

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2008

С. Ю. Гармонов¹, И. Э. Кравченко², Н. С. Шитова¹,
А. В. Яковлева¹, Р. Г. Зарипова², В. Х. Фазылов²

КОСВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ОКСИДАЗ ГЕПАТОЦИТОВ И ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КСИМЕДОНОМ ПРИ СТРЕПТОКОККОВОЙ АНГИНЕ

¹ Казанский государственный технологический университет, Казань, Татарстан, Россия;

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Татарстан, Россия

Рассчитаны фармакокинетические параметры антипирина в слюне и разработана методика косвенного определения активности микросомальных оксидаз гепатоцитов путем оценки среднего уровня содержания тест-препарата в трехчасовых пробах слюны пациентов в течение 12 ч после его приема. Проведена оценка активности микросомальных оксидаз у больных стрептококковой ангиной и осуществлена ее эффективная фармакологическая коррекция ксимедоном с положительным эффектом на течение заболевания.

Окислительные метаболические превращения в организме человека катализируются самой многочисленной группой ферментов системы цитохром Р-450 — микросомальных оксидаз (МО) [1].

Активность ферментной системы МО определяется прямыми и косвенными методами. Прямые методы включают в себя биофармацевтический анализ биопсийных проб ткани печени, косвенные же методы предполагают определение фармакокинетических параметров выведения лекарственных веществ (ЛВ) из организма, либо оценку ферментативной активности с помощью эндогенных маркеров биотрансформации [2, 3]. При использовании прямых методов определения активности МО существуют технические трудности пробоподготовки, так как они включают в себя инвазивные процедуры биопсии печени [2]. При этом аналитические определения осуществляются в основном хроматографическими методами с использованием различных приемов разделения и концентрирования аналита [2, 4]. Эти методы определения активности МО могут проводиться также с такими биологическими образцами, как кровь, в частности с лимфоцитами и моноцитами крови, а также кожей и волосными фолликулами [2].

Массовые клинические исследования по определению активности МО направлены на выяснение фенотипических особенностей метаболизма ксенобиотиков по типу окисления конкретными пациентами (биохимических фенотипов окисления), поэтому весьма актуальным становится использование косвенных неинвазивных способов биофармацевтического анализа. При этом для фенотипирования окислительного метаболизма широко используются тест-препараты, подвергающиеся гидроксигированию, окислению по сере и азоту, а также деалкилированию [5, 6].

Чаще всего при определении активности МО используется такой фармакокинетический параметр, как величина периода полувыведения тест-препарата на основе определения его концентрации в крови и слюне [7, 8]. Для определения скорости биотрансформации тест-препаратов также применяется определение отношения количества введенного ЛВ к количеству элиминируемого в биожидкости (моча,

кровь, слюна) за определенное время метаболита или исходного вещества. При этом для фенотипирования процессов окисления широкое практическое применение приобрел антипириновый тест [9]. Диапазон колебаний периода полувыведения этого тест-препарата у взрослого здорового человека колеблется от 5 до 22 ч, изменяясь лишь при воздействии некоторых патологических факторов [5]. Однако эти методики отличаются длительностью выполнения и невысокой точностью установления значений периода полувыведения антипирина в течение 24 ч после его приема, что ограничивает их использование в клинической практике [9].

На сегодняшний день сохраняется устойчиво высокий уровень заболеваемости населения ангиной с относительно частым развитием осложнений. Пусковым фактором в развитии патологических процессов при ангине является β -гемолитический стрептококк, оказывающий на организм разностороннее патогенное действие [10]. В этом плане представляет интерес изучение метаболических процессов окисления у больных различными формами стрептококковой ангины.

