

сант іміпрамін у дозі 25 мг/кг. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти лише незначно зменшує депресогенний вплив резерпіну. Поєднання антиамнестичних й антидепресивних властивостей є привабливим із точки зору клінічної психофармакології. Можна вважати за доцільне розробку лікарських засобів на основі похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

Висновки

1. N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) (сполука 2) на моделі резерпінової депресії чинить виражену антидепресивну дію за критеріями зменшення гіпотермії та блефароптозу, перевершуючи класичний антидепресант іміпрамін.

2. Механізм антидепресивної дії досліджуваної сполуки може бути пов'язаний із впливом на обмін церебральних моноамінів.

3. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти

(сполука 1) не виявляє антидепресивної дії на моделі резерпінової депресії у щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Костюченко С. И. Эпидемиология психического здоровья в Украине / С. И. Костюченко // *Нейро news*. – 2008. – № 2. – С. 9–13.

2. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в тесті Порсолта / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко [та ін.] // *Клінічна фармація*. – 2009. – № 1. – С. 47–49.

3. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник [та ін.] // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 89–92.

4. Патент на корисну модель № 51222 Україна, МПК А61Р 25/00. Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / В. В. Болотов, С. В. Колісник, С. Ю. Штриголь [та ін.]. – № u2009 13536 ; заявл. 25.12.2009 ; опубл. 12.07.2010, Бюл. № 13. – 6 с.

5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд. перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

6. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2009. – Т. 2 (26), № 9. – С. 139–142.

7. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на рівень моноамінів у головному мозку мишей / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 133–137.

8. Порівняльна оцінка антигіпоксичної активності амідів і ефірів у ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / І. І. Шевцов, Е. Л. Торяник, В. І. Березняков [та ін.] // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 83–85.

9. Штриголь С. Ю. Модуляція фармакологічних ефектів при різних солевих режимах / С. Ю. Штриголь. – Х. : Авіста-ВЛТ, 2007. – 360 с.

10. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С. Ю. Штриголь, О. О. Стіхарний, С. В. Колісник [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2008. – № 4 (56). – С. 75–77.

11. *Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe* / M. King, I. Nazareth, G. Levy [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 19. – P. 362–367.

УДК 615.213:615.015.4:615.015.5

О. О. Ярош

ТКАНИННА БІОДОСТУПНІСТЬ АНТИЕПІЛЕПТИЧНОЇ СПОЛУКИ АГВ-31 У МОЗОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ЇЇ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Лікарські засоби з групи антиепілептичних препаратів (АЕП) досить різноманітні за хімічним походженням, однак усі вони ефективно запобігають судомним нападам тільки у 60–80 % пацієнтів, що пов'язано зі швидким розвитком толерантності. Не є винятком щодо розвитку зниженої чутливості до профільної дії і засоби нового покоління — топіра-

мат, фелбамат і ламотрижин. До них також розвивається толерантність, і лікарі змушені переходити від оптимальної монотерапії до менш привабливого комбінованого лікування епілепсії. Однак навіть комбінований підхід до фармакотерапії не завжди розв'язує проблему, оскільки існує перехресна толерантність і успіх ди- або трикомпонентної

терапії залишає тільки один напрямок для її вирішення — пошук невідомих раніше молекул АЕП.

Звичайно, пошук перспективних АЕП бажано вести серед нових класів хімічних сполук, щоб уникнути в майбутньому розвитку перехресної резистентності. Сподівання знайти такий клас хімічних сполук увінчалися успіхом у наукових



співробітників відділу нейрофармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Їм вдалося виявити серед похідних монокарбаматів, синтезованих в Інституті органічної хімії НАН України, структуру, яка за більшістю показників задовольняла вимоги до претендента на роль ефективного АЕП (Патент № 82566, 2008). Ним виявилось похідне під умовною назвою AGB-31, фармакодинамічні властивості якого були ретельно проаналізовані у відділі нейрофармакології під керівництвом зав. відділу проф. Л. О. Громова [4; 5].

Нові протисудомні засоби мають перспективу впровадження тільки за умов наявності у них відповідних властивостей, зокрема здатності подолання гематоенцефалічного бар'єру в терапевтичних дозах, тобто таких, що викликають антиепілептичний ефект без нарощування побічних явищ. Досліджені раніше основні фармакокінетичні показники нової сполуки, визначені при її пероральному введенні, показали наявність у AGB-31 такої можливості [6], однак особливості мозкової кінетики до останнього часу залишалися невідомими. Проникнення, а також інші особливості тканинної мозкової абсорбції, розподілу, метаболізму й екскреції (APME) мають високу цінність (теоретичну, фундаментальну) для загальної фармакології та біохімії як основа для прогнозування властивостей інших, подібних до цієї сполуки похідних монокарбаматів. Ці дані є також вельми актуальними для практичної, тобто клінічної фармакології та терапії, зважаючи на те, що антиепілептична сполука AGB-31 є представником зовсім нового, невідомого для групи протисудомних препаратів, засобом з антиепілептичною ефективністю.

