

# Роль 3-оксиметаболита феназепама и леваны в реализации их нейротропного действия

Воронина Т.А.<sup>1</sup>, Ларионов В.Б.<sup>2</sup>, Головенко Н.Я.<sup>2</sup>,  
Неробкова Л.Н.<sup>1</sup>, Гайдуков И.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФБГУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН», г. Москва

<sup>2</sup> — Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины, г. Одесса

**Резюме.** Работа посвящена сравнительному анализу фармакологического действия и интегральных показателей фармакокинетики производных 1,4-бензодиазепина — феназепама и леваны, а также их общего активного 3-оксиметаболита, образующегося различными механизмами. Показано, что левана в тестах антагонизма с коразолом и тиосемикарбазидом уступает по противосудорожной активности феназепаму, но превосходит феназепам по активности в тесте максимального электрошока и имеет меньшую выраженность миорелаксанта действия. Сопоставление эффектов феназепама и леваны с эффектами 3-оксиметаболита свидетельствует о большем сходстве эффектов метаболита с феназепамом. С использованием радиоактивно меченых соединений установлено изменение соотношения площадей под концентрационными кривыми 3-оксиметаболита в мозгу и крови при введении феназепама ( $AUC_{\text{мозг}}/AUC_{\text{кровь}} = 0,96 \pm 0,27$ ) или леваны ( $AUC_{\text{мозг}}/AUC_{\text{кровь}} = 1,4 \pm 0,1$ ). Данный факт связан с различными путями биотрансформации: окислительное гидроксирование феназепама CYP450 и гидролиз неспецифическими карбоксилэстеразами леваны, что и обуславливает отличие в фармакологическом действии исследуемых соединений.

**Ключевые слова:** феназепам, левана, карбоксилэстеразы, гематоэнцефалический барьер, метаболизм.

## Role of the 3-oximetabolite phenazepam and levan in realize their neurotropic efficacy

Voronina T.A.<sup>1</sup>, Larionov V.B.<sup>2</sup>, Golovenko N.Y.<sup>2</sup>, Nerobkova L.N.<sup>1</sup>, Gaidukov I.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — FGBI «Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov» RAS, Moscow

<sup>2</sup> — Physical-Chemical Institute named after A.V. Bogatsky NAS of Ukraine, Odessa

**Summary.** Work is devoted to a comparative analysis of the pharmacological action and integral indicators pharmacokinetics of 1,4-benzodiazepine — phenazepam and levan, as well as their total active 3-oximetabolite formed by different mechanisms. It is shown that in the tests levan antagonism corazolium and thiosemicarbazide inferior phenazepam anticonvulsant activity, but surpasses phenazepam on activity in the maximal electroshock test and has a lower severity miorelaxation action. Comparison effects of phenazepam and levan with effects of 3-oximetabolite indicate greater similarity effects than metabolite with phenazepam. With the use of radiolabeled compounds were established change in the ratio of the areas under the concentration curve 3-oximetabolite in the brain and blood when administered phenazepam ( $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{blood}} = 0,96 \pm 0,27$ ) or levan ( $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{blood}} = 1,4 \pm 0,1$ ). This fact is associated with different ways of biotransformation: oxidative hydroxylation of phenazepam CYP450 and nonspecific carboxylesterase hydrolysis of levan, which explains the difference in the pharmacological effect of the test compounds.

**Keywords:** phenazepam, levan, carboxyl, blood-brain barrier, metabolism.

### Автор, ответственный за переписку:

Воронина Татьяна Александровна — д.м.н., профессор, заведующая лаборатории психофармакологии ФБГУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН», г. Москва; адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: +7 (495) 601-24-14; e-mail: tavoronina@mtu-net.ru

