

hastening the organization of granulative tissue and shortening the terms of the wound's healing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берченко Г. Н., Николаев А. В., Арутюнян Б. Н. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1986, 2, с. 161.
2. Берченко Г. Н., Николаев А. В., Толстых П. И. и др. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1986, 6, с. 575.
3. Берченко Г. Н., Николаев А. В., Арутюнян Б. Н. и др. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1987, 1, с. 7.
4. Веремеенко К. Н., Опанащенко Г. А., Карпенко Г. Ф. и др. Вестник оториноларингол., 1985, 6, с. 65.
5. Сорокин А. Г. В кн.: Имобилизованные ферменты в медицине и медицинской промышленности. Л., 1982, с. 5.
6. Шехтер А. Б., Николаев А. В., Берченко Г. Н. Арх. патол., 1977, 5, с. 25.
7. Bitterman P. B., Adelberg S., Cristal P. R. J. Clin. Investigation, 1983, 72, 5, 1801.
8. Carrico T. J., Mehrhof A. I., Cohen I. K. Surg. Clin. North Amer., 1984, 64, 4, 721.
9. Nasserman S. The mast cell: its role in health and disease (ed. Pepys J.) London, 1979. Pitman Med. Publ., Co.

УДК 615.24

Н. А. ОТИЕВА, А. С. ОГАНЕСЯН, Т. С. ТАДЕВОСЯН, И. А. ДЖАГАЦПАНЯН

ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ПОЛОМ РАЗЛИЧИЯ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ ФУБРОМЕГАНА

Результаты фармакокинетических исследований фубромегана у самок и самцов крыс свидетельствуют, что после перорального введения препарата существенных различий в скоростях абсорбции и элиминации в зависимости от пола не наблюдается. Однако отмечено значительное повышение содержания основного метаболита фубромегана—бромфуранкарбоновой кислоты—в сыворотке крови и моче самцов. Предполагается, что метаболизм фубромегана в организме самок происходит с меньшей интенсивностью, чем у самцов.

Фубромеган (йодметилат α -метил- γ -диэтиламинопропилового эфира 5-бромфуран-2 карбоновой кислоты), обладая широким спектром фармакологического действия, нашел применение в клинической практике в качестве ульцеропротективного, бронхоспазмолитического и утеротонического средств [1, 5, 7]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об изменении кинетики всасывания, распределения, метаболизма и экскреции ряда лекарственных препаратов в зависимости от пола [2, 6, 8]. Изучения влияния пола на фармакокинетику четвертичных аммониевых соединений до настоящего времени не проводилось. В связи с этим представляет интерес сравнительный анализ фармакокинетических параметров фубромегана у самок и самцов крыс.

Материал и методы

В экспериментах использовались самки и самцы белых беспородных крыс массой 140—160 г. Фубромеган вводили перорально в форме

водного раствора субстанции в дозе 10 мг/кг. За 24 часа до начала эксперимента животные лишались пищи. Мочу крыс собирали в специальные метаболические клетки через 24, 48, 72 и 96 часов после введения. Животных забивали декапитацией, пробы крови отбирали через 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0 и 8,0 часов после введения фубромегана.

Количественное определение фубромегана и его метаболита бромфуранкарбоновой кислоты в биологических пробах проводили согласно разработанному нами методу [4] (чувствительность— 10^{-10} м; степень извлечения из биоматериала: фубромегана— $90 \pm 3\%$, бромфуранкарбоновой кислоты— $82 \pm 2\%$). Концентрацию извлеченных соединений определяли спектрофотометрически, используя прибор «Спекорд М-40».

Контрольными образцами служили обработанные аналогичным способом извлечения из сыворотки крови и мочи крыс, не получавших фубромегана.

Модельно-независимые фармакокинетические параметры фубромегана были рассчитаны методом последовательного логарифмирования: по Ritschell [9].

Результаты и обсуждение

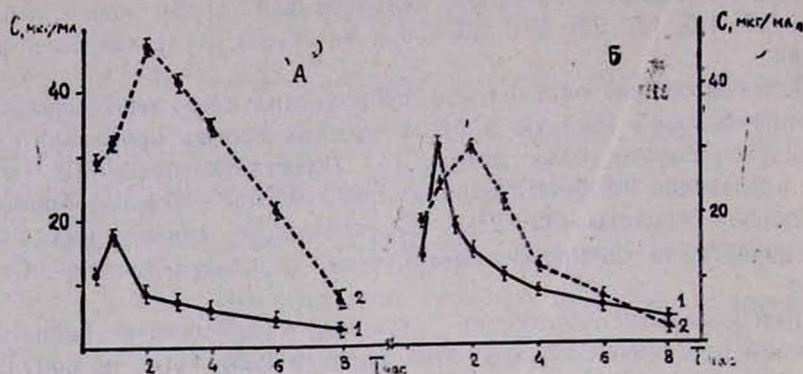
После перорального введения фубромегана самцам и самкам максимальная концентрация препарата в сыворотке крови устанавливается через час. Однако при этом содержание неизмененного препарата в сыворотке самок значительно выше, чем у самцов (31,0 и 16,4 мг/мл соответственно). В дальнейшем концентрация фубромегана экспоненциально снижается и через 8 часов в сыворотке определяется 3 и 4 мг/мл соединения у самцов и самок соответственно (рисунок). Установлено, что существенных различий в скоростях абсорбции (K_a) и элиминации (K_{el}) препарата в зависимости от пола не наблюдается, хотя среднее время удержания соединения (MRT) у самок составляет 4,02 часа, а у самцов увеличивается до 4,92 часа (таблица).

