

3. Соловьев В. Н. Фармакокинетика / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филлов. — М. : Медицина, 1980. — 421 с.

4. Зіньковський В. Г. Розробка методів позамоделного аналізу процесів розподілу ксенобіотиків між кров'ю, органами й тканинами при їхньому однократному введенні в організм / В. Г. Зіньковський, С. І. Щукін // Досягнення біології та медицини. — 2005. — № 2 (6). — С. 27-33.

5. Zinkovsky V. G. Kinetic of distribution and excretion of organic derivatives germane in rats / V. G. Zinkovsky, O. V. Zhuk, V. V. Godovan // Pharma-

cological reports. — 2007. — Vol. 59, Supl. 1. — P. 61.

6. Карпинчик Н. Л. Розробка методів екстракції з біологічних середовищ і вивчення метаболізму в організмі експериментальних тварин похідних тіобарбітурової кислоти / Н. Л. Карпинчик, О. В. Жук // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 3 (101). — С. 13-15.

7. Годован В. В. Оцінка складності кінетичних моделей процесів розподілу похідних дифосфонатогерманатів на основі нового комбінованого підходу / В. В. Годован, В. Г. Зіньковський, О. В. Жук // Медичні перспективи. — 2007. — Т. XII, № 2. — С. 14-22.

8. Франк-Каменецкий Д. А. Основы макрокинетики. Диффузия и теплопередача в химической кинетике / Д. А. Франк-Каменецкий. — М. : ЦУП Интеллект, 2008. — 408 с.

9. The method of separate determination of parameters of the fast irreversible and diffusion processes of xenobiotics mass transfer in the biosystem / V. G. Zinkovsky, O. V. Zhuk, M. Teodorczyk, N. L. Karpinchik // Proceeding of the Thirteenth National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine. — Warszawa, 2007. — P. 97-100.

УДК 615.015.154

І. А. Кравченко, А. І. Сівко, В. Б. Ларіонов,  
Н. В. Овчаренко, О. І. Александрова

## БІОКІНЕТИКА 3-ЛАУРОЇЛОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Створення нових високоактивних похідних 1,4-бенздіазепіну із пролонгованою дією є одним з актуальних завдань сучасної фармацевтичної хімії. Для розв'язання цього завдання використовуються різні підходи, один із яких — створення проліків. Серед анксиолітичних, снодійних, протисудомних засобів домінують похідні 1,4-бенздіазепіну як препарати, що набули найбільш широкого застосування у медичній практиці [1].

Використання проліків на основі похідних 1,4-бенздіазепіну дозволяє значно збільшити ефективність терапії, тому їхня розробка та вивчення є досить актуальними проблемами [2].

Беручи до уваги проведені раніше дослідження, що стосуються вивчення протисудомної дії складного ефіру 3-гідроксифеназепаму та лауринової кислоти (лауроїлоксифеназепаму), становило інтерес вивчен-

ня особливостей фармакокінетики розподілу лауроїлоксифеназепаму і продукту його біотрансформації — 3-гідроксифеназепаму в організмі експериментальних тварин [2].

### Матеріали та методи дослідження

У роботі були використані безпородні миші-самці масою (20±2) г, що перебували на стандартному раціоні при 12-годинному світловому режимі, які були отримані з віварію Одеського державного медичного університету.

<sup>14</sup>C-лауроїлоксифеназепам вводили внутрішньовенно у хвостову вену мишам у дозі 10 мг/кг у твінній емульсії. Вміст <sup>14</sup>C-мічених продуктів у крові та головному мозку визначали методом рідинної сцинтиляційної фотометрії [3]. Попередньо була здійснена екстракція ліпофільних продуктів із крові або гомогенату (у 0,9%-му NaCl), які

з допомогою препаративної хроматографії розділялися на <sup>14</sup>C-лауроїлоксифеназепам і його активний метаболіт — <sup>14</sup>C-3-гідроксифеназепам на пластинках Silufol UV 254 у системі гексан — хлороформ — ацетон (3:2:2). Загальну радіоактивність визначали в органах після попереднього гідролізу мурашиною кислотою.

Площу під концентраційною кривою (AUC) препарату в тест-об'єктах визначали методом трапецій в інтервалі досліду і як відношення константи швидкості елімінації до величини кінцевої концентрації (на термінальній ділянці кривої).

