

но — в 1,01 раза, а в Волгоградской области — в 1,05 раза. Первичная заболеваемость ВПС взрослого населения за 2008—2011 гг. в РФ и в Волгоградской области изменилась незначительно.

3. При сравнении средних показателей общей заболеваемости ВПС у детей в РФ (12,75 на 1000 детского населения) и Волгоградской области (14,95 на 1000 детского населения) со средними мировыми данными (9,4 на 1000 детского населения) выявлено, что отечественные показатели оказались примерно в 1,3—1,5 раза выше.

4. Средние показатели общей заболеваемости ВПС взрослого населения в РФ (0,72 на 1000 взрослого населения) и Волгоградской области (0,59 на 1000 взрослого населения) оказались ниже средних мировых данных (3,5 на 1000 взрослого населения) в 4,8—5,9 раза.

5. Рост заболеваемости ВПС детского населения РФ и Волгоградской области, а также низкий уровень заболеваемости ВПС взрослого населения РФ и Волгоградской области указывает на необходимость оптимизации и повышения доступности высокотехнологичной кардиохирургической медицинской помощи детям с ВПС в РФ и в Волгоградской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2007. — Т. 8, № 5. — С. 28—34.
2. Шевченко Е. А. // Вестник ВолГМУ. — 2008. — № 3 (27). — С. 50—53.
3. Ariane J. M., Andrew S. M., Raluca I., et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 163—172.
4. Dolk H., Loane M., Garne E. // Circulation. — 2011. — № 123. — P. 841—849.
5. Khoshnood B., Lelong N., Houyel L., et al. // Heart. — 2012. — № 98. — P. 1667—1673.
6. Knowles R., Griebsch I., Dezateux C., et al. // Health Technology Assessment. — 2005. — Vol. 9, №. 44. — P. 1—176.
7. Mulder B. J. // Neth Heart J. — 2012. — Vol. 20 (12). — P. 505—508.

Контактная информация

Кириллов Кирилл Олегович — врач сердечно-сосудистый хирург, Волгоградский областной клинический кардиологический центр, e-mail: k.o.kirillov@mail.ru

УДК 615.1:542.74

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ СОЕДИНЕНИЯ VMA-99-82 — НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АДЕНИНА, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Л. А. Смирнова, Е. А. Сучков, А. Ф. Рябуха, К. А. Кузнецов, А. А. Озеров

*Волгоградский государственный медицинский университет,
лаборатория фармакологической кинетики НИИ фармакологии,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии*

Изучены характер распределения и основные фармакокинетические параметры соединения VMA-99-82 и его таблетированной лекарственной формы в плазме крови кроликов. На основании полученных данных рассчитана относительная биодоступность изучаемых таблеток.

Ключевые слова: производные аденина, фармакокинетика, относительная биодоступность.

RELATIVE BIOAVAILABILITY OF VMA-99-82, A NEW ADENINE DERIVATIVE WITH ANTIVIRAL ACTIVITY

L. A. Smirnova, E. A. Suchkov, A. F. Riabuha, K. A. Kuznetsov, A. A. Ozerov

Administration and main pharmacokinetic parameters of the compound VMA-99-82 and tableted dosage form in rabbit plasma was studied. Based on these data, relative bioavailability was calculated.

Key words: derivatives of adenine, pharmacokinetics, relative bioavailability.

Задачами фармакокинетики является изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ из организма, что необходимо для рационального использования лекарственных средств: индивидуального подбора оптимальной лечебной дозы; определения кратности приема и допустимо-

сти сочетания различных лекарственных средств; обнаружения активных метаболитов, предупреждения возможностей развития побочных эффектов. В этой связи важнейшим этапом доклинических испытаний новых лекарственных веществ является изучение экспериментальной фармакокинетики [1, 3].

Из ряда 9-производных аденина, синтезированных на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ в результате скрининговых исследований было выбрано вещество — лидер по противовирусной активности — соединение VMA-99-82 (адепрофен). Данное соединение продемонстрировало высокую ингибиторную активность в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов, в частности цитомегаловируса человека и ВИЧ-1 [4, 5, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение относительной биодоступности нового производного аденина — соединения VMA-99-82, обладающего противовирусной активностью.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для количественного определения соединения был разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В исследовании использовали жидкостной хроматограф (Shimadzu, Япония). Определение соединения VMA-99-82 проводилось при помощи диодноматричного ультрафиолетового детектора, длина волны 205 нм. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонке SUPELCOSIL LC-18 (5 мкм; 150 мм x 4,6 мм). Мобильная фаза включала в себя ацетонитрил (УФ 210) (Россия) и буферную систему из 50 мМ р-ра однозамещенного калия фосфата (pH 5,65) в соотношении 40 % : 60 % v/v. Экстракцию VMA-99-82 из биологических проб, а также одновременное осаждение белков проводили смесью этанола и ацетонитрила. Время удерживания составило около 7,0—7,5 мин. Чувствительность метода — 1 мкг/мл, средняя ошибка измерения не превышает 10 %.