Метою нашого дослідження є вивчення показників APME

для мозкової тканини та їх порівняння з уже відомими даними для фармакокінетики AGB-31 у крові.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 68 білих статевозрілих щурах обох статей масою 200–320 г, вирощених у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» при стандартних умовах утримання. Тваринам перорально через спеціальний металевий зонд вводили сполуку AGB-31 із розрахунку 110 мг/кг маси тіла з додаванням поверхнево-активної речовини Твін-80. Кров брали після декапітації тварин під ефірним наркозом через 0,5; 1; 2; 4; 5; 6; 8 та 10 год після введення досліджуваної сполуки.

Пробопідготовка хроматографування виконувалася кількома етапами. Проби крові поетапно готували до хроматографування методом осадження білково-ліпідних складових крові додаванням 0,5–0,8 мл метанолу, витримування в ультразвуковій бані протягом 5 хв при температурі 55 °С, центрифугування протягом 30 хв при 8000 об/хв, осадження і подальшого досушування, а потім розведення сухого залишку в рухомій фазі (суміш 0,5 % розчину мурашиної кислоти і 90–10 % водного розчину ацетонітрилу). Екстракцію сполуки AGB-31 з мозкової тканини здійснювали після попереднього подрібнення (розтирання) мозку, додавання до кожної проби по 1 мл хлороформу і подальшого центрифугування протягом 10 хв. Після відбору надосадової рідини тричі інтервально додавали по 1 мл хлороформу з подальшим центрифугуванням проб при 8000 об/хв. Хлороформ відганяли на водяній бані, а до сухого залишку додавали по 1 мл ацетонітрилу й отриманий розчин хроматографували. Використову-

вали метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у поєднанні з мас-детекцією для підвищення чутливості при кількісному моніторингу екзогенних органічних сполук у біологічних об'єктах [1; 6; 7–10].

Детекцію і кількісне визначення AGB-31 здійснювали методом ВЕРХ за допомогою мас-спектрометра "Agilent 1200" (США). Хроматографування виконували з використанням двох аналітичних колонок Rapid Resolution HT Cartridge 4,6 × 30 mm; 1,8 μm Zorbax SB-C18 і Agilent XDB-C18 4,6 × 50 mm; 1,8 μm, з'єднаних послідовно. Об'єм ін'єкції 5 мкл. Швидкість потоку 1,0 мл/хв при температурі 45 °С. Мобільна фаза H₂O — MeOH (50 : 50). Детектор G6130A Quadrupole LC/MS System, спосіб іонізації — електроспрей (ES) позитивних іонів (Positive Ion), метод реєстрації — SIM Method (238 m/z). Фрагментор 120, напруга на капілярі 4000 В, температура газу 250 °С, швидкість газу 12 л/хв, тиск розпилювача 35 psig. Тривалість аналізу 8,5 хв.

Обчислення результатів експериментів здійснювалося статистичною обробкою кількісних даних за допомогою комп'ютерних програм Excel Microsoft Statistica 6.0, а різницю вважали вірогідною при умові відповідності t-критерію Стьюдента [2; 3].

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка результатів, отриманих у процесі дослідження, свідчить, що після перорального введення початкова концентрація AGB-31 у крові досягала на 30-й хвилині у середньому (53,0±7,5) нг/мл, а в тканинах головного мозку на цей час — тільки (7,8±4,0) нг/г, тобто була майже в 7 разів нижчою (табл. 1).

У подальшому процес всмоктування наростав в обох середовищах і концентрація сполуки через 60 хв після введен-



Таблиця 1
Порівняльні рівні вмісту
AGB-31 у крові та тканині
головного мозку щурів
після введення сполуки
в дозі 110 мг/кг маси тварин,
M±m

Час після перорального введення сполуки, год	Концентрація AGB-31		% до крові
	у крові, нг/мл	у тканинах мозку, нг/г	
0,5	53,0±7,5	7,8±4,0	14,7
1	76,4±11,3	21,10±5,75	27,6
2	83,8±20,8	18,00±6,65	21,6
4	47,4±11,3	6,05±2,15	12,8
5	52,9±5,3	4,50±3,25	8,5
6	92,2±10,5	7,45±5,65	8,1
8	23,4±3,6	1,090±0,175	4,7
10	13,9±2,1	0,59±0,20	4,2

ня збільшувалася як у крові, так і в мозку, однак з різною інтенсивністю. У крові рівень сполуки підвищувався в середньому до (76,4±11,3) нг/мл, тобто зростання досягало 44,2 %, а в тканинах мозку збільшення концентрації становило в середньому 170,5 % — з (7,8±4,0) до (21,1±5,8) нг/г, тобто рівень AGB-31 у мозку збільшувався майже втричі. Це може свідчити, що афінитет досліджуваної сполуки до мозкових нейронів і глії був значно вищим, ніж до крові та її формених елементів (рис. 1).