Включение в комплексную терапию больных ангиной нового отечественного лекарственного препарата пиримидинового ряда ксимедона оказывало эффективное модулирующее действие на иммунную систему и положительное влияние на клиническое течение болезни [10]. Препарат обладает широким спектром биологической активности, ускоряет процессы регенерации тканей, обладает антиокислительной активностью на фоне высокого уровня активности процессов перекисного окисления липидов. Но одним из недавно открытых свойств ксимедона явилась его способность стимулировать процессы микросомального окисления у здоровых добровольцев [11].

Целью данной работы является разработка методики косвенного определения активности микросомальных оксидаз гепатоцитов путем оценки фармакокинетических параметров экскреции антипирина со слюной пациентов в течение 12 ч и ее фармакологическая коррекция ксимедоном у больных стрептококковой ангиной.

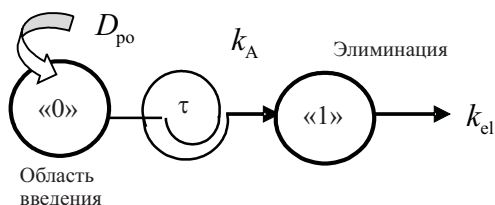


Рис. 1. Фармакокинетическая модель распределения антипирина у пациентов после его перорального введения. Обозначения: камера «0» — область введения антипирина (ЖКТ); камера «1» — тест-ткань; D_{po} — доза (количество) препарата, введенное пациентам; k_A — константа скорости накопления препарата в тест-ткани; k_{el} — константа скорости элиминации препарата; τ — задержка по времени (time-lag).

Экспериментальная часть

Спектрофотометрические измерения проведены на спектрофотометре СФ-26.

Для изучения активности МО были обследованы 2 группы лиц. Первая группа состояла из 39 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет. Вторая группа включала 32 больных ангиной. Проведенные бактериологические исследования показали, что причиной ангины у всех наблюдавшихся нами больных явился β -гемолитический стрептококк группы А. 15 больных ангиной получали базисную терапию

Таблица 1
Результаты спектрофотометрического определения антипирина в слюне ($n = 4, p = 0,95$)

Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	S_r
0,82	$0,80 \pm 0,15$	0,19
1,37	$1,34 \pm 0,21$	0,16
2,74	$2,72 \pm 0,23$	0,08
5,48	$5,43 \pm 0,31$	0,06
8,22	$8,15 \pm 0,25$	0,03
10,96	$10,87 \pm 0,40$	0,04

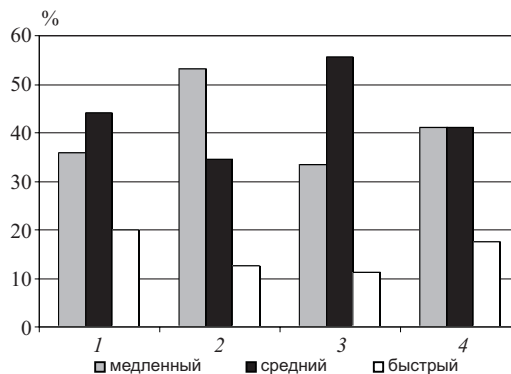


Рис. 2. Соотношение фенотипов окисления обследуемых групп: 1 — здоровые добровольцы ($n = 39$), 2 — больные ангиной в острый период ($n = 32$), 3 — больные ангиной в период ранней реконвалесценции (базисная терапия, $n = 15$), 4 — больные ангиной в период ранней реконвалесценции (базисная терапия и прием ксимедона, $n = 17$)

(преимущественно антибиотики пенициллинового ряда, антигистаминные средства и местное лечение в виде обработки миндалин 3 % перекисью водорода), а 17 человек на фоне базисной терапии получали дополнительно ксимедон в дозе 0,5 г (таблетки по 0,25 г) три раза в день. Дозы ксимедона для приема внутрь рекомендованы инструкцией, утвержденной Фармакологическим комитетом МЗ РФ [12].