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження, метою яких було визначення вмісту <sup>14</sup>C-продуктів у крові та внутрішніх органах мишей після внутрішньовенного введення <sup>14</sup>C-лауроїлоксифеназепаму, дозволили



**Вміст радіоактивних продуктів у органах і тканинах мишей при внутрішньовенному введенні  $^{14}\text{C}$ -3-лауроїлоксифеназепаму, імп/хв/год(см<sup>3</sup>), 0,1 Кі/моль, [C] = 10 мг/кг, M $\pm$ m, n=5**

Час, год	Кров	Мозок	Печінка	Серце	Жирова тканина	Селезінка
0,25	1897 $\pm$ 2	3314 $\pm$ 255	8954 $\pm$ 1817	14375 $\pm$ 1909	12075 $\pm$ 3569	13340 $\pm$ 80
0,5	1948 $\pm$ 146	2979 $\pm$ 400	5325 $\pm$ 412	8792 $\pm$ 920	12398 $\pm$ 1013	9372 $\pm$ 993
1	1808 $\pm$ 123	3569 $\pm$ 200	4639 $\pm$ 299	9183 $\pm$ 420	13558 $\pm$ 646	8850 $\pm$ 679
3	1441 $\pm$ 204	3354 $\pm$ 516	3909 $\pm$ 277	8202 $\pm$ 120	8830 $\pm$ 260	5496 $\pm$ 486
5	1570 $\pm$ 85	2922 $\pm$ 427	3001 $\pm$ 648	7899 $\pm$ 2107	12981 $\pm$ 3820	4500 $\pm$ 612
18	1428 $\pm$ 294	2754 $\pm$ 280	2213 $\pm$ 308	4688 $\pm$ 595	5833 $\pm$ 1502	4000 $\pm$ 1156
24	859 $\pm$ 28	2106 $\pm$ 229	2072 $\pm$ 156	3734 $\pm$ 505	7733 $\pm$ 818	3352 $\pm$ 388
31	877 $\pm$ 107	1982 $\pm$ 170	1990 $\pm$ 390	3244 $\pm$ 312	7043 $\pm$ 601	2947 $\pm$ 361
48	498 $\pm$ 29	1261 $\pm$ 102	713 $\pm$ 51	1889 $\pm$ 177	4635 $\pm$ 215	2161 $\pm$ 325
72	—	1206 $\pm$ 87	561 $\pm$ 39	1288 $\pm$ 106	3387 $\pm$ 179	2706 $\pm$ 1277

встановити, що процес цих продуктів розподілу по органах є нерівномірним, а їх концентрація в органах і тканинах змінюється по-різному. Найбільший вміст радіоактивних продуктів спостерігається у жировій тканині (табл. 1), що, на нашу думку, пов'язане з високою ліпофільністю  $^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепаму.

В інших органах (нирки, печінка, селезінка, серце) зареєстроване швидке зниження вмісту радіоактивних продуктів у першу годину після внутрішньовенного введення  $^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепаму, тимчасом як подальше зменшення вмісту радіоактивних продуктів відбувається з меншою швидкістю (див. табл. 1).

Імовірно, ці органи належать до центрального відсіку кінетичної схеми розподілу препарату в організмі, чим зумовлене швидке зниження концентрації радіоактивних продуктів протягом першої години після введення.

Раніше нами було показано, що внутрішньовенне введення  $^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепаму забезпечує стабільний протисудомний ефект протягом 72 год при одноразовому внутрішньовенному введенні [2]. Можливо, повільна зміна вмісту  $^{14}\text{C}$ -продуктів у органах, особливо у

біофазі дії — в головному мозку, забезпечує тривалість фармакологічної дії препарату.

Зважаючи на те, що нейрофармакологічні властивості ефірів 3-гідроксифеназепаму визначаються властивостями їх основного метаболіту — 3-гідроксифеназепаму, практичний інтерес становить вивчення вмісту у плазмі крові та головному мозку як вихідного  $^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепаму, так і його основного метаболіту — 3-гідроксифеназепаму.

Як видно з наведених даних (табл. 2), вміст  $^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепаму і в головному

мозку, і у плазмі крові незначно знижується протягом першої години після введення, а потім підтримується на постійному рівні. Для 3-гідроксифеназепаму спостерігається трохи інша картина. Максимальний вміст  $^{14}\text{C}$ -3-гідроксифеназепаму у крові відзначається у перші півгодини після введення, тимчасом як у головному мозку — через годину (див. табл. 2).

На підставі визначення вмісту  $^{14}\text{C}$ -продуктів у крові та головному мозку були обчислені фармакокінетичні параметри для  $^{14}\text{C}$ -3-гідроксифеназепаму та  $^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепаму

Таблиця 2

**Вміст лауроїлоксифеназепаму та продуктів його гідролізу у плазмі крові і мозку експериментальних тварин, імп/хв/год(см<sup>3</sup>), 0,1 Кі/моль, [C] = 10 мг/кг, M $\pm$ m, n=5**

