

дає щільності кісткової тканини у щурів.

3. Для оцінки стану кісткової тканини в експерименті пропонується визначати активність кісткових казеїнолітичних протеаз (ЗПА) й еластази (Е) з подальшим розрахунком коефіцієнта ЗПА/Е.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Монография / Акад. мед. наук Украины; Под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца.* — Х.: Золотые страницы, 2002. — 648 с.

2. *Беневоленская Л. И.* Проблема остеопороза в современной медицине // *Вестник РАМН.* — 2003. — № 7. — С. 15-18.

3. *Рожинская Л. Я.* Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция) // *Клин.*

*лаб. диагностика.* — 1998. — № 5. — С. 25-33.

4. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С.* Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Ч. I. Реабилитация кости // *Там же.* — 1999. — № 1. — С. 8-15.

5. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С.* Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Ч. II. Образование кости // *Там же.* — 1999. — № 4. — С. 11-17.

6. *Кропотов А. В., Колодняк О. Л., Колдаев В. М.* Влияние экстракта элеутерококка и иприфлавона на развитие глюкокортикоидного остеопороза // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 295-297.

7. *Экспериментальный остеопороз / В. Фролькис, В. Поворознюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // Докт.* — 2003. — № 6. — С. 48-52.

8. *Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: Метод. рекомендации / А. П.*

*Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга и др.* — К.: ГФЦ МОЗ Украины, 2005. — 50 с.

9. *Ходаков I. В.* Спосіб визначення щільності кісток лабораторних тварин // *Досягнення біології та медицини.* — 2004. — № 2 (4). — С. 38-41.

10. *Барабаш Р. Д., Левицкий А. П.* Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе // *Бюл. эксперимент. биол.* — 1973. — № 8. — С. 65-67.

11. *Visser L., Blouf E. R.* The use of p-nitrophenyl-N-testbutyl-oxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase // *Biochem. of biophys. Acta.* — 1972. — Vol. 268, N 1. — P. 275-280.

12. *Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л.* Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатазы слюны // *Лаб. дело.* — 1973. — № 10. — С. 624-625.

13. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. — М.: Высш. школа, 1990. — 352 с.

УДК 615.07:615.214.22

К. Г. Лобашова<sup>1</sup>, О. В. Жук<sup>2</sup>, К. Ф. Шемонаєва<sup>1</sup>,  
Г. Г. Відавська<sup>1</sup>, Г. Г. Стрельцова<sup>1</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ 14С-РИБОФЛАВІНУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОМУ ВВЕДЕННІ

<sup>1</sup>Одеський державний медичний університет,  
<sup>2</sup>Опольський державний університет, Польща

Успіхи сучасної фармакотерапії пов'язують не тільки зі створенням нових високоактивних лікарських засобів, але і з розробкою нових лікарських форм, оптимізацією способу та режиму введення препаратів. Виразність і тривалість терапевтичного ефекту лікарської сполуки залежать винятково від фармакокінетики ліків у організмі та способу їх введення [1; 2]. Одним із визначальних параметрів терапевтичної ефективності лі-

карського засобу є спосіб введення препарату [3–5].

Відповіді на багато питань можна одержати після вивчення фармакокінетики лікарського препарату — процесів проникнення лікарських засобів крізь клітинні оболонки, їх розподілу в організмі, зв'язування з білками плазми й тканин, які можуть виконувати роль депо, а також елімінації з організму [6; 7]. Сьогодні з метою одержання кількісної оцінки всі ці процеси можуть бути

проаналізовані на основі математичних розрахунків [8; 9].

Нині немає чітких уявлень про механізми селективного транспорту ксенобіотиків крізь гематофтальмічний бар'єр [10], тому дослідження процесів фармакокінетики ліків у структурах ока при різних способах їх введення є основою для розробки раціональних підходів в офтальмотерапії, коли необхідне створення стаціонарного рівня концентрації препарату для пролонговано-



го впливу ліків на внутрішнє середовище ока.

Завданням цього дослідження була оцінка впливу способу введення на фармакокінетику рибофлавіну в організмі експериментальних тварин при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому способах його введення, порівняльний аналіз даних процесів протягом 24 год експерименту та обґрунтування раціонального шляху введення препарату.

### Матеріали та методи дослідження

Фармакокінетика рибофлавіну в організмі експериментальних тварин досліджувалася з використанням міченого за  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну з питомою активністю 5,6 Ки/моль, виробництво фірми Amersham (USA).

Досліди були проведені на 59 білих нелінійних мишах-самцях масою 20–25 г. Експериментальні тварини утримувалися на повноцінній лабораторній дієті при природному світловому циклі [11]. Дослідним тваринам вводили внутрішньовенно (у хвостову вену) і внутрішньом'язово (у стегновий м'яз)  $^{14}\text{C}$ -рибофлавін в ізотонічному розчині NaCl в об'ємі 0,1–0,2 мл із розрахунку 2 млн імп/хв на експериментальну тварину.