Методика определения фенотипа окисления. Антипирин однократно перорально вводили в дозе 0,6 г утром натощак. Слюну собирали каждые 3 ч в течение 12 ч после приема тест-препарата. В почасовых пробах слюны определяли содержание антипирина спектрофотометрическим методом. Для осаждения твердых частиц слюну центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин, далее к 2 мл надосадочной жидкости добавляли 2 мл дистиллированной воды, 2 мл цинкового реактива (100 г $ZnSO_4$ растворяли в 1 л 1,2 % раствора серной кислоты) и 2 мл 0,75 н. гидроксида калия (по каплям). Раствор встряхивали в течение 30 с и производили центрифугирование в течение 15 мин (3000 об/мин). Прозрачный супернатант в объеме 3 мл помещали в термостат на 5 мин при температуре 25 °С. Затем, не извлекая пробы

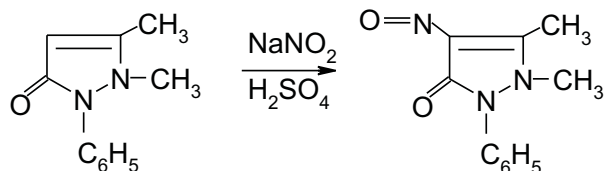
Таблица 2
Фармакокинетические параметры антипирина (0,6 г внутрь) по результатам измерения в слюне в контрольной группе

Фармакокинетические параметры	Фенотип окисления					
	До лечения			После лечения		
	Быстрый ($n = 2$)	Средний ($n = 5$)	Медленный ($n = 8$)	Быстрый ($n = 2$)	Средний ($n = 8$)	Медленный ($n = 5$)
A, мкг/мл	$6,650 \pm 0,750$	$12,080 \pm 1,210$	$36,770 \pm 9,037$	$5,310 \pm 1,096$	$13,053 \pm 0,625$	$33,586 \pm 9,602$
k_{el} , 1/ч	$0,232 \pm 0,013$	$0,238 \pm 0,055$	$0,217 \pm 0,045$	$0,337 \pm 0,059$	$0,253 \pm 0,040$	$0,164 \pm 0,034$
k_A , 1/ч	$0,590 \pm 0,084$	$0,920 \pm 0,015$	$1,332 \pm 0,235$	$0,760 \pm 0,011$	$1,189 \pm 0,104$	$0,528 \pm 0,055$
V_d , л	$160,34 \pm 18,16$	$103,67 \pm 6,28$	$41,37 \pm 9,41$	$216,70 \pm 18,21$	$98,90 \pm 10,22$	$44,23 \pm 11,29$
τ , ч	$2,70 \pm 0,100$	$2,59 \pm 0,015$	$2,45 \pm 0,16$	$1,73 \pm 0,16$	$2,06 \pm 0,19$	$1,94 \pm 0,28$
$C_{1, MAX}$, мкг/мл	$2,025 \pm 0,038$	$4,277 \pm 0,127$	$9,685 \pm 0,640$	$1,470 \pm 0,035$	$4,768 \pm 0,550$	$7,780 \pm 0,605$
T_{MAX} , ч	$5,43 \pm 0,20$	$4,37 \pm 0,03$	$5,38 \pm 0,54$	$3,69 \pm 0,004$	$4,00 \pm 0,24$	$5,66 \pm 0,75$
$T_{1/2 el}$, ч	$3,03 \pm 0,17$	$2,11 \pm 0,09$	$2,75 \pm 0,56$	$2,19 \pm 0,38$	$3,51 \pm 0,57$	$3,41 \pm 0,39$
CL/f, мл/ч	37623 ± 3984	26382 ± 685	5394 ± 283	70923 ± 6556	14506 ± 1453	7258 ± 1098
мл/мин	627 ± 66	440 ± 11	90 ± 4	1183 ± 109	242 ± 24	121 ± 18
MRT_B , ч	$8,91 \pm 0,41$	$6,73 \pm 0,08$	$8,68 \pm 0,78$	$6,19 \pm 0,41$	$9,41 \pm 0,98$	$11,18 \pm 0,24$
MAT, ч	$4,55 \pm 0,16$	$3,20 \pm 0,28$	$4,71 \pm 0,58$	$3,04 \pm 0,14$	$3,10 \pm 0,19$	$4,86 \pm 0,66$
MIT_B , ч	$4,37 \pm 0,23$	$3,04 \pm 0,12$	$3,97 \pm 0,81$	$2,66 \pm 0,19$	$4,60 \pm 0,24$	$6,32 \pm 0,89$
$AUC_{0-\infty}$, мкг · ч/мл	$16,70 \pm 1,77$	$22,81 \pm 0,59$	$114,41 \pm 6,10$	$8,59 \pm 0,80$	$47,63 \pm 5,08$	$90,98 \pm 13,73$

