

ними гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні еталонного актопротектора бемітила (ЛД<sub>50</sub> 1120 мг/кг) [Квитчатая, 2001], слід відмітити, що приєднання до бензімідазолу кислот циклу Кребса, не змінює або зменшує токсичність похідних бемітилу. Так, БМ та БФ ідентичні за показником ЛД<sub>50</sub> до бемітилу, решта досліджуваних сполук є менш токсичними за еталонний актопротектор.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані в результаті роботи дані дозволяють характеризувати досліджувані похідні бензімідазолу та

кислот циклу Кребса при пероральному введенні білим мишам як малотоксичні речовини і тому перспективні для подальших досліджень їх фармакологічних властивостей.

2. ЛД<sub>50</sub> похідних бензімідазолу та кислот циклу Кребса знаходяться в межах 1016-1870 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам.

3. Досліджувані сполуки можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин.

Нові похідні бензімідазолу та кислот циклу Кребса представляють інтерес для подальшого вивчення їх фармакологічних властивостей, зокрема, актопротекторних та протигіпоксичних.

### Список літератури

- Бемитил (bemitylum) - антигіпоксанти, актопротектори: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. / [Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лызики и др.]. - К., 2001. - 44 с.
- Фармакологическая коррекция утомления / [Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В.Ф. Катков и др.]. - М.: Медицина, 1984. - 208 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
- Зарубина И. В. Молекулярная фармакология антигіпоксантов / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. - СПб.: Издательство Н-Л, 2004. - 368 с.
- Квитчатая А.И. Вестибулопротекторная активность и механизм действия бемитила и этоксибемитила: дис. кандидата мед. наук: 14.03.05 / Квитчатая А.И. - Киев, 2001. - 191 с.
- Гигиена и санитария / [Т.В. Пастушенко, Л.Б. Маруший, А.А. Жуков, Ю.А. Пилипенко]. - 1985. - № 6. - С. 46-48.
- Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И. В. Коваль, Н. В. Вдовенко, В. А. Козловский, В. П. Кутняк // Спорт. мед. - 2008. - № 1. - С. 36-41.
- Тишкин В.С. Влияние а-кетоглутарата, малата и а-глицерофосфата на биоэнергетические процессы в ишемизированном сердце / В.С. Тишкин // Укр. биохим. журн. - 1990. - Т. 62, № 4. - С. 93-96.
- Фармакология спорта; под ред. С. А. Олейник, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфула. - Киев: Олимпийская л-ра, 2010. - 638 с.
- Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи / [Е. А. Селиванов, Л. В. Слепнева, Н. Н. Алексеева и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. - 2012. - № 1(39). - С. 85-94.

**Драчук О.П.**

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА И КИСЛОТ ЦИКЛА КРЕБСА

**Резюме.** При исследовании острой токсичности на мышах установлено, что новые производные бемитила и кислот цикла Кребса по показателю ЛД<sub>50</sub> могут быть отнесены к IV классу малотоксичных веществ. Анализируя зависимость безопасности исследуемых соединений от характера кислотного остатка установлено, что лимонная и α-кетоглутаровая кислоты делают соединения менее токсичными. При сравнении полученных результатов с ЛД<sub>50</sub> эталонного актопротектора бемитила исследуемые соединения обладают подобной или меньшей токсичностью, чем бемитил.

**Ключевые слова:** производные бемитила, кислоты цикла Кребса, острая токсичность.

**Drachuk O.P.**

### RESEARCH OF ACUTE TOXICITY FOR NEW DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLE AND ACIDS OF KREBS CYCLE

**Summary.** It was researched on the mice that the new derivatives of bemithyl and acids of Krebs cycle belong to the 4th class of low-toxic substances. The analysis of dependence between safety of the investigated compounds and the character of acid residual showed that citric and α-ketoglutaric acids do compounds less toxic. The comparison of the received results with LD<sub>50</sub> of standard actoprotector bemithyl indicated that the investigated compounds are similar or less toxic, than bemithyl.

**Key words:** derivatives of bemithyl, acids of Krebs cycle, acute toxicity.

Стаття надійшла до редакції 7.09.2012 р.

© Качула С.О.

УДК: 547.455.623:612.391:599.323.4

**Качула С.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ІНДОМЕТАЦИНУ У ГОЛОДУЮЧИХ ЩУРІВ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ УДФ-ГЛЮКОЗИ

**Резюме.** Біотрансформація відіграє ключову роль в терапевтичному ефекті індометацину, оскільки його метаболіти позбавлені протизапальної дії. На перетворення препарату впливають різні чинники, зокрема введення УДФ-глюкози.

