

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

## ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ *n*-ТИРОЗОЛА У КРЫС ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

Г. А. Чернышева<sup>1</sup>, В. И. Смольякова<sup>1</sup>, И. В. Черкашина<sup>1</sup>, М. Б. Плотников<sup>1</sup>,  
Т. Г. Толстикова<sup>2</sup>, А. П. Крысин<sup>2</sup>, И. В. Сорокина<sup>2</sup>

В экспериментах на крысах изучена фармакокинетика *n*-тирозола при внутривенном введении. Концентрацию вещества в крови определяли спектрофлуориметрическим методом. Показано, что *n*-тирозол интенсивно проникает в органы с высокой степенью васкуляризации. Соединение быстро выводится из организма ( $T_{1/2}$  составляет 70 мин).

**Ключевые слова:** *n*-тирозол, фармакокинетика

### ВВЕДЕНИЕ

*n*-Тирозол — водорастворимый синтетический аналог действующего начала родиолы розовой, обладает адаптогенными, антигипоксическими и антиоксидантными свойствами [3]. Показано благоприятное воздействие *n*-тирозола на энергетический обмен мозговой ткани путем нормализующего влияния на окисление сукцината в митохондриях [4]. Продемонстрированы антитромбоцитарные и гемореологические эффекты *n*-тирозола [7].

Целью настоящей работы явилось исследование фармакокинетических показателей *n*-тирозола после его однократного внутривенного введения.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах на 6 крысах-самцах Вистар массой 400 – 450 г оценивали количественное содержание *n*-тирозола после его струйного введения в дозе 100 мг/кг в правую бедренную вену. Для предупреждения свертывания крови крысам за 10 мин до эксперимента внутривенно вводили гепарин (1500 ЕД/кг). Забор проб крови в объеме 0,2 мл проводили под эфирным оглушением и местной анестезией через катетер из бедренных артерий до и через 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60 и 120 мин после введения *n*-тирозола. После проведения экспериментов животных умерщвляли посредством передозировки наркоза.

Содержание *n*-тирозола в пробах крови определяли спектрофлуориметрически по методу, предложенному В. И. Великановой и соавт. [8]. Чувствительность метода составляет  $1 \cdot 10^{-6}$  мг/мл. Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов [1, 6].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 5.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ фармакокинетических профилей *n*-тирозола у 6 животных показал, что индивидуальные вариации выражены незначительно. На кривой “логарифм концентрации-время”, построенной по средним значениям (рисунок), выявлялись 3 фазы снижения концентрации *n*-тирозола: 0 – 10 мин, 10 – 30 мин и терминальный участок кривой, характеризующий кинетику экскреции (30 мин – ∞). Такой вид фармакокинетической кривой определяется, по-видимому, быстрым распределением *n*-тирозола в интенсивно перфузируемые органы, а также периферические ткани с невысоким уровнем кровоснабжения.

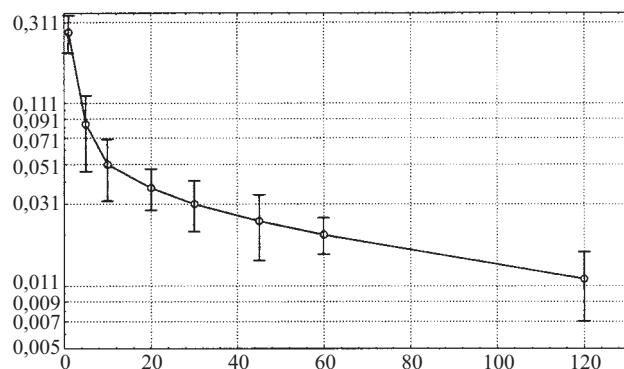
Концентрация *n*-тирозола в плазме в нулевой момент времени  $C_0$  (таблица) существенно меньше расчетной концентрации, составляющей 1,3 – 1,5 мг/мл крови, полученной с учетом величины введенной дозы и объема циркулирующей крови у крыс. Это свиде-