из термостата, добавляли 0,05 мл 4 н. серной кислоты и 0,1 мл 0,2 % раствора нитрита натрия. Инкубацию продолжали в течение 20 мин. Далее оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 350 нм. Количество выведенного антипирина определяли по градуировочному графику. По полученным данным оценивали фенотип окисления пациента.

Результаты и их обсуждение

Для количественного определения антипирина (феназон, 2-фенил-2,3-диметилпиразолон-5) использовали реакцию его взаимодействия с нитритом натрия в сильнокислой среде [13] с образованием окрашенного в изумрудно-зеленый цвет 4-нитрозоантипирина.



Для оптимизации спектрофотометрического определения антипирина были установлены спектрально-аналитические характеристики продукта реакции и условия ее проведения при анализе биологических жидкостей. Максимум поглощения 4-нитрозоантипирина наблюдается при длине волны 350 нм, а десятикратный избыток нитрита натрия является достаточным для количественного завершения аналитической реакции. Возможность избирательного определения антипирина в слюне оценивали методом “введено — найдено” (табл. 1). Полученные данные показывают, что при выбранных условиях детектирования 4-нитрозоантипирина компоненты слюны не влияют на спектрофотометрическое определение ЛВ. При этом зависимости оптической плотности от концентрации линейны и хорошо воспроизводимы для области концентраций $5 \cdot 10^{-5} - 10^{-3}$ моль/л:

$$A = 0,019C_x (\text{мкг/мл}) + 0,005 (R^2 = 0,9991).$$

Предел обнаружения антипирина при указанных условиях спектрофотометрического определения достигает 1,88 мкг/мл.

Хорошее всасывание и равномерное распределение антипирина в организме приводят к тому, что после введения его концентрация в плазме, слюне, плевральной, перикардиальной и спинно-мозговой жидкости практически одинакова. Основой данных фармакокинетических исследований явилось определение уровня антипирина в слюне, освобожденной от белков. Концентрация препаратов в слюне пропорциональна их концентрации в крови [14 – 17]. Исходя из этого положения, а также учитывая характер распределения концентрации препарата в слюне, для обработки данных предложена фармакокинетическая модель, представленная на рис. 1. В схему распределения антипирина включена “задержка по времени” (так называемый time-lag — τ). Этот параметр позволяет учесть “запаздывание” концентрации препарата, связанное с эффектом его первичного прохождения через печень [2, 15]. Предполагаем, что все процессы всасывания препарата в системный кровоток, распределения и элиминации следуют кинетике первого порядка. С учетом этих предположений математическое описание распределения антипирина в слюне (в тест-ткани) можно представить в аналитической форме следующим эмпирическим уравнением:

$$C_1(t) = A \times [\exp\{-k_{el}(t - \tau)_+\} - \exp\{-k_A(t - \tau)_+\}], \quad (1)$$

где A — макроконстанта, зависящая от кинетических параметров модели [17]:

$$A = \frac{F_a D_{p0} k_A}{V_d (k_A - k_{el})}, \quad (2)$$

D_{p0} — доза (количество) препарата, введенная пациентам;

$$(t - \tau)_+ = \begin{cases} 0, & \text{если } t \leq \tau \\ (t - \tau), & \text{если } t > \tau; \end{cases}$$

k_A — константа скорости накопления препарата в тест-ткани (аналог константы скорости всасывания); k_{el} — константа скорости элиминации препарата; τ — задержка времени (time-lag); F_a — степень всасывания препарата в системный