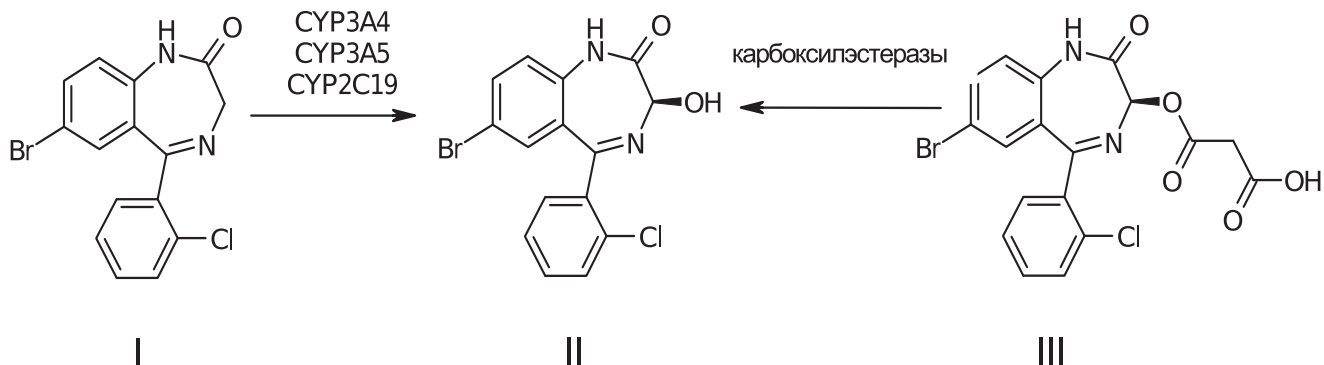
### Введение

Бензодиазепиновые анксиолитики широко применяются в лечебной практике уже более 50-ти лет [2, 3, 17, 20]. В течение всего периода изучения этих веществ особое внимание уделяется их 3-замещённым производным [11, 18, 21, 25]. Объясняется это следующими причинами: во-первых, наличием заместителей в положении 3 гетерокольца у таких препаратов как лоразепам, оксазепам, хлоразепат, темазепам, мендон. Во-вторых, большинство из существующих препара-

тов в процессе метаболизма (гидроксирования или гидролиза) образуют соответствующий 3-оксиметаболит (3-ОМ). В литературе [8, 11, 26] обсуждается роль 3-ОМ в проявлении нейротропного действия исходных соединений в эксперименте на животных и при лечении пациентов. В одних случаях препараты проявляли свойства пролекарств, в других оказывали совместное действие с метаболитом.

Феназепам (I) и левана (II) обладают широким спектром фармакологического действия, проявляя анксиолитический, седативный, снотворный, противосудо-

рожный, противогипоксический, миорелаксантный эффекты [5, 6]. В медицинской практике феназепам используется в основном как анксиолитическое средство, а левана (циназепам) как снотворное [1, 2, 5, 6].



В процессе метаболизма препаратов образуется один и тот же метаболит III — 3-ОМ. Однако, феназепам превращается в метаболит в процессе гидроксилирования, катализируемого некоторыми изоформами цитохрома Р450 (СУР), а левана в результате гидролиза сложной эфирной связи карбоксилэстеразой.

### Цель исследования

Цель работы — это проведение сравнительного анализа фармакологического действия и интегральных показателей фармакокинетики феназепама, леваны и их активного метаболита (3-ОМ), образующегося в организме экспериментальных животных различными биохимическими механизмами.

### Материалы и методы исследования

В работе были использованы белые беспородные мыши-самцы (20–23 г), содержащиеся в стандартных условиях вивария. Содержание животных в виварии осуществлялось в соответствии с правилами лабораторной практики и Приказу Минздравсоцразвития РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Работа осуществлялась согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами («Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123» от 18 марта 1986 г. Страсбург, 1986; «Об утверждении правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации» № 267 от 19 июня 2003 г.

В работе использованы субстанции феназепама, леваны и 3-ОМ, и их <sup>14</sup>С-радиоактивные аналоги (0,28 мкКю/моль), меченные по положению «2» гетерокольца, синтезированные по методу [9]. Соединения вводились перорально или внутривенно в твиновой эмульсии в эквимольных дозах (10 мкмоль/кг).

