

УДК 577.151.121:092.9

БИОДОСТУПНОСТЬ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ ЭТИЛОВОГО СПИРТА В УСЛОВИЯХ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЕГО ПОСТУПЛЕНИЯ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА МЫШЕЙ

Головенко Н.Я., Ларионов В.Б., Овчаренко Н.В.

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины

Введение

Системная биодоступность ксенобактериотоксикантов (токсикантов, лекарственных средств и др.) при дозозависимом всасывании, т.е., перенесения из одного участка организма, чаще всего – места поступления, в другой – биофазу действия определяется несколькими факторами: 1) растворимостью вещества в соответствующем участке, 2) насыщаемостью механизмов переноса соединения, 3) насыщаемостью ферментов, участвующих в метаболизме исходного соединения [1]. Повторное введение вещества (и, особенно, повышенных его доз) приводит к избыточному накоплению его в организме, в результате чего значительно меняется фармакокинетический (фармакотоксикокинетический) профиль, а концентрация превышает максимальную токсическую [2]. В этом случае возможно развитие токсических эффектов, предупреждение которых возможно на основе знания о влиянии последующих доз вещества на «поведение» предыдущих. Исходя из этого, целью данной работы стоит анализ кинетики поступления этанола и его метаболитов из крови мышцей в головной мозг в условиях влияния на этот процесс дополнительных доз соединения, всасывающегося из желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на белых беспородных мышцах-самцах массой 22-25 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пищевой депривацией за 24 часа до введения этанола. Исследуемый препарат вводили в дозах 5, 10 и 20 мМоль/кг перорально (интрагастрально) в виде раствора в 0,9 % NaCl. Через 15 мин после интрагастрального введения животным

вводили внутривенно (в хвостовую вену, в 0,9 % NaCl) ^{14}C -меченный этанол (5 мМоль/кг, 2,33 Кю/моль) и, через определенные промежутки времени после введения (5, 15, 30 мин, 1, 2, 4 и 6 часов) декантировали, собирая кровь в предварительно гепаринизированные центрифужные пробирки, а также головной мозг и печень. Содержание радиоактивных продуктов в определяли в аликвотах плазмы крови (после отделения форменных элементов центрифугированием при 4 тыс. об/мин 20 мин, 0,2 см³) и гомогенатах головного мозга и печени (0,9 % NaCl, 1:4 (масса/объем), 0,2 см³) на жидкостном сцинтилляционном фотометре Canberra PACKARD TRI-CARB 2700/ данные обработаны статистически с помощью пакета программ MS Excel.

Результаты и их обсуждение

Учет влияния процессов всасывания на общее распределение и экскрецию этанола был осуществлен внутривенным введением ^{14}C -этанола животным на фоне предварительного (за 15 мин) перорального введения немеченого этанола в разных дозах. Параллельное внутривенное введение ^{14}C -этанола (в дозах 5 и 20 мМоль/кг) позволило определить концентрационный профиль (рис. 1) и фармакокинетические параметры, а также отличие их при разных концентрациях соединения в организме.

Заметно (рис. 1, а, б) [3], что внутривенное введение ^{14}C -этанола характеризуется увеличением его концентрации в плазме крови и головном мозге, которое, однако, в дозе 5 и 20 мМоль/кг не носит пропорционального характера – тогда как в плазме крови соотношение площадей под концентрационными кривыми составляет $4,4 \pm 0,76$, то в головном мозге – $2,75$

$\pm 0,58$, что может быть расценено не только как насыщение процессов метаболизма этанола (вследствие чего увеличивает его концентрация в плазме крови), но и уменьшение поступления его в головной мозг (обусловленное, вероятно, достижением максимального транспорта этанола через ГЭБ).