Таблица 3

Фармакокинетические параметры антипирина при его введении в дозе 0,6 г внутрь по результатам измерения в слюне

Фармакокинетические параметры	Фенотип окисления					
	До лечения			После лечения		
	Быстрый ($n = 2$)	Средний ($n = 6$)	Медленный ($n = 9$)	Быстрый ($n = 3$)	Средний ($n = 7$)	Медленный ($n = 7$)
A , мкг/мл	$7,105 \pm 0,978$	$11,100 \pm 0,769$	$68,050 \pm 4,999$	$7,827 \pm 1,542$	$10,027 \pm 0,768$	$57,707 \pm 6,791$
k_{el} , 1/ч	$0,315 \pm 0,028$	$0,217 \pm 0,037$	$0,459 \pm 0,023$	$0,451 \pm 0,071$	$0,249 \pm 0,041$	$0,280 \pm 0,048$
k_A , 1/ч	$0,784 \pm 0,013$	$0,680 \pm 0,262$	$1,110 \pm 0,056$	$0,760 \pm 0,008$	$0,483 \pm 0,017$	$0,834 \pm 0,060$
V_d , л	$149,36 \pm 13,65$	$76,88 \pm 5,99$	$21,02 \pm 1,34$	$216,70 \pm 12,88$	$66,06 \pm 7,29$	$35,48 \pm 6,22$
τ , ч	$2,33 \pm 0,29$	$2,18 \pm 0,17$	$1,40 \pm 0,04$	$1,65 \pm 0,09$	$1,57 \pm 0,14$	$1,62 \pm 0,09$
$C_{1, \text{MAX}}$, мкг/мл	$2,25 \pm 0,15$	$5,09 \pm 0,21$	$15,22 \pm 0,73$	$1,47 \pm 0,02$	$4,04 \pm 0,49$	$19,93 \pm 1,57$
T_{MAX} , ч	$4,29 \pm 0,38$	$4,72 \pm 0,45$	$2,73 \pm 0,04$	$3,69 \pm 0,002$	$5,95 \pm 0,50$	$3,35 \pm 0,22$
$T_{1/2, el}$, ч	$2,28 \pm 0,21$	$5,08 \pm 0,60$	$1,54 \pm 0,07$	$2,19 \pm 0,27$	$4,77 \pm 0,65$	$3,38 \pm 0,77$
CL/f , мл/ч	$45413 \pm 89,5$	8666 ± 604	8475 ± 846	69772 ± 3161	14488 ± 1887	6497 ± 874
мл/мин	757 ± 2	194 ± 23	141 ± 14	1163 ± 52	197 ± 31	108 ± 14
MRT_B , ч	$6,87 \pm 0,60$	$7,18 \pm 0,25$	$4,48 \pm 0,10$	$6,20 \pm 0,29$	$10,43 \pm 0,45$	$6,59 \pm 0,75$
MAT , ч	$3,60 \pm 0,31$	$3,53 \pm 0,35$	$2,28 \pm 0,06$	$3,04 \pm 0,10$	$4,80 \pm 0,73$	$2,68 \pm 0,20$
MTT_B , ч	$3,29 \pm 0,29$	$7,33 \pm 0,87$	$2,22 \pm 0,10$	$3,16 \pm 0,39$	$3,79 \pm 0,63$	$4,00 \pm 0,80$
$AUC_{0-\infty}$, мкг · ч/мл	$13,21 \pm 0,02$	$70,77 \pm 5,47$	$110,96 \pm 20,33$	$8,70 \pm 0,37$	$53,49 \pm 8,54$	$83,47 \pm 9,19$

кровоток (биодоступность); V_d — наблюдаемый объем распределения препарата.