У наступному періоді, тобто через 120 хв після введення, рівень сполуки в крові продовжував збільшуватися, хоча і не так інтенсивно, як у попередній період, проте збільшення становило близько 11 % — з (76,4±11,3) до (83,8±20,8) нг/мл. Натомість у мозковій тканині можна було спостерігати вже зворотний процес: закінчення альфа-фази і процесу всмоктування зі збільшенням рівня та початок бета-фази з поступовим зменшенням вмісту досліджуваної сполуки, тобто її метаболізм та елімінацію з

мозку в кров. У цей період в кількісному вимірі концентрація AGB-31 у мозковій тканині зменшувалася з (21,1±5,8) нг/г (60 хв) до (18,0±6,7) нг/г (120 хв), тобто рівень потенційного препарату знизився у середньому на 14,7 %.

Період, що реєструвався на 4-й годині після введення сполуки, характеризувався загальним падінням концентрації в обох об'ємах: центральному — крові та периферійному — головному мозку. У цей відрізок часу (240 хв) рівень AGB-31 у крові досягав тільки (47,4±11,3) нг/мл, що було майже на 43,1 % нижче, ніж у попередній період. Натомість у мозку рівень сполуки зменшувався ще більше і сягав в середньому -66,4 %, що може свідчити про вищу швидкість процесу тканинного метаболізму й елімінації з мозкової тканини, ніж з крові.

На 5-й годині після введення субстанції падіння концентрації продовжувалося майже з однаковою швидкістю в обох тканинах: у крові та мозку.

У період з 5-ї до 6-ї години після введення в крові рівень досліджуваної сполуки мав ще один пік підйому концентрації, коли рівень субстанції підвищувався з (52,9±5,3) нг/мл (5-та година) до (92,2±10,5) нг/мл, тобто зростання досягало 74,3 %. У мозковій тканині в

цей же період спостерігалася також друге підвищення рівня концентрації AGB-31, але воно виявилось дещо меншим: з (4,5±3,3) до (7,5±5,7) нг/г, що становило тільки +65,6 %.

У наступні 2 год, тобто з 6-ї до 8-ї години, і в подальшому до 10-ї години, процес елімінації нарощувався і концентрація антиепілептичної сполуки AGB-31 поступово, до 10-ї години, зменшувалася до межі визначення як у крові, так і в мозковій тканині. Зокрема, в крові її рівень на 6-й годині досягав (23,4±3,6) нг/мл, а на 10-й годині — майже вдвічі менше — (13,9±2,1) нг/мл. У ці ж періоди в мозковій тканині вміст сполуки реєструвався на рівні (1,10±0,18) і (0,6±0,2) нг/г відповідно (на 8-й та 10-й годинах). Отже, швидкість елімінації AGB-31 з мозкової тканини в ці періоди була значно вищою, ніж із крові.

За експериментальними показниками, отриманими в досліді на щурах, фармакокінетичні криві, які визначалися для крові та мозкової тканини, суттєво відрізняються як на відрізок часу, відповідному входженню сполуки AGB-31 у внутрішній центральний об'єм крові, так і у фармакокінетичний уявний периферійний об'єм — головний мозок і його тканини.

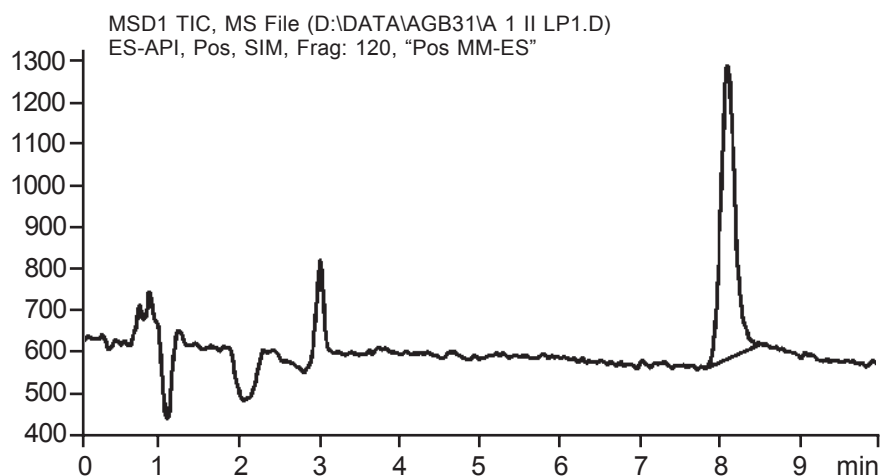


Рис. 1. Типова хроматограма сполуки AGB-31 у тканині мозку при піковому рівні вмісту субстанції (60 хв після перорального введення)



Висновки

1. Антиепілептична сполука AGB-31 характеризується відносно високою проникністю і біодоступністю в кров і меншою — у тканини мозку.