Через 10, 30 хв; 1, 2, 6 та 24 год тварин декапітували й брали зразки органів і тканин для визначення вмісту  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в плазмі крові й інших органах.

Загальну радіоактивність визначали в таких органах: мозок, печінка, нирки, жирова, м'язова тканини, — а також у тканинах ока.

Вміст загального радіоактивного матеріалу визначався методом сцинтиляційної рідинної фотометрії на приладі "Cannberra-Packard TRI-CARB 2700 TR" (США).

Дослідження процесів розподілу  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в організмі мишей при внутрішньо-

венному і внутрішньом'язовому способах його введення показало, що препарат досить швидко надходить у внутрішнє середовище організму незалежно від способу його введення (рис. 1). Так, навіть при внутрішньом'язовому введенні через 10 хв не реєструється фаза надходження (рис. 1, а). При внутрішньовенному введенні (рис. 1, б) у плазмі крові, головному мозку й очах максимальний вміст препарату спостерігається через 10 хв експерименту.

Як видно з отриманих результатів, спосіб введення препарату незначно впливав на процеси розподілу препарату в органах і тканинах експериментальних тварин, однак відмітною рисою фармакокінетики  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в мишей є істотне збільшення біологічної доступності препарату (приблизно у 18 разів) для структур ока експериментальних тварин при внутрішньовенному способі введення.

Визначення абсолютної біологічної доступності препарату

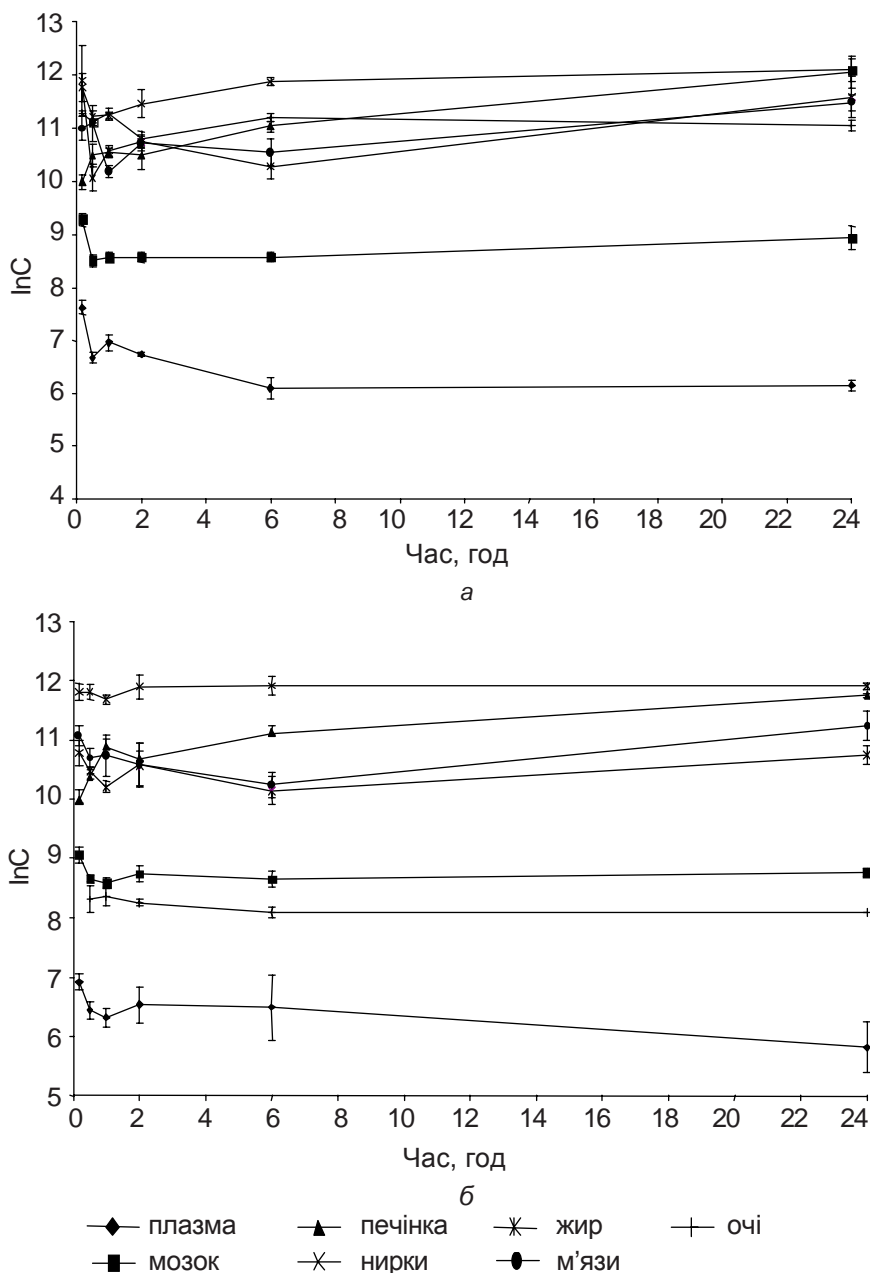


Рис. 1. Рівень загальної радіоактивності (ln) в органах і тканинах мишей при внутрішньовенному (а) і внутрішньом'язовому (б) введенні ім  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну

( $f = AUC_{im}/AUC_{iv}$ ) демонструє (рис. 2) досить повне надходження рибофлавіну в системний кровообіг — при внутрішньом'язовому введенні даний показник протягом часу експерименту наближається до одиниці.

Виходячи з особливостей процесів розподілу  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в організмі мишей, визначення позамоделним аналізом параметрів розподілу рибофлавіну можливе тільки для плазми крові, головного мозку й ока при обох способах введення.

Під час дослідження кінетики розподілу  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в органах і тканинах мишей в умовах внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення препарату (див. рис. 1) виявлено зростання вмісту  $^{14}\text{C}$ -продуктів у нирках, печінці, жировій тканині й скелетному м'язі тварин зі збільшенням часу дослідження. Даний факт може бути або наслідком того, що відношення констант швидкостей прямого й зворотного масоперенесення (кров  $\leftrightarrow$  тканина) велике, а характеристичний час цих процесів значно перевершує тривалість дослідження, або результатом необоротного зв'язування рибофлавіну в даних органах і тканинах.

Таким чином, процеси фармакокінетики  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в організмі мишей показали, що і при внутрішньовенному, і при внутрішньом'язовому введенні препарату процеси надходження в органи і тканини перебігають досить швидко, максимум вмісту загальної радіоактивності спостерігається через 10–30 хв експерименту. Для внутрішньом'язового способу введення виявлена висока біологічна доступність препарату від 0,78 до 1. Особли-

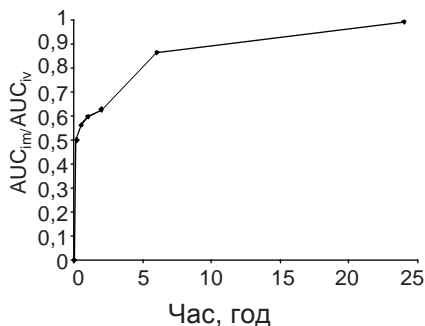


Рис. 2. Залежність біологічної доступності  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну від часу при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні препарату мишам

вістю досліджених процесів є фармакокінетика рибофлавіну в очах експериментальних тварин. Внутрішньовенне введення  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну дозволяє істотно збільшити біодоступність препарату в дану структуру — вміст і константа рівноваги між органом і кров'ю при цьому шляху надходження порівняно з внутрішньом'язовим його введенням зростає приблизно в 20 разів, що є передумовою для створення високої концентрації в місці дії та дозволяє підвищити ефективність офтальмотерапії.

### Висновки

Основні риси фармакокінетики рибофлавіну в організмі мишей визначаються більш високими величинами констант швидкості його надходження в органи та тканини із плазми крові, ніж констант швидкості зворотних процесів, що зумовлює швидке надходження препарату у внутрішнє середовище організму і повільну його елімінацію. Спосіб введення незначно впливав на біодоступність (для внутрішньом'язового введення вона наближалася до 90 %) і процеси розподілу рибофлавіну в органах і тканинах мишей, за

винятком структур ока, де внутрішньовенний спосіб введення вірогідно збільшував біодоступність.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Boronjerdi M.* Pharmacokinetics. Principles and applications. — N. Y.; Chicago, McGRAW-Hill, 2001. — 420 p.
2. *Варфоломеев С. Д., Гуревич К. Г.* Биокинетика. — М.: Фаир-пресс, 1999. — 710 с.
3. *Gabrielsson J., Weiner D.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concept and Applications, 2nd ed. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.
4. *Баяндин Д. Л.* Тактика выбора сосудистого коллектора и способа введения лекарственных веществ при внутриартериальной инфузионной терапии в состоянии дефицита кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 16 с.
5. *Бертрам Г. Катцунг.* Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ. — СПб., 1998. — Т. 1. — 596 с.
6. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А.* Фармакокинетика. — М.: Медицина, 1980. — 422 с.
7. *Gibaldi M., Perrier D.* Pharmacokinetics / Marcel Dekker, ed. — Inc: N. Y.; Basel, 1982. — 432 p.
8. *Rescigno A.* Foundations of Pharmacokinetics. — Plenum Pub. Corp., 2003. — 345 p.
9. *Лепяхин В. К., Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С.* Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. — М., 1988. — 445 с.
10. *Головенко Н. Я.* Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 718 с.
11. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Держ. фармак. центр / За ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — 527с.

