo}D_3 = (1 - F_2) F_1 ^{рo}D = ^{рo}D \frac{\chi_1}{\chi_1 + \chi_2} \cdot \frac{k_{elж}}{k_{21} + k_{elж}} \quad (7)$$

Використання формального апарату фазової фармакокінетики дозволяє оцінити представлені в рівняннях (1–7) величини на підставі експериментальних даних (рис. 1) і таких міркувань:

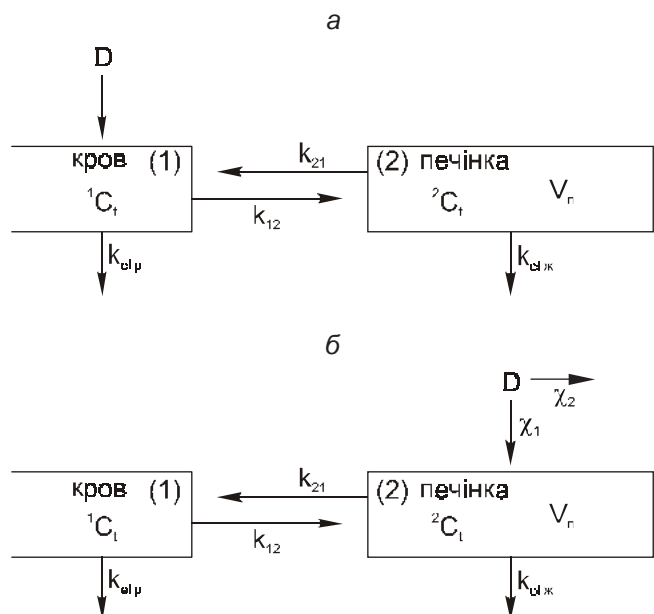


Рис. 2. Розподіл аміксину між кров'ю і печінкою при його внутрішньосудинному (а) і пероральному (б) введенні в організм мишей

1. При внутрішньовенному введенні препарату в печінку до моменту  $t$  кількість аміксину, що надходить у печінку, дорівнює

$$^{(1)}AUC_{0-t}^{iv} k_{12}.$$

2. З печінки назад у кров надходить кількість аміксину, що дорівнює

$$^{(2)}AUC_{0-t}^{iv} k_{21}.$$

3. З печінки виділяється з жовчю

$$^{(2)}AUC_{0-t}^{iv} k_{elж}.$$

Отже, у момент  $t$  після введення аміксину його концентрація у печінці ( $^2C_t^{iv}$ ) становитиме:

$$^2C_t^{iv} = \frac{k_{12}}{V_2} ^{(1)}AUC_{0-t}^{iv} - \frac{k_{21}}{V_2} ^{(2)}AUC_{0-t}^{iv} + \frac{k_{elж}}{V_2} ^{(2)}AUC_{0-t}^{iv} \quad (8)$$

Тоді (рис. 3) графік залежності ( $^{(2)}AUC_{0-t}^{iv} / ^{(1)}AUC_{0-t}^{iv}$ ;  $t$ ) асимптотично прагне до  $\frac{k_{21}}{k_{21} + k_{elж}}$ :

$$\frac{^{(2)}AUC_{0-t}^{iv}}{^{(1)}AUC_{0-t}^{iv}} = \frac{k_{21}}{k_{21} + k_{elж}} + \frac{^2C_t^{iv} V_2}{(k_{21} + k_{elж}) ^{(1)}AUC_{0-t}^{iv}}, \quad (9)$$

тому що  $C_t / ^{(1)}AUC_{0-t}^{iv} \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ .

За допомогою регресійного аналізу (рис. 4, а, б) експериментальних даних відповідно до рівняння (8) визначаємо величину  $\frac{k_{21}}{k_{21} + k_{elж}}$ , яка

дорівнює 154.