*Результати дослідження показали, що введення УДФ-глюкози на фоні голодування щурів, прискорює елімінацію неметаболізованого індометацину, зумовлює зменшення часу напіввиведення та середнього часу утримання препарату в крові й збільшує його кліренс з плазми крові.*

**Ключові слова:** УДФ-глюкоза, голодування, біотрансформація, індометацин, параметри фармакокінетики

### Вступ

Нестероїдні протизапальні препарати заслужено відносяться до життєво важливих лікарських засобів. Уже багато років препарати цієї фармакологічної групи традиційно використовуються при суглобовому синдромі, невралгіях, міалгіях, травматичних запаленнях м'яких тканин, дифузних хворобах сполучних тканин та ін. [Argoff, 2013].

Індометацин - один з популярних препаратів цієї груп, який використовується в різних галузях медицини [Alfaleh et al., 2011]. Біотрансформація індометацину відіграє ключову роль в терапевтичному ефекті препарату, оскільки метаболіти індометацину позбавлені протизапальної дії [Friedman et al., 1991].

Індометацин швидко і майже повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту, а період його напівелімінації складає близько 3-5 годин [Dahan et al., 2007]. Метаболічні перетворення індометацину є багатостадійними і умовно поділяються на 2 фази.

Першою реакцією метаболізму протизапального засобу індометацину є його О-деметилування, яка каталізується ізоферментами підроддини цитохрому P450 2C (у людей - P450 2C9) [Nakajima et al., 1998]. Ще один шлях елімінації індометацину пов'язаний з кон'югацією з глюкуроною кислотою по карбоксильній групі, або по гідроксильній групі, що звільнилась після О-деметилування. Більшість метаболітів індометацину (біля 60%) покидають організм шляхом ниркової екскреції у вигляді глюкуронідів [Mauro et al., 2007].

Голодування є одним з поширених фізіологічних станів, супроводжує багато захворювань і здатне суттєво змінити реакцію організму на дію багатьох лікарських препаратів та токсикантів. Голодування викликає перебудову метаболізму, кінцевою метою якого є пристосування до гострого енергетичного дефіциту. В печінці, жировій тканині та інших органах гальмується ліпогенез і одночасно стимулюються процеси ліполізу, кетогенезу, окиснення жирних кислот та глюконеогенезу.

На фоні голодування відбуваються закономірні зміни активностей ферментів кон'югації, насамперед залежних від УДФ-глюкуронілтрансферазної. УДФ-глюкуронілтрансфераза (КФ 2.4.1.17) це велика родина ферментів, яка налічує більше 50 білків і складається з двох підродин: UGT1 і UGT2 [Miners et al., 2002]. У людини ідентифіковано 16 ізоформ, які відрізняються за субстратною специфічністю. Найбільша їх активність зосереджена в печінці, але потужна експресія білків цієї підроддини відмічена в кишківнику, легенях та нирках [Tukey, Strassburg, 2000]. Процес глюкуронідації традиційно вважається таким, що веде до детоксикації ксено- і ендобіотиків. З літературних даних відомо, що

при голодуванні процеси глюкуронідної кон'югації зменшуються [Xu et al., 2012]. Тому можна припустити, що за умов такого стану і зміниться біотрансформація індометацину. УДФ-глюкоза являється субстратом УДФ-глюкуронілтрансферази і як вона вплине на метаболічні перетворення індометацину не досліджено.

У зв'язку з цим метою роботи було дослідження впливу УДФ-глюкози в умовах голодування, на показники біотрансформації індометацину в плазмі крові щурів.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на нелінійних щурах-самцях масою 180-240 г. Щурі двох груп перед дослідом протягом тижня отримували повноцінний раціон. Потім тварин позбавляли харчування протягом 1, 2 та 3 днів, залишаючи вільним доступ до води. В контрольній групі тварини голодували протягом всього досліду, а в дослідній групі, голодуючим щурам вводили УДФ-глюкози в дозі 300 мг/кг за 3 і 6 годин до введення індометацину. Досліди виконували згідно правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин, затвердженими комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Щурам перорально вводили 30 мг/кг індометацину і через 0,5, 1, 2, 4, 8 та 12 годин в плазмі крові визначали вміст незміненої форми індометацину. Параметри фармакокінетики розраховували за двоохастинною моделлю зі всмоктуванням [Холодов, 1985]. Рівень індометацину в плазмі крові визначали методом рідинної хроматографії, після екстракції з підкисленої плазми крові хлороформом. Використали хроматограф HP 1100 Leonardo (США), колонка Hypersil BDS C18 125x4 mm 5 мкм, елюент 0,03М цитратний буфер рН 3,9 - ацетонітрил (50:50). Швидкість потоку елюенту 1 мл/хв, час виходу індометацину з колонки 5,2 хв., довжина хвилі детектора 260 нм.