### Методы изучения фармакологических эффектов

Противосудорожное действие оценивали по антагонизму с судорожными агентами — коразолом (в дозе 110 мг/кг подкожно за 10 мин до развития макси-

мального эффекта исследуемого соединения), тио-семикарбазидом (24 мг/кг внутривенно через 15 мин после введения соединений и оценкой выживания животных в течение 90 мин), а также по способности предупреждать тонико-экстензорный припадок у мышей при пропускании переменного тока (50 Гц, 50 мА, длительность 0,2 с) через корнеальные электроды [7]. Влияние веществ на координацию движений оценивали в тесте «вращающегося стержня» [7, 22], а снотворное действие — в тесте потенцирования гексеналового сна [4]. Гексенал вводили в дозах 30–60 мг/кг внутривенно, через 15 мин после введения исследуемых препаратов и в дальнейшем регистрировали время наступления сна у животных по критерию утраты рефлекса переворачивания и длительность сна по восстановлению рефлекса переворачивания. Результаты обрабатывали с помощью статистического пакета программы MS Excel и представляли в виде ЭД<sub>50</sub> (эффективная доза, вызывающая эффект у 50% животных) и доверительных границ ЭД<sub>50</sub> с использованием фактора гЭД<sub>50</sub> по методу Lithfield, Wilcoxon. Достоверность различий определяли при P<0,05.

### Методы изучения фармакокинетики соединений

Через определённые промежутки времени после введения радиоактивных соединений животных подвергали хлороформному наркозу, декапитировали и собирали кровь в предварительно гепаринизированные центрифужные пробирки. Извлеченный и взвешенный головной мозг гомогенизировали в изотоническом растворе (NaCl, 0,9%, 1:4 масса:объём). Для определения содержания общего радиоактивного материала в крови и гомогенате мозга отбирали их аликвоты, которые переносили во флаконы для жидкостной сцинтилляционной фотометрии, добавляли 1 см<sup>3</sup> смеси Тритон Х-100:ксилол (1:1) и обрабатывали, как указано ниже. Установление качественного и количественного состава метаболитов проводили методом тонкослойной препаративной радиохроматографии, по описанной ранее методике [8]. Содержания радио-

активного материала определяли на приборе Canberra Packard TRI CARB 2700 и выражали в нмоль/г (для головного мозга) или нмоль/см<sup>3</sup> (для крови). Методом статистических моментов рассчитывали площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-\infty}$ ), среднее время удержания (MRT), константу элиминации ( $k_{el}$ ), объём распределения ( $V_{dss}$ ) и общий клиренс ( $Cl_{total}$ ) препаратов [12, 13].

### Результаты исследования и их обсуждение

Противосудорожное действие производных 1,4-бенздиазепина реализуется не только за счёт внутренней активности соединения, но и в результате увеличения аффинитета рецепторного комплекса к медиатору (ГАМК) и генерализованного торможения ЦНС благодаря гиперполяризации ГАМК-чувствительных нейронов [23]. Оценка этих процессов возможна на моделях введения антагонистов/обратных агонистов бенздиазепиновых рецепторов (коразол, бикикуллин, пикротоксин) и ингибиторов синтеза эндогенной ГАМК (тиосемикарбазид), а также по способности веществ блокировать вовлечение структур мозга в общий процесс возбуждения на модели максимального электрошока.

Установлено, что левана по антагонизму с коразолом обладает в 3,2 раза меньшей активностью, чем феназепам и в 9 раз уступает по активности своему метаболиту. По антагонизму с тиосемикарбазидом феназепам также в 3,6 раза более активен в сравнении с левадой, тогда как активность 3-ОМ выше всего в 2,3 раза (табл. 1). Таким образом, левана проявляет выраженную противосудорожную активность по антагонизму с ГАМК-ергическими антагонистами, демонстрируя как аффинитет к бенздиазепиновым рецепторам (антагонизм с коразолом), так и наличие внутренней активности (антагонизм с тиосемикарбазидом).