Час, год	Кров		Мозок	
	$^{14}\text{C}$ -3-гідроксифеназепам	$^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепам	$^{14}\text{C}$ -3-гідроксифеназепам	$^{14}\text{C}$ -лауроїлоксифеназепам
0,25	1974 $\pm$ 67	262 $\pm$ 49	1580 $\pm$ 246	320 $\pm$ 93
0,5	1201 $\pm$ 57	174 $\pm$ 6	1639 $\pm$ 155	205 $\pm$ 8
1	1304 $\pm$ 67	120 $\pm$ 27	2387 $\pm$ 189	272 $\pm$ 13
3	1228 $\pm$ 59	110 $\pm$ 1	2059 $\pm$ 96	207 $\pm$ 13
5	833 $\pm$ 148	102 $\pm$ 8	1852 $\pm$ 372	211 $\pm$ 20
18	420 $\pm$ 37	156 $\pm$ 17	2033 $\pm$ 327	197 $\pm$ 21
24	329 $\pm$ 20	145 $\pm$ 38	1326 $\pm$ 126	195 $\pm$ 20
31	781 $\pm$ 131	118 $\pm$ 23	1260 $\pm$ 130	188 $\pm$ 16
48	205 $\pm$ 33	115 $\pm$ 24	440 $\pm$ 48	177 $\pm$ 15
72	—	—	364 $\pm$ 37	174 $\pm$ 5



Таблиця 3

**Фармакокінетичні параметри лауроїлоксифеназепаму та 3-гідроксифеназепаму у плазмі крові та головному мозку, [C] = 10 мг/кг, 0,1 Кі/моль**

Параметри	<sup>14</sup> C-3-гідроксифеназепам	<sup>14</sup> C-лауроїлоксифеназепам	Загальна радіація
Мозок			
AUC <sub>0-∞</sub> , імп/хв/год/см <sup>3</sup>	90994±2736	100605±2870*	248625±11941
MRT, год	35±1	499±10*	88±2
k <sub>ел</sub> , год <sup>-1</sup>	0,030±0,005	0,0020±0,0001*	0,010 ±0,001
C <sub>max</sub> , (імп/хв)·год/см <sup>3</sup>	2387±189	320±93*	3569 ±200
T <sub>max</sub> , год	1,0	0,25	1
Cl <sub>заг</sub> , л			
Кров			
AUC <sub>0-∞</sub> , (імп/хв)·год/см <sup>3</sup>	31083±882	17584±3255	71948±2194
MRT, год	22±1	105±4	38±1
k <sub>ел</sub> , год <sup>-1</sup>	0,05±0,01	0,010±0,004	0,030±0,004
C <sub>max</sub> , (імп/хв)·год/см <sup>3</sup>	1974±67	262±49	1948±146
T <sub>max</sub> , год	0,25	0,25	0,5
Cl <sub>заг</sub> , л			56

Примітка. \* — P<0,001 (відносно <sup>14</sup>C-3-гідроксифеназепаму).

(табл. 3). Як видно з наведених даних, при внутрішньовенному введенні складного ефіру час утримання для <sup>14</sup>C-лауроїлоксифеназепаму більш тривалий,

ніж для <sup>14</sup>C-3-гідроксифеназепаму, і відповідно становить (123,3±36,2) і (40,08±9,07) год для крові та (554±30) і (35,2±±6,6) год для головного мозку.

Також необхідно відзначити зниження показників k<sub>ел</sub> практично на порядок для <sup>14</sup>C-лауроїлоксифеназепаму. Можливо, це зумовлює акумуляцію цієї сполуки в організмі, а основний процес виведення здійснюється за рахунок 3-гідроксифеназепаму.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Пиотровский Л. Б.* Пролекарства: цели, принципы и перспективы / Л. Б. Пиотровский, М. А. Думкиус // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 6. — С. 17-25.

2. *Синтез и фармакологические свойства 3-лауроилокси-7-бром-5(о-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она при его внутривенном и трансдермальном введении* / И. А. Кравченко, А. И. Александрова, С. А. Андронати [и др.] // Вестник Одесского национального университета. — 2003. — Т. 8, вып. 8. — С. 130-136.

3. *Зиньковский В. Г.* Биокинетика и структура новых психотропных препаратов, их предшественников и метаболитов : дис ... доктора биол. наук : 14.00.25 / Зиньковский В. Г. — Одесса, 1994. — 528 с.

УДК 616.24-002-008.6-056.3-057-07:616.153.96-07

В. Й. Кресюн, Н. Г. Семенців, М. С. Регада

## ЗМІНИ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ БІЛКОВОГО ОБМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Одеський державний медичний університет,  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

### Вступ

Серед великої групи алергічних захворювань бронхолегеневої системи особливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт [1]. Сьогодні дана патологія становить близько 2,3 % усіх бронхолегеневих захворювань [2]. Відомо більше 30 видів даного захворювання [3]. Несприятливий стан екології та соціально-побутових умов прожи-

вання сприяють виникненню і поширенню серед населення нових форм екзогенного алергічного альвеоліту [4]. Діагностика даної патології є складною через відсутність чітких клінічних ознак і подібність клінічної картини з пневмонією, бронхіальною астмою, туберкульозом [3; 4].

Незважаючи на наявність численних публікацій, які стосуються вивчення екзогенного

алергічного альвеоліту, питання діагностики захворювання залишається далеким від остаточного рішення. Недостатньо вивчений патогенез даної патології, зокрема стан білкового обміну. Оскільки білки посідають центральне місце у процесах життєдіяльності організму, то порушення їх обміну є елементом патогенезу всіх патологічних процесів [5]. Упродовж останніх років встановлено, що