#### Модельно-независимые параметры фармакокинетики *n*-тирозола при внутривенном введении

Показатель	Значение параметра
$AUC$ , (мг · мин)/мл	52887,65 ± 467,86
$AUMC$ , (мг · мин <sup>2</sup> )/мл	458704,06 ± 141888,99
$MRT$ , мин	80,71 ± 17,62
$C_0$ , мкг/мл	432,2 ± 69,2
$Cl$ , л/мин	0,0079 ± 0,0008
$V_{ss}$ , л	0,592 ± 0,080
$V_o$ , л	0,1046 ± 0,0154
$V_p$ , л	0,4877 ± 0,0719
$k_{el}$ , мин <sup>-1</sup>	0,0111 ± 0,0014
$T_{1/2}$ , мин	70,01 ± 13

<sup>1</sup> НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

<sup>2</sup> Институт органической химии СО РАН, Новосибирск, 630090, пр. Лаврентьева, 9.



Фармакокинетическая кривая *n*-тирозола при внутривенном введении.

По оси абсцисс — время, мин, оси ординат — значение концентрации *n*-тирозола в крови, мг/мл.

льствует о высокой проницаемости *n*-тирозола через гистогематические барьеры и быстром поступлении в органы с высоким уровнем перфузии [5]. Подтверждением этому служит и величина начального объема распределения  $V_0$  (около 105 мл), существенно превышающая объем циркулирующей крови у использованных в эксперименте животных (26 – 30 мл) [2]. Стационарный объем распределения *n*-тирозола  $V_{ss}$  весьма значителен (около 0,6 л), что указывает на хорошее проникновение вещества не только в органы с высокой васкуляризацией, но и в ткани периферической камеры.

*n*-Тирозол, судя по динамике его концентраций в плазме крови (рисунок), довольно быстро элиминируется из организма. Период полувыведения составил в среднем около 70 мин (таблица), а клиренс —

19,8 мл · мин<sup>-1</sup> · кг<sup>-1</sup>. Через 2 ч после введения *n*-тирозола в плазме крови крыс обнаруживались лишь его следовые количества — в отдельных экспериментах от 10 до 17 мкг/мл.

## ВЫВОДЫ

1. При внутривенном введении *n*-тирозол интенсивно проникает через гистогематический барьер, быстро поступает в ткани органов с высокой васкуляризацией.
2. *n*-Тирозол быстро выводится из организма; время полувыведения составляет 70 мин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. ж.*, № 10, 16 – 19 (1991).
2. Е. Б. Берхин, Ю. Н. Иванов, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Барнаул (1972).
3. Н. В. Гуреева, Е. Н. Дарюхина, А. И. Крысин и др., *Цитология*, № 9, 814 – 815 (1999).
4. Т. А. Зимина, В. А. Хазанов, *Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов*, Томск (1987), СС. 18 – 19.
5. В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. ж.*, № 7, 845 – 849 (1984).
6. В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 118 – 127 (1986).
7. М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, М. Ю. Маслов и др., *X Росс. национ. конгресс "Человек и лекарство"*, Москва (2003), сс. 648.
8. А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая*, Изд-во Том. ун-та, Томск (2004).

Поступила 17.11.04.

## THE MAIN PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF *p*-TYROSOL UPON INTRAVENOUS INJECTION IN RATS

G. A. Chernysheva<sup>1</sup>, V. I. Smol'yakova<sup>1</sup>, I. V. Cherkashina<sup>1</sup>, M. B. Plotnikov<sup>1</sup>, T. G. Tolstikova<sup>2</sup>, A. P. Krysin<sup>2</sup>, and I. V. Sorokina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Lavrent'eva 9, Tomsk, 630090 Russia

The main pharmacokinetic parameters of *p*-tyrosol upon intravenous injection have been experimentally studied in rats. The drug concentration in the blood was determined by means of spectrofluorimetry. It is established that *p*-tyrosol rapidly penetrates into organs with high blood supply. The drug is rapidly eliminated from rat organism, with  $T_{1/2} \approx 70$  min.