Полученные данные подтверждают результаты исследования специфического связывания этих соединений с ГАМК-рк синапсом мозга животных [15]. Величины связывания ( $K_d$ ) составляют для веществ I-III, соответственно,  $2,1 \pm 0,1$ ;  $1,8 \pm 0,1$  и  $81 \pm 1$  нмоль. Представленные результаты свидетельствуют о более существенном вкладе активного метаболита 3-ОМ в реализацию ГАМК-миметического действия веществ.

Вместе с тем, противосудорожное действие леваны в тесте антагонизма с максимальным электрошоком проявляется в дозах, на порядок превышающих её эффект в тесте антагонизма с коразолом (в ~30 раз). Феназепам и 3-ОМ в данном тесте проявляют меньшую активность (табл. 1). В тесте потенцирования гексеналового сна феназепам и левана показывают одинаковую активность.

По проявлениям миорелаксантного действия, которое рассматривается как побочный эффект бенздиазепинов, левана имеет меньшую активность (статистически достоверно при  $p \leq 0,05$ ) в сравнении с феназепамом (в 5,4 раза,  $t_{расч.} = 3,85$ ) и 3-ОМ (в 2,5 раза,  $t_{расч.} = 2,79$ ).

О высокой избирательности противосудорожного действия леваны свидетельствуют также значительные величины терапевтических индексов, вычисляемые соотношением  $ЭД_{50}$  миорелаксантного действия (неврологический дефицит) и  $ЭД_{50}$  противосудорожных эффектов: по антагонизму с коразолом этот показатель составляет  $23,8 \pm 8,3$ , а по антагонизму с тиосемикарбазидом  $26,2 \pm 6,1$ . Для феназепама показатели терапевтического индекса по этим тестам составляют, соответственно,  $14,1 \pm 2,6$  и  $17,5 \pm 3,3$ , а для 3-ОМ —  $83,3 \pm 16,1$  и  $23,1 \pm 4,7$ , соответственно, и, следовательно, по величинам терапевтических индексов левана превосходит феназепам.

Таким образом, в тестах по предупреждению судорог, вызванных коразолом и тиосемикарбазидом, левана значительно уступает по своей активности феназепаму, однако по антагонизму с максимальным электрошоком левана превосходит феназепам. Нарушение координации движения у животных при введении препаратов в эквимолярных дозах было более выражено у феназепама. Сопоставление эффектов феназепама и леваны с эффектами 3-ОМ свидетельствует о большем сходстве 3-ОМ с феназепамом.

Полученные данные не позволяют однозначно утверждать о конкретном вкладе 3-ОМ в реализацию фармакологического действия феназепама или леваны. Не исключена возможность, что объяснение этому могут дать исследования фармакокинетики соединений, которые включают анализ их всасывания (желудочно-кишечный тракт → кровь), нейродоступности (кровь → головной мозг) и метаболизма (возможно, стереоселективного).

Таблица 1

Нейротропная активность ( $ЭД_{50}$  мкмоль/кг) феназепама, леваны и 3-ОМ

Соединение	Фармакологический тест				
	Потенцирование гексеналового сна	Антагонизм с коразолом	Антагонизм с тиосемикарбазидом	Антагонизм с максимальным электрошоком	Нарушение координации движения «вращающийся стержень»
Феназепам	0,14 (0,125 ÷ 0,156)	0,099 (0,066 ÷ 0,148)	0,08 (0,05 ÷ 0,11)	40,8 (29,14 ÷ 57,1)	1,4 (1,03 ÷ 1,89)
Левана	0,15 (0,135 ÷ 0,165)	0,32 (0,246 ÷ 0,416)	0,29 (0,24 ÷ 0,34)	9,0 (7,5 ÷ 10,8)	7,6 (6,08 ÷ 9,5)
3-ОМ	0,23 (0,201 ÷ 0,262)	0,036 (0,027 ÷ 0,046)	0,13 (0,11 ÷ 0,15)	55,5 (41,1 ÷ 74,9)	3,0 (2,34 ÷ 3,84)