Несмотря на сходство полученных в обеих группах животных фармакокинетических кривых, установлено различие в величинах площадей под ними. Так, площадь под кривой (AUC), характеризующая общее содержание препарата в крови, значительно выше у самок, чем у самцов, составляя 106,6 и 71,7 мг·ч/мл соответственно.

Ранее нами было обнаружено, что большая часть поступившего в кровь препарата элиминирует из организма путем биотрансформации, подвергаясь гидролизу по эфирной связи с образованием бромфуранкарбоновой кислоты и соответствующего аминспирта [3]. Поэтому параллельно с фармакокинетикой фубромегана проводилось изучение динамики концентрации в сыворотке крови одного из метаболитов препарата—бромфуранкарбоновой кислоты (БФ).

Сравнительный анализ фармакокинетических кривых БФ и фубромегана показал, что у самцов в интервале 0,5—6 часов после перорального введения препарата концентрация метаболита в сыворотке крови существенно выше концентрации неизмененного препарата. Выявление сывороточных концентраций данных соединений происхо-

дит только через 8 часов после введения фубромегана вследствие более высокой скорости элиминации БФ (K_{el} —0,39 и 0,17 ч⁻¹ для БФ и фубромегана соответственно, рис. А).



Изменение концентрации фубромегана (1) и бромфуранкарбоновой (2) кислоты в сыворотке крови самцов (А) и самок крыс (Б) после перорального введения фубромегана. На оси ординат—концентрация веществ ($\mu\text{кг/мл}$), на оси абсцисс—время после введения фубромегана (часы).

После введения фубромегана самкам максимальная концентрация БФ в сыворотке крови, как у самцов, определяется через 2 часа, составляя 31,2 $\mu\text{кг/мл}$. Затем уровень метаболита снижается и через 8 часов определяется всего 1 $\mu\text{кг/мл}$ соединения (рис. Б).

Основные фармакокинетические параметры фубромегана у самок и самцов крыс

Параметры	Самки	Самцы
K_a , ч ⁻¹	2,51	2,73
AUC, $\mu\text{кг} \cdot \text{ч/мл}$	106,6	71,67
K_{el} , ч ⁻¹	0,168	0,175
$T_{1/2}$ час	4,12	3,96

Несмотря на то, что в интервале 1—6 часов после введения фубромегана содержание БФ в сыворотке крови крыс независимо от пола животных выше концентрации неизмененного препарата, общее количество образовавшегося метаболита за тот же промежуток времени значительно меньше у самок, чем у самцов (AUC—122,5 и 264,52 $\mu\text{кг} \cdot \text{ч/мл}$ соответственно).

Экскреция фубромегана и его метаболита с мочой также изменяется в зависимости от пола животных. Так, после перорального введения препарата его куммулятивное содержание в моче самцов, собранной в течение 4 суток, составляет 11%, а БФ—27% от введенной дозы фубромегана. У самок выведение неизмененного препарата несколько выше (18%), а содержание БФ снижается до 17% от общей дозы.

Наличие в сыворотке крови и моче животных значительных количеств метаболита фубромегана—БФ свидетельствует о том, что ос-

новным путем элиминации фубромегана как у самок, так и самцов является его биотрансформация. Отмеченное высокое содержание БФ в крови особенно в первые часы (0,5—2 ч) после перорального введения препарата позволяет предположить, что метаболизм фубромегана происходит в основном в печени крыс, причем уровень образовавшегося метаболита в крови значительно выше у самцов, чем у самок.

Известно, что активность некоторых ферментных систем печени, ответственных за биотрансформацию лекарственных веществ, выше у самцов, чем у самок, что является основной причиной более интенсивного метаболизма многих препаратов (гексобарбитал, этилморфин, бензипирен, тестостерон и др.) у самцов [2]. По-видимому, этим и можно объяснить более высокий уровень фубромегана в сыворотке крови и моче самок.