Всасывание этанола в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) после его перорального введения также предполагает возможность достижения максимальной скорости его поступления в организм, что определило необходимость изучения его концентрационного профиля и фармакокинетических параметров при пероральном введении в максимальной дозе (20 мМоль/кг). Однако [3, 4], даже в дозе 20 мМоль/кг поступление ^{14}C -этанола в организм из ЖКТ характеризуется высокой скоростью (не выражена восходящая ветвь кинетической кривой, профиль которой подобен кривой при внутривенном введении), что дает возможность сделать заключение об отсутствии влияния вводимой дозы этанола (в исследованном интервале доз) на его всасывании из ЖКТ. В то же время, соотношение площадей под фармакокинетическими кривыми в головном мозге (по сравнению с внутривенным введением 5 мМоль/кг) демонстрирует их непропорциональное (теоретически – в 4 раза в случае сохранения линейности процессов массопереноса) увеличение (для головного мозга $1,99 \pm 0,44$). Принимая во внимание факт быстрого поступления этанола в организм при пероральном введении, отмеченное отсутствие пропорционального увеличения площади под кривыми может быть следствием изменения как процессов распределения поступившего в организм этанола, так и его биотрансформацией. Отдельно следует отметить, что в головном мозге при пероральном введении этанола терминальный участок кинетической кривой характеризуется меньшей скоростью элиминации радиоактивных продуктов, чем при внутривенном (рис. 1, б), являющийся следствием уменьшения общей константы элиминации всего радиоактив-

ного материала из мозга посредством метаболической трансформации при высоких концентрациях этанола [5, 6].

Общая оценка изменения скорости элиминации и распределения этанола была осуществлена при определении фармакокинетических параметров ^{14}C -этанола при его внутривенном введении (5 мМоль/кг) на фоне предварительного (за 15 мин) перорального введения немеченого этанола в увеличивающихся дозах (5-10-20 мМоль/кг) в интервале которых наблюдалось отсутствие пропорционального увеличения площади под фармакокинетическими кривыми (табл.). Данная схема сочетанного введения меченого и нерадиоактивного спирта позволяет вычленять только процесс распределения в организме находящегося в крови вещества, количественно оцененный величиной констант межкамерного переноса, кинетического, стационарного и объемов распределения периферической камеры, а также его элиминацией, что отражается на величине константы и общего клиренса.

Теоретически можно предположить, что если увеличение дозы вводимого перорально этанола изменит характер его распределения (что может осуществляться путем замедления скорости его массопереноса между камерами вследствие кинетики нулевого порядка), то следует ожидать изменения величин констант межкамерного переноса, тогда как влияние на элиминацию этанола будут приводить к накоплению его в организме, а также изменять константу элиминации и объем распределения вещества в стационарном состоянии.

Заметно (рис. 1, а, б), что увеличение предварительно вводимой перорально дозы этанола не оказывает существенного влияния на распределение ^{14}C -этанола при его внутривенном введении, сохраняя двухфазный характер его распределения в головном мозге. При этом терминальный участок кинетической кривой носит экспоненциальный характер, предполагая концентрационно-зависимый процесс элиминации радиоактивных продук-