Фармакокинетические исследования (табл. 2 и 3) показали существенные различия в распределении соединений между головным мозгом и кровью. Так, липофильное соединение I ( $\log P=3,29$ ) в большем количестве регистрируются в головном мозге, тогда как в крови его концентрация существенно меньше (для феназепама AUC в мозге  $309 \pm 74$  нмоль/см<sup>3</sup>\*ч, в крови —  $106 \pm 17$  нмоль/см<sup>3</sup>\*ч). В то же время, для распределения вещества II отмечается обратная зависимость и его концентрация в крови статистически недостоверно выше, чем в головном мозге. Для указанных соединений характерно высокое значение  $V_{dss}$  — для феназепама  $1007 \pm 304$  см<sup>3</sup>/кг (по данным содержания в крови) и  $938 \pm 492$  г/кг (по данным в головном мозге), тогда как для 3-ОМ составляет  $1658 \pm 106$  см<sup>3</sup>/кг (по данным содержания в крови) и  $730 \pm 167$  г/кг (по данным в головном мозге).

Среднее время удержания 3-ОМ в крови также существенно различается в зависимости от того, вводится ли он индивидуально ( $14,1 \pm 0,7$  ч), либо образуется после введения феназепама ( $12,9 \pm 2,1$  ч) или леваны ( $5,7 \pm 0,4$  ч). В то же время, аналогичные показатели MRT для 3-ОМ по данным в головном мозге не несут статистически достоверных отличий.

К основным путями метаболизма производных 1,4-бенздиазепина относятся окислительные реакции, катализируемые различными изоформами цитохрома P450 (CYP450). Они включают процессы N<sup>1</sup>-деалкилирования (при наличии соответствующего заместителя), C<sup>3</sup>-гидроксилирования и окисления ароматических ядер, протекающие преимущественно в печени [2, 25]. Наличие сложной эфирной связи в молекуле леваны делает это соединение субстратом карбоксилэстераз, локализирующихся в печени, крови и мозге [24]. В обоих случаях с кровью соединения I, II и их метаболит (3-ОМ) проникают через гематоэнцефалический барьер в головной мозг (биофазу действия). Поскольку этот процесс осуществляется механизмом простой диффузии, то его скорость и конечный результат (соотношение концентраций « $C_{\text{мозг}}/C_{\text{кровь}}$ ») зависят от физико-химических свойств этих веществ. В молекуле леваны карбоксильная группа способна к обратимой ионизации, за счёт чего устанавливается равновесие между ионизированной и неионизированной формами. Ионизированная форма хорошо растворима в биологических жидкостях (кровь, межклеточная жидкость), неионизированная (липофильная) более быстро диффундирует через гидрофобные участки биологических мембран. Благодаря этому левана легко проникает через гематоэнцефалический барьер и уже в тканях мозга подвергается гидролизу неспецифическими карбоксилэстеразами.

Проявление нейроактивных компонентов фармакологического спектра соединений в организме обусловлено как аффинностью к рецепторам, так и их концентрацией в биофазе действия. Поэтому предложенный механизм поступления леваны в головной мозг, гидролиз и последующее локальное увеличение концентрации 3-ОМ может объяснить особенность психофармакологической активности этого препарата.

Благодаря наличию сложноэфирной группы в молекуле леваны возможен её гидролиз и высвобождение активного 3-ОМ, увеличение концентрации которого в головном мозге может быть причиной изменения соотношения компонентов фармакологического спектра леваны по сравнению с феназепамом.

Рассматриваемые препараты близки по интегральным показателям распределения ( $V_{dss}$ ) и элиминации ( $k_{el}$  и  $Cl_{\text{общ}}$ ), что обусловлено их высокой липофильностью (табл. 2 и 3). Преимущественное накопление в липофильной ткани (головной мозг) также приводит к тому, что среднее время удержания феназепама в головном мозге в 2,7 раза выше, чем в крови. Наоборот, для леваны, как более гидрофильного соединения, подвергающегося гидролизу, среднее время удержания значительно меньше и составляет  $4,7 \pm 0,5$  ч как в головном мозге, так и в крови. Вследствие этого для леваны отмечается более высокое значение общего клиренса (в 1,5 раза выше для мозга и в 4,5 раза выше для крови по сравнению с феназепамом).