4. При пероральному введенні дози ( $D$ ) аміксину частина її —  $^{рo}D F_1$  — надходить у гепатопортальну систему (ГПС). Це не єдине джере-



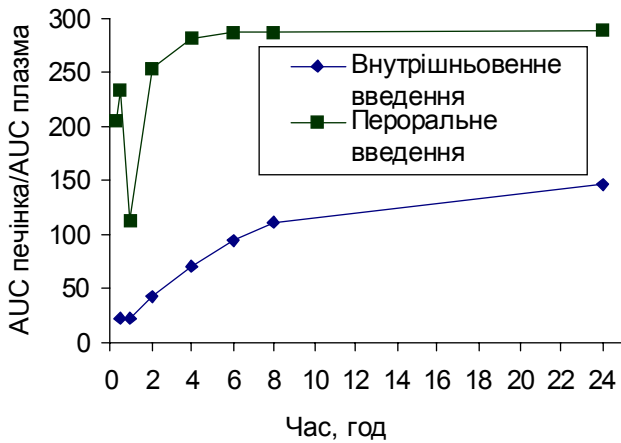


Рис. 3. Зміна величини співвідношення площ під фармакокінетичними кривими вмісту загальної радіоактивності в печінці і плазмі крові мишей при внутрішньовенному (а) і пероральному (б) введенні  $^3\text{H}$ -аміксину дозою 50 мг/кг

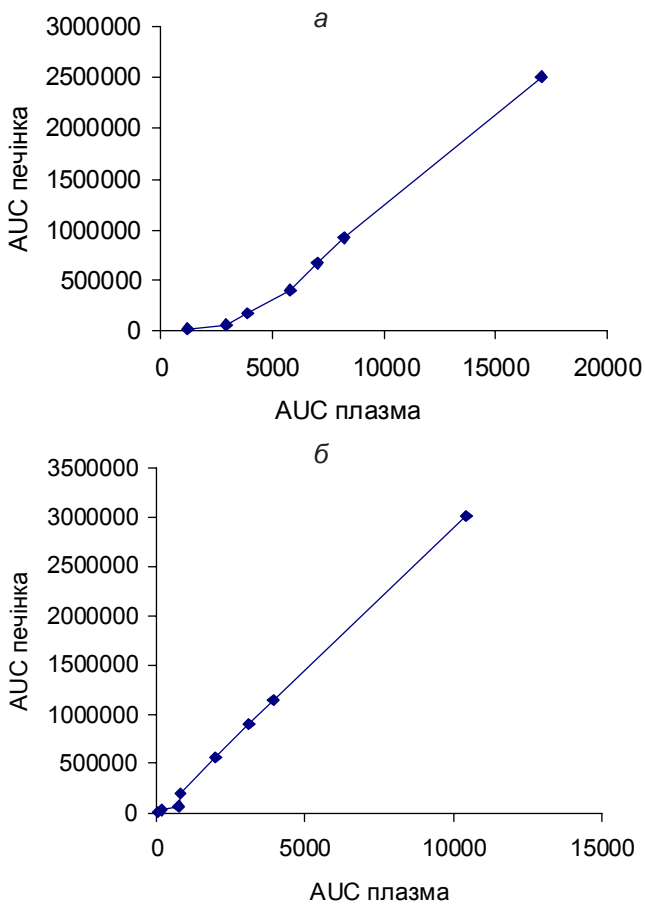


Рис. 4. Співвідношення площ під фармакокінетичними кривими вмісту загальної радіоактивності в печінці і плазмі крові мишей при внутрішньовенному (а) і пероральному (б) введенні  $^3\text{H}$ -аміксину дозою 50 мг/кг

ло, з якого аміксин надходить у кров. Аміксин, який надійшов з печінки в кров, піддається зворотному масоперенесенню — в органи і тканини і зворотно. З крові аміксин також піддається ренальній екскреції з константою швидкості ( $k_{elp}$ ).