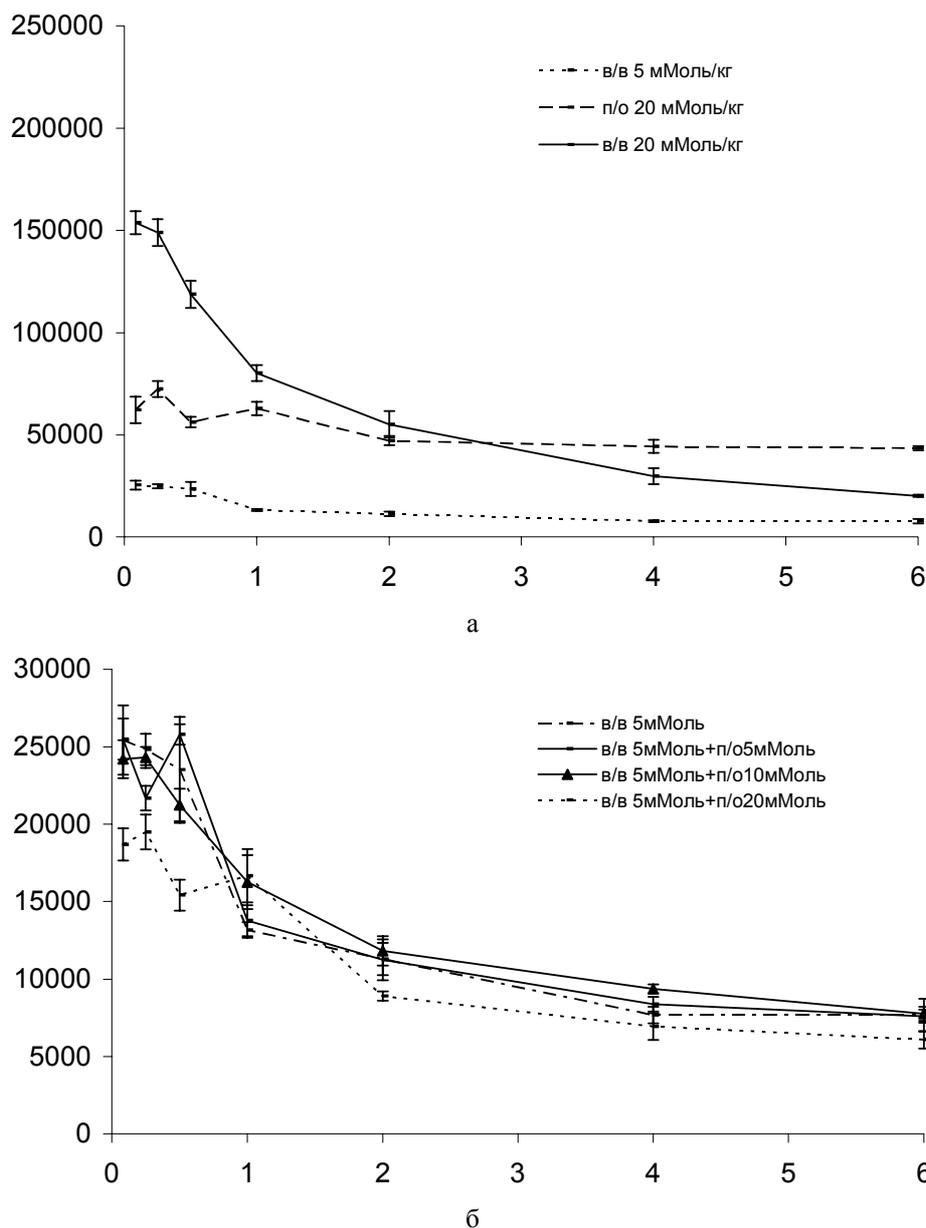


Рис. 1. Содержание общих радиоактивных продуктов в головном мозге мышей после введения ^{14}C -этанола (в/в – внутривенное введение, п/о – пероральное введение, в/в + п/о – внутривенное введение через 15 мин после перорального). По оси абсцисс – время, ч, по оси ординат – содержание радиоактивных продуктов, имп/мин/г.

тов.

В этом органе наблюдаются существенные отличия определяемых фармакокинетических параметров (табл.). Так, величина параметра α -фазы, описывающего распределение вещества в организме (в данном случае – в изучаемой ткани) с увеличением вводимой перорально дозы этанола снижается, что приводит к значи-

тельному увеличению времени полураспределения радиоактивных продуктов (с $0,305 \pm 0,01$ ч при предварительном введении 5 мМоль/кг до $3,171 \pm 0,30$ ч при введении 20 мМоль/кг) с неизменным временем полуэлиминации ($t_{1/2\beta}$), и средним временем удержания (MRT). Это подтверждает предположение о преимущественном влиянии процесса распределения этанола и его метаболитов в мозгу на нели-

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ^{14}C -этанола в головном мозге в зависимости от способа его введения (в/в-внутривенное введение, п/о-пероральное введение, в/в + п/о – внутривенное введение на фоне перорального).