Так как значение параметра биодоступности не определялось, то принимаем величину F_a равной 1. При этом, мы можем оценить лишь наблюдаемый объем распределения препарата, но не его истинное значение:

$$V_d = \tilde{V}_d / F_a.$$

Математическая модель (1) – (2) включает 4 неизвестных параметра (k_A , k_{el} , V_1 и τ). При поиске оценок параметров модели (1) – (2) фиксируется значение временной задержки τ и с помощью нелинейного метода наименьших квадратов оцениваются остальные 3 параметра. Причем, определяются параметры уравнения (1), а затем по найденным значениям k_A , k_{el} и A рассчитывается оценка наблюдаемого объема распределения препарата из формулы (2). Расчет проводится при разных фиксированных значениях параметра τ . Результаты расчета представлены в табл. 2, 3. При вычислении фармакокинетических параметров использованы методики расчета, приведенные в [14, 16 – 18].

Оценка наблюдаемого объема распределения получена по следующей формуле (принято, что $F_a = 1$):

$$V_d = \frac{F_a D_{po} k_A}{A(k_A - k_{el})}. \quad (3)$$

Значение максимума концентрации антипирина в слюне и время его достижения вычислены из условия:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = 0; \quad (4)$$

$$T_{MAX} = \frac{\ln(k_A/k_{el})}{k_A - k_{el}} + \tau,$$

$$C_{1,MAX} = C_1(T_{MAX}). \quad (5)$$

Период полуэлиминации препарата:

$$T_{1/2,el} = \frac{0,693}{k_{el}}. \quad (6)$$

Площадь под кривой “концентрация — время”:

$$AUC_{0-\infty} = \int_{\tau}^{\infty} C_1(t) dt = \frac{D_{po}}{V_d k_{el}}. \quad (7)$$

Наблюдаемый клиренс:

$$CL = V_d k_{el}. \quad (8)$$

Среднее время пребывания:

$$MRT_B = \tau + \frac{1}{k_A} + \frac{1}{k_{el}}. \quad (9)$$

Т а б л и ц а 4
Данные о содержании антипирина в слюне здоровых добровольцев после его введения внутрь в дозе 0,6 г ($n = 39$)

Время после принятия тест-препарата, ч	Концентрация антипирина в слюне, мкг/мл		
	Фенотип окисления		
	Быстрый ($n = 8$)	Средний ($n = 17$)	Медленный ($n = 14$)
3	0,55 ± 0,08	3,33 ± 0,30	4,82 ± 0,90
6	1,42 ± 0,20	4,19 ± 0,10	8,66 ± 1,20
9	0,73 ± 0,01	1,23 ± 0,20	5,47 ± 0,90
12	0,25 ± 0,09	3,90 ± 0,80	3,61 ± 1,10

Среднее время накопления препарата:

$$MAT = \tau + \frac{1}{k_A}. \quad (10)$$

Среднее время прохождения препарата:

$$MTT_B = MRT_B - MAT. \quad (11)$$

Анализ фармакокинетических параметров антипирина в слюне позволил выявить оптимальный параметр для оценки индивидуальной активности МО гепатоцитов в клинических условиях — средний уровень содержания тест-препарата в слюне. При этом время сбора слюны через каждые 3 ч было сокращено нами с 24 до 12 ч. Данные о содержании антипирина в трехчасовых пробах в слюне здоровых добровольцев представлены в табл. 4. Быстрому фенотипу окисления соответствует концентрация антипирина в слюне до 5 мкг/мл, среднему — от 5 до 17 мкг/мл, и медленному — 17 мкг/мл и выше. Как показали экспериментальные данные, косвенное определение активности МО по предлагаемой методике является технически простой и безопасной процедурой, позволяющей судить об индивидуальных особенностях генетически детерминированных процессов окисления и достоверно устанавливать фенотип окисления пациентов.