### Результати. Обговорення

На першому етапі дослідження для з'ясування можливих механізмів участі субстрату кон'югації - УДФ-глюкози в біотрансформації індометацину було досліджено вплив УДФ-глюкози на динаміку концентрації незміненої форми індометацину в плазмі крові. Ці дані наведені в таблиці 1.

Як видно з наведених даних, введення УДФ-глюкози починаючи з 2 і до 8 годин дещо зменшувало концентрацію індометацину в плазмі крові, вірогідне зниження рівня індометацину було зареєстровано лише на строк 12 годин (зменшення склало 31%).

**Таблиця 1.** Вплив УДФ-глюкози на фоні голодування на динаміку концентрації незміненої форми індометацину в плазмі крові щурів при внутрішньошлунковому введенні індометацину в дозі 30 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Час після введення індометацину, год.	Групи тварин		
	Контроль (голодування), $n=10$	Голодування + УДФ-глюкоза, $n=10$	% до контролю
	Концентрація індометацину в плазмі крові, мкг/мл		
0,5	37,2±6,54	40,2±8,04	108
1,0	44,5±5,05	45,5±4,67	102
2,0	31,8±1,31	30,0±3,36	94
4,0	22,2±2,80	20,0±2,52	90
8,0	13,3±0,65	11,4±0,93	86
12,0	8,78±0,84	6,02±0,50*	69

**Примітка:** знаком \* позначені достовірні відмінності порівняно з контролем.

**Таблиця 2.** Вплив УДФ-глюкози на параметри фармакокінетики індометацину у голодуючих щурів при його внутрішньошлунковому введенні в дозі 30 мг/кг.

Параметри фармакокінетики	Контроль (голодування)	Голодування + УДФ-глюкоза	% до контролю
$C_{max}$ (мкг/мл)	43,3	43,4	100
$t_{max}$ (хв)	39,0	40,0	103
$t_{1/2\alpha}$ (хв)	8,6	9,3	108
$t_{1/2\beta}$ (хв)	396,7	281,6	71
AUC (мкг/год/мл <sup>-1</sup> )	19641	16310	83
MRT (год)	508,6	375,4	74
Cl (мл/хв)	1,53	1,84	120

**Примітка:** параметри фармакокінетики розраховано за середніми з чотирьох величин на основі двохчастинної моделі зі всмоктуванням.

Висновки щодо впливу УДФ-глюкози на елімінацію індометацину знайшли своє підтвердження при

### Список літератури

- Холодов Л.Е. Клиническая фармакокинетика / Л.Е. Холодов, В.П. Яковлев. - М.: Медицина, 1985. - 464 с.
- A decision aid for considering indomethacin prophylaxis vs. symptomatic treatment of PDA for extreme low birth weight infants / K.M. Alfaleh, E. Al Luwaimi, T.M. Alkharfi [et al.] // BMC Pediatr. - 2011. - Vol. 3, № 11. - P. 78.
- A novel mechanism for oral controlled release of drugs by continuous degradation of a phospholipid prodrug along the intestine: in-vivo and in-vitro evaluation of an indomethacin-lecithin conjugate / A. Dahan, R. Duvdevani R, E. Dvir [et al.] // J. Contr. Rel. - 2007. - Vol 119, №1. - P. 86-93.
- Argoff C.E. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain / C.E. Argoff // Mayo Clin. Proc. - 2013. - Vol. 88, №2. - P. 195-205.
- Cytochrome P450 2C9 catalyzes indomethacin O-demethylation in human liver microsomes / M. Nakajima, T. Inoue, N. Shimada [et al.] // Drug. Metab. Dispos. - 1998. - Vol. 26, №3. - P. 261-266.
- Mano Y. Comparison of inhibition potentials of drugs against zidovudine glucuronidation in rat hepatocytes and liver microsomes / Y. Mano, T. Usui, H. Kamimura // Drug Metab. Dispos. - 2007. - Vol. 35, №4. - P. 602-606
- Metabolism and disposition of indomethacin in preterm infants / C.A. Friedman, D.M. Temple, D.F. Wender [et al.] // Dev. Pharmacol. Ther. - 1991. - Vol. 17, №1-2. - P. 1-7.
- Miners J.O. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance / J.O. Miners, R.A. McKinnon, P.I. Mackenzie // Toxicology. - 2002. - Vol. 181-182. - P. 453-456.
- Tukey R.H. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease / R.H. Tukey, C.P. Strassburg // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2000. - Vol. 40. - P. 581-616.
- UDP-glucuronosyltransferase expression in mouse liver is increased in obesity- and fasting-induced steatosis / J. Xu, S.R. Kulkarni, L. Li [et al.] // Drug Metab. Dispos. - 2012. - Vol. 40, №2. - P. 259-266.