Фармакокинетический параметр	в/в 5 мМоль/кг	в/в 20 мМоль/кг	п/о 20 мМоль/кг	5 мМоль/кг + п/о 5 мМоль/кг	5 мМоль/кг + п/о 10 мМоль/кг	5 мМоль/кг + п/о 20 мМоль/кг
Предэкспоненциальный коэффициент, A	13060 ± 1290	171829 ± 9203	78496 ± 4706	23921 ± 942	17205 ± 1318	7987 ± 704
Комплексный параметр α фазы, α	0,29 ± 0,03	0,893 ± 0,07	0,588 ± 0,04	2,276 ± 0,09	1,445 ± 0,13	0,219 ± 0,02
Предэкспоненциальный коэффициент, B	12858 ± 1291	87816 ± 10135	54016 ± 5449	13249 ± 748	14486 ± 647	10553 ± 887
Комплексный параметр β фазы, β	0,097 ± 0,010	0,252 ± 0,03	0,205 ± 0,02	0,098 ± 0,006	0,105 ± 0,005	0,095 ± 0,01
Константа скорости переноса из периферической камеры в центральную k_{21} , ч^{-1}	0,192 ± 0,038	0,469 ± 0,088	0,361 ± 0,061	0,875 ± 0,085	0,718 ± 0,096	0,165 ± 0,029
Константа элиминации из центральной камеры, k_{13} , ч^{-1}	0,146 ± 0,036	0,480 ± 0,113	0,333 ± 0,069	0,256 ± 0,030	0,212 ± 0,036	0,126 ± 0,027
Константа скорости переноса из центральной камеры в периферическую, k_{12} , ч^{-1}	1,14 ± 0,394	1,21 ± 0,400	1,14 ± 0,336	2,10 ± 0,354	1,67 ± 0,395	1,08 ± 0,328
Кинетический объем распределения, V_c , $\text{см}^3/\text{кг}$	997 ± 146	815 ± 108	1596 ± 196	695 ± 57	816 ± 82	1394 ± 179
Объем распределения периферической камеры, V_{β} , $\text{см}^3/\text{кг}$	1500 ± 305	1552 ± 298	2601 ± 450	1810 ± 194	1642 ± 234	1843 ± 331
Стационарный объем распределения, V_{dss} , $\text{см}^3/\text{кг}$	6920 ± 3095	2913 ± 1245	6646 ± 2531	2366 ± 526	2710 ± 833	10479 ± 4133
Общий клиренс $Cl_{\text{общ}}$, $\text{см}^3/\text{ч}\cdot\text{кг}$	145 ± 67	391 ± 173	532 ± 210	178 ± 41	173 ± 54	175 ± 71
Период полураспределения, t_{α} , ч	2,396 ± 0,24	0,776 ± 0,06	1,179 ± 0,08	0,305 ± 0,01	0,480 ± 0,04	3,171 ± 0,30
Период полуэлиминации, t_{β} , ч	7,16 ± 0,72	2,75 ± 0,32	3,39 ± 0,34	7,06 ± 0,40	6,58 ± 0,29	7,29 ± 0,61
Площадь под кривой, $AUC_{\text{заг}}$, $\text{мкМоль}/\text{см}^3\cdot\text{ч}$	146180 ± 24261	397188 ± 53416	290445 ± 43412	146252 ± 12331	146062 ± 11382	122002 ± 15270
Среднее время удержания, MRT, ч	9,92 ± 2,36	3,56 ± 0,65	4,55 ± 0,99	9,67 ± 1,12	9,1 ± 0,9	9,78 ± 1,73

нейность его фармакокинетики в исследованном интервале доз. Следует отметить, что объем распределения периферической камеры (область медленного обмена) практически не изменяется, тогда как величина кинетического (пропорционального количеству определяемого соединения) и стационарного (отражающего наступление равновесного процесса массопереноса вещества между центральной и периферической камерами) объемов распределения повышается с увеличением водимых перорально доз этанола, что также свидетельствует в пользу предположения об относительном уменьшении скорости распределения этанола в исследованном

интервале доз.