Отже, концентрація в плазмі крові ( $^1C_{po_i}$ ) у момент (t) після його перорального введення може бути записана рівнянням:

$$V_1 {}^1C_t^{po} = {}^{(2)}AUC_{0-t}^{po} k_{21} - {}^{(1)}AUC_{0-t}^{po} k_{elp} + \left( \sum_{i=3}^{i=n} {}^i AUC_{0-t}^{po} k_{i1} V_1 - \sum_{i=3}^{i=n} {}^1 AUC_{0-t}^{po} k_{1i} \right), \quad (10)$$

де член, який знаходиться у дужках, відповідає вмісту (що невідомий нам) аміксину в органах та тканинах організму, обернено (за допомогою процесів масоперенесення, з константами швидкості  $k_{ji}$  та  $k_{ij}$ ) взаємопов'язаних з кров'ю. На рис. 2 вони не позначені, отже, фаза 1 — розімкнута.

Відповідно:

$$\frac{{}^{(2)}AUC_{0-t}^{po}}{{}^{(1)}AUC_{0-t}^{po}} = \frac{k_{12} + k_{elp}}{k_{21}} - \frac{{}^1C_t V_1}{{}^{(1)}AUC_{0-t}^{po}} - \frac{\left( \sum_{i=3}^{i=n} {}^i AUC_{0-t}^{po} k_{i1} V_1 - \sum_{i=3}^{i=n} {}^1 AUC_{0-t}^{po} k_{1i} \right)}{{}^{(1)}AUC_{0-t}^{po}}. \quad (11)$$

5. Як величина  $^1C_t$ , так і члени рівнянь (10) і (11), які знаходяться у дужках, при збільшенні часу дослідження прагнуть до нуля. Тому (див. рис. 3) величина  $({}^{(2)}AUC_{0-t}^{po} / {}^{(1)}AUC_{0-t}^{po})$  асимптотично прагне до значення величини  $\left( \frac{k_{12} + k_{elp}}{k_{21}} \right)$ , що можна дістати з рівняння (10), і становить 294.

6. Звичайно константи швидкості екскреції ліків з організму на 1–2 порядки менші, ніж константи швидкості масоперенесення ксенобіотика з крові в органи і тканини і назад, тому можемо припустити, що:

$$\sqrt{\frac{k_{12}}{k_{21} + k_{elж}} \frac{k_{12} + k_{elp}}{k_{21}}} \approx \frac{k_{12}}{k_{21}} \approx \sqrt{\left( \frac{{}^{(2)}AUC_{0-\infty}^{iv}}{{}^{(1)}AUC_{0-\infty}^{iv}} \right) \left( \frac{{}^{(2)}AUC_{0-\infty}^{po}}{{}^{(1)}AUC_{0-\infty}^{po}} \right)}, \quad (12)$$

де члени, які знаходяться у дужках, — асимптоти (див. рис. 3). Величина  $k_{12}/k_{21}$  визначена як  $\approx 200$ .

7. Тоді

$$\frac{k_{12}}{k_{21} + k_{el}} \approx \left( \frac{{}^{(2)}AUC_{0-\infty}^{iv}}{{}^{(1)}AUC_{0-\infty}^{iv}} \right) : \sqrt{\left( \frac{{}^{(2)}AUC_{0-\infty}^{iv}}{{}^{(1)}AUC_{0-\infty}^{iv}} \right) \left( \frac{{}^{(2)}AUC_{0-\infty}^{po}}{{}^{(1)}AUC_{0-\infty}^{po}} \right)} \approx F_2 \approx 0,77$$



Оскільки  $F_{abc} = F_1 F_2$  становить  $\approx 0,7$ , можемо припустити, що  $F_1 \approx 0,9$ ; тобто аміксин практично цілком надходить із шлунково-кишкового тракту у внутрішнє середовище організму мишей при його пероральному введенні.

8. Пресистемна елімінація аміксину дорівнює:  $\rho_0 D_3 = \rho_0 D F_1 (1 - F_2) \approx 0,21 \rho_0 D$ .