2. Проникнення і розподіл AGB-31 у мозок щурів відбувалося поступовим підвищенням концентрації з першим піком надходження на 60-й хвилині та другим, нижчим піком, — на 6-й годині після перорального введення.

3. Максимальна концентрація досліджуваної сполуки утримувалася в крові протягом перших 6 год, а в мозку — у перші 2 год після перорального введення з поступовим зменшенням до межі визначення в крові на 10-й годині, а в мозку — раніше, на 8-й годині.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Розробка, валідація та апробація методу кількісного визначення нової антиепілептичної сполуки AGB-31 у крові щурів методом високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)* / В. М. Бобков, О. А. Єгоров, О. І. Барчина, О. О. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 56–63.

2. *Варфоломеев С. Д.* Биокинетика / С. Д. Варфоломеев, К. Г. Гуревич. – М. : ФАИР-ПРЕСС, 1999. – 720 с.

3. *Гельман В. Я.* Медицинская информатика : практикум / В. Я. Гельман. – СПб. : Питер, 2001. – 480 с.

4. *Емельянова О. И.* Исследование нейротропных эффектов соединения AGB 31 / О. И. Емельянова // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 42–44.

5. *Противосудорожная активность новых производных карбама-та* / О. И. Емельянова, О. А. Ярош, Л. А. Громов [и др.] // Матер. докладов научн. семинара. Гурзуф, 24–

26.05.2010. – Гурзуф, 2010. – С. 77–81.

6. *Ярош О. О.* Біодоступність нової антиепілептичної сполуки AGB-31 при одноразовому пероральному введенні / О. О. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 2 (21). – С. 74–80.

7. *Brodie M. J.* Response to treatment in newly diagnosed epilepsy / M. J. Brodie, R. Mohanraj // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44, N 9. – P. 14–21.

8. *Gaviraghi G.* Pharmacokinetic Challenges in Lead Optimization / G. Gaviraghi, R. J. Barnaby, M. Pellegatti. – Verona, 2002. – 324 p.

9. *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research* / B. Testa, H. Waterbeemd, G. Folkers, R. Guy. – Verlag Helvetica Chimica Acta. Zurich, 2001. – 655 p.

10. *Wagner J.* Time to reach steady state and prediction of steady state concentration for drugs obeying Michaelis–Menten elimination kinetics / J. Wagner // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1978. – Vol. 6. – P. 209–225.

УДК 612.014.46-616.36-002-678.048-616.08+616.092.9

Т. А. Бухтіарова, Л. М. Шеремета

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІПОФЛАВОНУ ТА ДЕЯКИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Івано-Франківський національний медичний університет

Вступ

Хронічні токсичні гепатити, незалежно від етіологічного чинника (алкоголь, хімічні токсиканти тощо), супроводжуються ураженням мембран гепатоцитів і порушенням білково-синтетичної та детоксикуючої функцій печінки. У патогенезі токсичних гепатитів провідну роль відіграють цитоліз, активація перекисного окиснення ліпідів і процеси фібротизації печінкової тканини, порушення складу та функції мембран гепатоцитів [5]. Це пояснює необхідність введення у схеми лікування фосфоліпідних препаратів (що містять фосфати-

дилхолін), які впливають на всі етапи розвитку захворювання. Їх терапевтичний вплив зумовлений спектром активності есенціальних фосфоліпідів: відбудова цілісності мембран гепатоцитів, реставрація структури мембран, нормалізація їх метаболічного потенціалу, активація мембранних фосфоліпідзалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, метаболізм ліпідів у процесі синтезу ліпопротеїнів у печінці [2; 9].

Тіотріазолін має властивості майже «ідеального» гепатопротектора, тому що, крім гепатопротекторної, має ще анти-

оксидантну, протиішемічну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу та протизапальну дію [3; 12]. Силібор — препарат рослинного походження, який містить у своєму складі флавоноїди, виділені з плодів *Silybum marianum* (розторопші плямистої): силікринин, силібінін, силідіанін. Препарат має гепатопротекторну дію завдяки мембраностабілізуючій та антиоксидантній активності флавоноїдів, інгібує перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), запобігаючи руйнуванню мембран клітин печінки, і нейтралізує в печінці вільні радикали. Флавоноїди розторопші сприяють прискоренню процесів регене-