Таким образом, общий фармакокинетический профиль распределения вводимого внутривенно этанола практически не изменяется при увеличении его количества, вводимого предварительно перорально, сохраняя двухфазный характер. Также не наблюдается статистически достоверных отличий между показателями его элиминации из организма (константа элиминации, среднее время удержания), однако отмечается замедление процесса его массопереноса между кровью и головным мозгом.

Литература

1. Головенко Н.Я., Физико-химическая фармакология.- Одесса, Астропринт.- 2004.-720 с.
2. Головенко М.Я., Борисюк І.Ю. Особливості розподілу 3Н-аміксину в організмі мишей в умовах його інтермітуючого введення // Клінічна фармація, 2005.- №4.-С.32-35.
3. Ларіонов В.Б. Співвідношення концентрацій етанолу у головному мозку та плазмі крові при його внутрішньовенному та інтрагастральному введенні мишам /Досягн.Біол.Мед., 2007.-№2 (10).-С.42-46.
4. Головенко М.Я., Борисюк І.Ю., Ларіонов В.Б., Ліхота О.Б. Особливості фармакокінетики етанолу в організмі білих мишей./ Мед.хім., 2007.-№2.-С.60-65.
5. Riveros-Rosas H., Julian-Sanches A., Pina E. Enzymology of ethanol and acetaldehyde metabolism in mammals / Arch. Med. Res. – 1997. – 28. – P. 453-471.
6. Kwan K.C. Oral bioavailability and first-pass effects // Drug metabol. Disposit. – 1997. – 25, № 12. – P. 1329-1336

Резюме

БІОДОСТУПНІСТЬ У ГОЛОВНИЙ МОЗОК ЕТИЛОВОГО СПИРТУ В УМОВАХ ЙОГО ДОДАТКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ З ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ МИШЕЙ

Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Овчаренко Н.В.

Відомо, що послідовне надходження декількох доз ліків у внутрішнє середовище організму може у значному ступені впливати на їх фармакокінетику. Метою даної роботи був аналіз кінетики надходження і розподілу етанолу та його метаболітів з крові мишей у головний мозок в умовах впливу на цей процес додаткових доз сполуки, що надходить з шлунково-кишкового тракту.

Білим мишам-самцям вводили інтрагастрально етанол у різних дозах (5, 10, 20 мМоль/кг) за 15 хвилин до внутрішньо-

венного введення ^{14}C -етанол у дозі 5 мМоль/кг. Через певний проміжок часу відбирали проби мозку та плазми крові й визначали вміст радіоактивного матеріалу методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Встановлено, що в інтервалі доз, що досліджувались, не спостерігалось пропорційного збільшення площі під фармакокінетичними кривими та зберігався двофазний характер розподілу етанолу, але помітно збільшення часу напіврозподілу (при статистично незмінного часу напівелімінації) та кінетичного й сталого об'ємів розподілу, що може бути обумовлене нелінійністю процесів розподілу етанолу між плазмою крові та головним мозком.

Summary

BRAIN BIOAVAILABILITY OF ETHANOL UNDER ITS ADDITIONAL GASTRO-INTESTINAL ABSORPTION IN MICE

Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Ovcharenko N.V.

It is known that additional administration of drugs can significantly influence their pharmacokinetics. The aim of this work was kinetics analysis of ethanol absorption and distribution to the brain under its additional gastro-intestinal absorption.

White mice were administered orally ethanol in various doses (5-10-20 mMole/kg) 15 min before intravenous administration of 5 mMole/kg of ^{14}C -ethanol. The radioactivity content was determined using liquid scintillation photometry.

It was found, that in the interval of administered doses there wasn't proportional area under the curve increasing and changes in two-phase ethanol distribution kinetics, while it was noted increasing in half-distribution time (half-elimination time left unchanged) and both kinetic and steady-state distribution volumes, that can be due to non-linear distribution processes of ethanol between plasma and brain.

Впервые поступила в редакцию 21.06.2008 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта (протокол № 4 от 27.06.2008 г.).