*Качула С.А.*

#### **БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ИНДОМЕТАЦИНА У ГОЛОДАЮЩИХ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ УДФ-ГЛЮКОЗЫ**

**Резюме.** Биотрансформация играет ключевую роль в терапевтическом эффекте индометацина, поскольку его метаболиты лишены противовоспалительного действия. На превращения препарата влияют различные факторы, в частности введение УДФ-глюкозы. Результаты исследования показали, что введение УДФ-глюкозы на фоне голодания крыс, ускоряет элиминацию неизмененного индометацина, способствует уменьшению времени полувыведения и среднего времени удержания препарата в крови и увеличивает его клиренс из плазмы крови.

**Ключевые слова:** УДФ-глюкоза, голодание, биотрансформация, индометацин, параметры фармакокинетики.

*Kachula S.A.*

#### **BIOTRANSFORMATION OF INDOMETHACIN IN HUNGRY RATS AGAINST INTRODUCTION OF UDP-GLUCOSE**

**Summary.** Biotransformation plays a key role in the therapeutic effect of indomethacin because its metabolites are devoid of anti-inflammatory action. On conversion of the drug is influenced by various factors, including the introduction of UDP-glucose. The results showed that the introduction of UDP of glucose on the background of starvation rats, accelerates elimination nonmetabolised indomethacin, results in the reduction of semi breeding time in blood and half-life time of the drug and increases its clearance from blood plasma.

**Key words:** UDP of glucose, starvation, biotransformation, indomethacin, pharmacokinetic parameters.

Стаття надійшла до редакції 6.09.2012р.

© Олійниченко А.В.

УДК: 616.53-008:17+616-056.52-02+616.43

*Олійниченко А.В.*

Житомирський інститут медсестринства кафедра "Сестринська справа" (вул. Велика Бердичівська 46/15, м.Житомир, 10002, Україна)

### **ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ, ПОЄДНОАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом. У дослідженні взяли участь 490 пацієнтів, яким окрім загальноклінічного обстеження проводилося добове моніторування рН у стравоході, антропометрія, відеофіброгастроуденоскопія. Автором зроблено висновок, що симптоми печії і здуття живота можуть слугувати надійними діагностичними критеріями гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом. Для діагностики метаболічного синдрому найбільш цінними є такі антропометричні показники: індекс маси тіла (>27,0 кг/м<sup>2</sup>), абдомінальне ожиріння (окружність талії у чоловіків >94 см, у жінок - >80 см,), а також підвищення інтенсивності основного обміну (>1500 ккал/добу). Чинниками ризику для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом, є чоловіча стать і вік більше 50 років. Біль в епігастрії є ознакою рефлюкс-езофагіту, ступінь вираженості якого можна встановити лише при ендоскопії.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діагностичні критерії, антропометрія, основний обмін.

#### **Вступ**

Актуальність проблеми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) поєднаної з метаболічним синдромом (МС) зумовлена зростанням кількості хворих з цією патологією і її ускладненнями. Епідеміологічні дані за наслідками досліджень останніх років свідчать про збільшення як частоти ГЕРХ, так і МС [Вдовиченко та ін., 2006; Острогляд, 2008; Бабак, 2010; Ierardi et al., 2010].

Характерними симптомами ГЕРХ є печія і регургітація, а найбільш поширеним ускладненням - рефлюкс-езофагіт. В основі патогенезу ГЕРХ лежать моторні порушення, сприяючі виникненню гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР). До них перш за все відносять дисфункцію нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і неадекватність перистальтики стравоходу, що забезпечує його кліренс. Оцінити моторику стравоходу, тиск НСС, а також тиск у фундальному відділі шлунка дозволяє стравохідно-шлункова манометрія. Для виявлення і оцінки вираженості гастроєзофагеального та дуодено-гастрального рефлюксу використовують рН-моніторинг стравоходу та

шлунку в різних модифікаціях: добовий, 12-тигодинний, 6-тигодинний, 4-годинний [Вдовиченко та ін., 2006; Острогляд, 2008]. Проте, ці методи не позбавлені недоліків, найбільш вагомим серед яких є неможливість за їх допомогою оцінити стан слизової оболонки стравоходу та діагностувати наявність ускладненої ГЕРХ.

Тому вирішальною, як у діагностиці ГЕРХ, так і при визначенні тактики лікування, є ендоскопічна візуалізація слизової оболонки стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, яка дозволяє оцінити не лише морфологічні зміни верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, але й їх моторику за наявністю жовчного рефлюксу до шлунку й стравоходу. За ендоскопічними змінами стравоходу виділяють 2 основні форми ГЕРБ: з рефлюкс-езофагітом і без езофагіту (ендоскопічно негативна). Діагноз ендоскопічно негативною ГЕРБ базується на виявленні симптомів, що турбують хворого, тобто на суб'єктивних даних. При цьому ведучим, а нерідко і єдиним, клінічним проявом ГЕРБ є печія, яка негативно впливає на само-