При различных инфекционных процессах могут происходить нарушения в функционировании органов, играющих определяющую роль во всасывании, распределении, метаболизме и экскреции лекарственных препаратов. Так, у больных ангиной в острой стадии концентрация свободной фракции бензилпенициллина в крови выше, чем в крови здоровых людей и эти изменения более выражены при тяжелом и среднетяжелом течении болезни, чем при легком [5]. При этом экскреция антибиотика с мочой в острой стадии болезни выше, чем в период реконвалесценции. При стрептококковой ангине концентрация тетрациклина, в противоположность пенициллину, была ниже у больных, чем у здоровых людей [5].

При фенотипировании активности МО у больных стрептококковой ангиной в острый период заболевания было выявлено, что преобладающим фенотипом является медленный — 53,1 %, средний же составил 34,4 %, а быстрый — 12,5 %, в то время как среди здоровых людей распределение фенотипов составило: быстрых — 20 %, средних — 44 %, медленных — 36 % (рис. 2). В тоже время в группе пациен-

Т а б л и ц а 5
Данные о содержании антипирина в слюне пациентов после его введения внутрь в дозе 0,6 г

Фенотип окисления	$C_{общ}$, мкг/мл			
	Базовое лечение		Лечение на фоне ксимедона	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Быстрый	3,74 ± 0,19 ($n = 2$) $p < 0,05^*$	1,20 ± 0,19 ($n = 2$) $p < 0,001^*$	4,14 ± 0,94 ($n = 2$) $p < 0,01^*$	3,03 ± 0,13 ($n = 3$) $p < 0,001^*$
Средний	10,53 ± 1,26 ($n = 5$) $p < 0,001^{**}$	11,26 ± 0,76 ($n = 8$) $p < 0,01^{**}$	12,83 ± 0,89 ($n = 6$) $p < 0,01^{**}$	10,96 ± 1,05 ($n = 7$) $p < 0,001^{**}$
Медленный	27,98 ± 1,46 ($n = 8$)	23,21 ± 1,75 ($n = 5$)	22,94 ± 1,43 ($n = 9$)	28,65 ± 1,93 ($n = 7$)

Статистический уровень значимости различий:
* быстрого и среднего фенотипов окисления,
** среднего и медленного фенотипов окисления

тов, получающих базисную терапию в период ранней реконвалесценции, происходит уменьшение количества больных с медленным фенотипом окисления до 33 % и увеличение со средним фенотипом окисления до 60 % и сохраняется малое количество пациентов с медленным фенотипом — 6,7 %. Однако в группе пациентов, получавших ксимедон, наблюдается соотношение фенотипов окисления (по 41,2 % медленный и средний фенотипы и 17,6 % — быстрый), которое приближалось к соотношению биохимических фенотипов у здоровых людей (табл. 5).

Полученные результаты подтверждают влияние ксимедона на систему окисления. Очевидно, ксимедон, воздействуя на активность МО гепатоцитов, иммунную систему и процессы регенерации оказывает положительный эффект и на клиническое течение заболевания. Так, на фоне лечения ксимедоном мы получили достоверное сокращение длительности ведущих синдромов заболевания (интоксикационного, тонзиллярного и регионарного лимфаденита), что приводило к более раннему выздоровлению пациентов (табл. 6).

Таким образом, в данной работе установлено, что у больных стрептококковой ангиной в острый период преобладает медленный фенотип окисления. У пациентов на фоне приема ксимедона происходит перераспределение фенотипов окисления, соотношение которых приближается к группе здоровых людей, а также наблюдается более раннее купирование ведущих синдромов заболевания и соответственно выздоровление, чем у больных только с базисным лечением.