9. Можемо також оцінити відношення величин ( $k_{elж}/k_{elp}$ ):

$$\frac{k_{elж}}{k_{elp}} = \left( \frac{1/154 - 1/200}{294 - 200} \right) \cdot 200 = 0,0032$$

10. Можна прогнозувати співвідношення кількості аміксину, що виділяється з калом і сечею, при внутрішньовенному ( ${}^m B_{0-\infty}^{iv}$ ) і ( ${}^k B_{0-\infty}^{iv}$ ) та ентеральному ( ${}^m B_{0-\infty}^{po}$ ) і ( ${}^k B_{0-\infty}^{po}$ ) введеннях:

$$\frac{{}^m B_{0-\infty}^{iv}}{{}^k B_{0-\infty}^{iv}} = \frac{k_{elж}}{k_{elp}} \frac{{}^2 AUC_{0-\infty}^{iv}}{{}^1 AUC_{0-\infty}^{iv}} = 0,0032 \cdot 154 = 0,49$$

$$\frac{{}^m B_{0-\infty}^{po}}{{}^k B_{0-\infty}^{po}} = \frac{k_{elж}}{k_{elp}} \frac{{}^2 AUC_{0-\infty}^{po}}{{}^1 AUC_{0-\infty}^{po}} = 0,0032 \cdot 294 = 0,94$$

З представлених розрахунків зрозуміло, що константа жовчної екскреції при внутрішньовенному введенні — величина дуже мала (стосовно константи ренальної екскреції), тому значна відносна ефективність виділення аміксину з калом є наслідком високого вмісту препарату у печінці і низького — в крові.

### Висновки

Для печінки експериментальних тварин при введенні аміксину спостерігається ефект первинного проходження, що вказує на перспек-

тивність використання цього препарату при лікуванні печінкових інфекцій.

Аміксин практично цілком надходить із шлунково-кишкового тракту у внутрішнє середовище організму мишей при його ентеральному введенні. Пресистемна елімінація аміксину становить 0,21 від введеної дози. Показано, що константа жовчної екскреції при внутрішньовенному введенні препарату — величина дуже мала і значна відносна ефективність виділення його з калом — це наслідок високого вмісту препарату в печінці і низького — в крові.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности «Амиксина»* / Н. П. Чижов, Т. Т. Смольская, П. И. Байченко и др. // *Вопр. вирусологии.* — 1990. — № 5. — С. 411-414.
2. *Григорян С. С., Иванова А. М., Ершов Ф. И.* Противовирусная активность «Амиксина» и его влияние на интерфероновый статус при гепатите у мышей // *Вопр. вирусологии.* — 1990. — № 2. — С. 138-140.
3. *Амиксин.* Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний / Ф. И. Ершов, З. А. Баткаев, В. И. Головкин и др. — М., 1998. — 20 с.
4. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
5. *Интерферониндуцированная активность «Амиксина» и его влияние на интерфероновый статус* / С. С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев и др. // *Вопр. вирусологии.* — 1990. — № 1. — С. 61-64.
6. *Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б.* Индукторы интерферона — новый класс иммуномодуляторов // *Аллергология.* — 1998. — № 2. — С. 26-32.
7. *Сумрий С. К., Жук О. В., Карпинчик В. А.* Фармакокинетика тилорона в организме мышей при его внутривенном и пероральном введении // *Ліки України.* — 2003. — № 9. — С. 27-29.
8. *Зіньковський В. Г., Жук О. В., Головенко М. Я.* Фармакологічний аналіз рецепторно-лігандної взаємодії. — К.: Академперіодика, 2001. — 207 с.

УДК 616-099-033.86

А. О. Міхєєв, Є. М. Горбань

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ І ФІБРИНОЛІЗУ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА ХРОНІЧНОЇ ОКСАЛАТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Буковинська державна медична академія, Чернівці,  
Інститут геронтології АМН, України, Київ

Багато захворювань нирок у людини та їх експериментальне відтворення на тваринах супроводжуються відкладенням фібрину у ниркових структурах, що призводить до оклю-

зії гломерулярних капілярів і спричиняє цитотоксичну дію на клітини нефротелію [1; 2]. При моделюванні гострої ниркової недостатності у щурів спостерігається відкладення фібрину в

ниркових клубочках [3; 4], тобто при ушкодженні нирок велику роль відіграє стан внутрішньониркової фібринолітичної системи [5]. Окрім того, у механізмах ушкодження клітин нир-