Эксперименты выполнены на 20 кроликах породы шиншилла массой 1,8—2,2 кг, которые содержались в условиях вивария на стандартной диете с соблюдением всех правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

VMA-99-82 вводили животным перорально, посредством желудочного зонда, в максимальной терапевтической дозе 50 мг/кг. Забор проб производили через 15, 30 минут и через 1, 2, 4, 8 и 12 часов после введения [6].

Расчеты производили немодельным методом, статистическую обработку осуществляли в программе Microsoft Excel [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены усредненные фармакокинетические профили зависимости концентрации вещества в плазме крови кроликов от времени.

Как видно из представленных данных (рис.), соединение VMA-99-82 быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — максимальная кон-

центрация соединения (8,71 мкг/мл) достигается через 30 минут после введения. После этого концентрация снижается, причем снижение носит биэкспоненциальный характер, предполагая быструю первую фазу распределения, сменяющуюся более медленной фазой элиминации. Первая фаза элиминации заканчивается через 2 часа после введения и начинается вторая «медленная» фаза до 12 часов исследования.

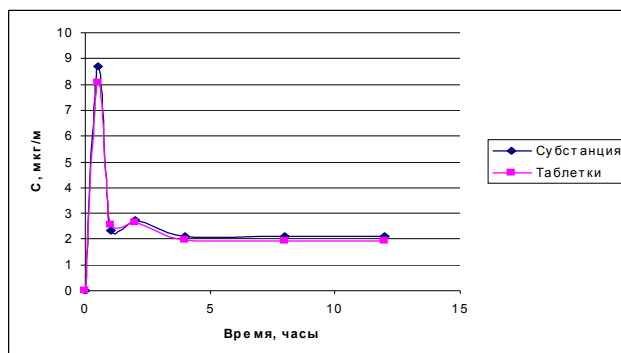


Рис. Содержание соединения VMA-99-82 в плазме крови кроликов при пероральном введении субстанции и таблеток в дозе 50 мг/кг; по оси абсцисс — время (часы), по оси ординат — концентрация (мкг/мл)

Основные фармакокинетические параметры, рассчитанные для субстанции и таблеток (табл. 1), показывают невысокие значения периода полувыведения ($T_{1/2}$ = 5,62 и 5,6 часа соответственно) и среднего времени удерживания в организме одной молекулы препарата (MRT = 7,8 и 7,72 часа). Быстрое снижение концентрации препарата обуславливает низкое значение площади под фармакокинетической кривой (AUC = 46,29 и 43,05 мкг*ч/мл). Величина общего объема распределения (V_d = 8,77 и 9,4 л/кг) примерно в 14 раз превышает общий объем жидкости в организме крысы — 0,67 л/кг, что свидетельствует о выраженной способности препарата интенсивно проникать в органы и ткани животных.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры соединения VMA-99-82 в плазме крови кроликов при пероральном введении субстанции и таблеток в дозе 50 мг/кг

Параметры	Субстанция	Таблетки
AUC (мкг*час/мл)	46,288	43,054
KeI (час ⁻¹)	0,1236	0,1238
$T_{1/2}$ (час)	5,618	5,598
MRT (час)	7,796	7,718
Cl (л/(час*кг))	1,084	1,164
V_d (л/кг)	8,77	9,388

Как видно из представленных материалов, характер распределения и основные фармакокине-

ческие параметры для субстанции и таблеток близки по значениям.

На основании полученных в ходе исследования данных была рассчитана относительная биодоступность, которая составила 93,44 %.

При анализе экспериментальных данных, полученных в ходе введения соединения VMA-99-82 различным видам животных (крысы, кролики), не было выявлено значимых межвидовых различий (табл. 2).

Таблица 2

Фармакокинетические параметры соединения VMA-99-82 в плазме крови крыс и кроликов при пероральном введении в дозе 50 мг/кг

Параметры	Крысы	Кролики
AUC (мкг*час/мл)	49,43	46,288
Kel (час ⁻¹)	0,11	0,1236
T _{1/2} (час)	6,11	5,618
MRT (час)	8,52	7,796
Cl (л/(час*кг))	1,01	1,084
Vd (л/кг)	8,91	8,77

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенных исследований рассчитана относительная биодоступность, величина которой составила 93,44 %. Полученные данные позволяют сделать заключение, что лекарственная форма подобрана оптимально и ее можно рекомендовать к дальнейшему применению.

Также в результате сравнительного анализа усредненных фармакокинетических профилей и основных фармакокинетических параметров, полученных в результа-

те введения соединения VMA-99-82 различным видам животных (крысы, кролики), не было выявлено значимых межвидовых различий.

Работа была выполнена в рамках государственного контракта № 11411.1008700.13.077 с Минпромторгом России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. // Клиническая фармакокинетика. — М.: Литтерра, 2005.
2. Дерфель К. // Статистика в аналитической химии. — М.: Мир, 1994.
3. Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А., Каркищенко В. Н. // Фармакокинетика. — Ростов н/Д.: Феникс, 2001.
4. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 1. — С. 78—79.
5. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2004. — № 11. — С. 21—24.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриева (ред.). — М., 2005.
7. Petrov V. I., Ozerov A. A., Novikov M. S. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2003. — Vol. 39 (9). — P. 1218—1226.

Контактная информация

Сучков Евгений Александрович — м. н. с. лаборатории фармакологической кинетики НИИ фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ewgenik@gmail.com