Работа выполнена в рамках Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых — докторов наук № МД-2523.2008.3.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Ю. Гармонов, М. И. Евгеньев, И. Е. Зыкова, *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*, **1**, 3 – 20 (2004).
2. М. Э. Краковский, А. Х. Аширметов, *Лаб. дело*, **10**, 21 – 26 (1990).
3. J. L. Weber, *Curr. Opin. Biotech.*, **1**, 166 – 171 (1990).
4. Z. Zhang, B. M. King, Y. N. Wong, *Analyt. Biochem.*, **298**(1), 40 – 49 (2001).
5. Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, *Клиническая фармакокинетика*, Медицина, Москва (1985), с. 464.
6. С. А. Куценко, *Основы токсикологии*, Фолиант, Санкт-Петербург (2004), с. 720.
7. R. Peter, R. Bocker, P. H. Beaune, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **3**, 566 – 573 (1990).

Таблица 6
Длительность ведущих клинических синдромов у больных стрептококковой ангиной с различными фенотипами окисления в основной и контрольной группах

Клинический синдром	Базисная терапия, дни	Лечение на фоне ксимедона, дни	Разница, дни	Статистический уровень значимости различий
Синдром интоксикации	4,5 ± 0,2	3,3 ± 0,5	1,2	<i>p</i> < 0,05
Тонзиллярный синдром	6,3 ± 0,2	5,8 ± 0,2	0,5	<i>p</i> < 0,05
Регионарный лимфаденит	6,3 ± 0,3	5,2 ± 0,3	1,1	<i>p</i> < 0,01

8. W. Tassaneeyakul, D. J. Birkett, M. E. McManus, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **47**, 1767 – 1776 (1994).
9. А. Х. Аширметов, М. Э. Краковский, *Лаб. дело*, **1**, 16 – 20 (1990).
10. И. Э. Кравченко, В. Х. Фазылов, О. Д. Зинкевич и др., *Казанский мед. журн.*, **3**, 168 – 174 (2004).
11. В. И. Погорельцев, С. Ю. Гармонов, В. С. Резник и др., *Ксимедон в качестве индуктора активности микросомальных оксидаз печени человека*, Положительное решение на выдачу патента. Заявка 2006135296 / 15. Приоритет 5.10.2006. МПК⁸ А61К31 / 505, С 12N9 / 00.
12. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств*, Медицина, Москва (2001).
13. В. Г. Беликов, *Фармацевтическая химия*, Высшая школа, Москва (1985), с. 768.
14. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, К. Г. Гуревич, *Теоретическая и практическая фармакокинетика*, РГМУ, Москва (2003), с. 114.
15. И. И. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. И. Каркищенко, *Фармакокинетика*, Феникс, Ростов-на-Дону (2001), с. 284.
16. И. И. Мирошниченко, *Основы фармакокинетики*, Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, Москва (2002), с. 200.
17. В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филов, *Фармакокинетика*, Медицина, Москва (1980), с. 347.
18. P. Veng-Pedersen, W. Gillespie, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 791 – 792 (1985).

Поступила 15.01.08

INDIRECT DETERMINATION OF THE MICROSOMAL OXIDASE ACTIVITY OF HEPATOCYTES AND THE EFFECT OF XIMEDONE ON THIS ACTIVITY ON THE BACKGROUND OF STREPTOCOCCAL ANGINA

S. Yu. Garmonov¹, I. E. Kravchenko², N. S. Shitova¹, A. V. Yakovleva¹, R. G. Zaripova², and V. Kh. Fazylov²

¹ Kazan State Technological University, Kazan, Tatarstan, Russia;

² Kazan State Medical University Kazan, Tatarstan, Russia

The parameters of antipyrene pharmacokinetics in saliva have been calculated and a method for indirect determination of the microsomal oxidase activity of hepatocytes has been developed, which is based on the evaluation of the average content of the test compound in sequential 3-h samples of saliva taken over a 12-h period of time upon administration. Using this method, the microsomal oxidase activity has been studied in patients with streptococcal angina. It is established that ximedomone effectively influences this activity and produces a positive therapeutic effect on the course of the disorder.