Таким образом, существенных различий в характере фармакокинетики фубромегана у самок и самцов крыс не наблюдается. Однако интенсивность метаболитических превращений фубромегана (гидролиз) у самцов значительно выше, чем у самок, что в какой-то мере может повлиять на фармакологическую активность препарата в целом.

Кафедра технологии лекарств
Ереванского медицинского института

Поступила 18/IV 1988 г.

Ն. Ա. ՕՏԻԵՎԱ, Ա. Ս. ՀՈՎՀԱՆԵՍՅԱՆ, Թ. Ս. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ, Ի. Ա. ԶԱՂԱՅՊԱՆՅԱՆ

ՖՈՒԲՐՈՄԵԳԱՆԻ ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱՅԻ ՍԵՌՈՎ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՏԱՐԲԵՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Արու և էգ առնետների մոտ ֆուբրոմեգանի ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ դեղամիջոցի ներմուծումից հետո արտորդիկի և էլիմինացիայի առանձնապես մեծ տարբերություններ չեն նկատվում՝ կախված առնետների սեռից: Բայց նկատվել է ֆուբրոմեգանի հիմնական մետաբոլիտի բրոմֆուրանկարբոնաթթվի պարունակության զգալի բարձրացում էգ առնետների արյան շրճուկում և մեզում: Ենթադրվում է, որ ֆուբրոմեգանի մետաբոլիզմը էգ առնետների օրգանիզմում կատարվում է պակաս ինտենսիվությամբ քան արու առնետների մոտ:

N. A. OTIYEVA, A. S. HOVANESSIAN, T. S. TADEVOSIAN,
I. A. DJAGHATSPANIAN

THE DIFFERENCES IN PHARMACOKINETICS OF FUBROMEGAN, DETERMINATED BY SEX

The results of pharmacokinetic studies of fubromegan in male and female rats show that after peroral administration of the drug there are not observed any significant differences dependent on the sex in the absorption's and elimination's speed. But it has been observed a significant increase of fubromegan's main metabolite-bromfurancarbonic acid's content in the blood serum and urine of the male rats. It is supposed that the fubromegan's metabolism in the female organism takes place less intensively, than in males.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян Р. А. Биол. журн. Армении, 1960, XXXII, 3, с. 55.
2. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. В кн.: Биотрансформация лекарственных веществ М., 1981.
3. Оганесян А. С. Рукопись деп. в ВИНТИ за № 616683, 1986.
4. Оганесян А. С., Джагацпаян И. А. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1987, 1, с. 49.
5. Окоев Г. Г. Автореферат канд. дис. Ереван, 1969.
6. Парк Д. В кн.: Биохимия чужеродных соединений М., 1974.
7. Радбиль О. С. В кн.: Фармакологические основы лечения болезней органов пищеварения. М., 1976.
8. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. В кн.: Клиническая фармакокинетика. М., 1985.
9. Ritschell W. A. In: Handbook of basic pharmacokinetics, W—L., 1976.

УДК 612.115.35 : 615.273.53

Е. А. УШКАЛОВА, В. Ф. КРЕМНЕВА, Л. К. ОВЧИННИКОВА, Н. В. ЩЕГЛОВА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЭФФЕКТА НАТРИЕВЫХ И КАЛЬЦИЕВЫХ СОЛЕЙ ГЕПАРИНА ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

В опытах на кроликах показано, что натриевые соли гепарина как легочного, так и мукозного происхождения оказывают при подкожном введении нестабильный антикоагулянтный эффект, сопровождающийся пиками гипокоагуляции и «феноменом отдачи». Кальциевые соли гепарина имеют более ровное и продолжительное антикоагулянтное действие и не вызывают «феномена отдачи».

Гепарин является средством выбора для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений при различных заболеваниях. Быстрое наступление лечебного эффекта, высокая антикоагулянтная активность вследствие воздействия на все этапы свертывания крови при отсутствии выраженных побочных реакций объясняют широкое применение этого мукополисахарида [5].

Однако использование гепарината натрия для подкожных инъекций ограничивается неравномерностью его всасывания с места введения и частым развитием гематом [1, 12, 20]. В связи с этим во Франции в 1966 г. была введена в клиническую практику новая соль гепарина — гепаринат кальция, специально созданная для применения подкожным путем.

Специфический эффект гепарина зависит не только от соли, в виде которой он используется, но также и от источника его выделения [3, 6]. Наиболее важными источниками промышленного получения гепарина являются легкие крупного рогатого скота и слизистая оболочка кишечника свиней [14].

В СССР в течение длительного времени промышленность выпускала натриевую соль гепарина легочного происхождения. В конце 70-х годов во ВНИИ технологии кровезаменителей и гормональных препаратов была разработана технология получения натриевой соли гепарина из слизистой оболочки (мукозы) кишечника свиней, являющейся многотоннажным отходом пищевой промышленности и дающей