Образующийся 3-ОМ, в дальнейшем подвергается конъюгации с образованием неактивных водорастворимых метаболитов и элиминации из организма [10]. Благодаря этому его общий клиренс в крови в 2,2 раза выше, чем в мозге ( $117,6 \pm 4,5$  нмоль/см<sup>3</sup>\*ч) выше, чем в головном мозге ( $53,1 \pm 10,4$  нмоль/г\*ч) — транспорт 3-ОМ с кровью в печень увеличивает эффективность образования глюкуроновых и сульфатных конъюгатов.

Одним из показателей эффективности поступления веществ в головной мозг является соотношение концентраций « $C_{\text{мозг}}/C_{\text{кровь}}$ ». Для 3-ОМ это соотношение составляет  $0,86 \pm 0,09$  и обусловлено его физико-химическими свойствами и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. После введения леваны соотношение « $C_{\text{мозг}}/C_{\text{кровь}}$ » для 3-ОМ гораздо выше и составляет  $2,6 \pm 0,2$ . Такое существенное различие может быть объяснено сочетанием нескольких факторов: 1) повышенной способностью леваны проникать через гематоэнцефалический барьер и 2) гидролитическим расщеплением леваны в тканях мозга и высвобождением 3-ОМ. Аналогичный показатель для 3-оксифеназепама, образующегося при метаболизме феназепама, составляет  $0,96 \pm 0,27$  и близок к величине распределения между кровью и мозгом самого 3-ОМ. Как было указано, метаболизм феназепама протекает преимущественно в печени и поступление в головной мозг исходного соединения и 3-ОМ осуществляется путём простой диффузии через гематоэнцефалический барьер. Ещё одной причиной, обуславливающей особенность фармакологического спектра леваны, может быть стереоселективность гидролиза препарата. Отметим, что в результате гидроксилирования феназепама и гидролиза леваны возможно образование R и S энантиомеров 3-ОМ. Однако, для них характерен очень быстрый процесс рацемизации, поэтому определить вклад каждого из них в определённый вид активности не представляется возможным. Что касается структуры леваны, то она изначально имеет в 3-м положении молекулы асимметрический атом и существует в виде

Таблица 2

**Фармакокинетические параметры феназепам, леваны и 3-ОМ, после их перорального введения (по данным концентрации веществ в головном мозге)**

Феназепам		
Показатель	I	II
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC, нмоль/г*ч	130 ± 21	136 ± 19
Среднее время удержания, MRT, ч	10,4 ± 4,8	13,6 ± 3,9
Константа элиминации, $k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,097 ± 0,045	0,073 ± 0,009
Общий клиренс, $Cl_{общ.}$ , нмоль/г*ч	90,5 ± 21,7	53,1 ± 10,4
Объём распределения, $V_{dss}$ , г/кг	938 ± 492	730 ± 167
Левана		
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC, нмоль/г*ч	25,9 ± 2,4	131 ± 5
Среднее время удержания, MRT, ч	4,7 ± 0,5	9,6 ± 0,5
Константа элиминации, $k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,22 ± 0,02	0,104 ± 0,005
Общий клиренс, $Cl_{общ.}$ , нмоль/г*ч	406 ± 38	83,6 ± 3,2
Объём распределения, $V_{dss}$ , г/кг	1892 ± 264	806 ± 51
3-ОМ		
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC, нмоль/г*ч	80,3 ± 7,5	–
Среднее время удержания, MRT, ч	13,6 ± 3,9	–
Константа элиминации, $k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,073 ± 0,009	–
Общий клиренс, $Cl_{общ.}$ , нмоль/г*ч	53,1 ± 10,4	–
Объём распределения, $V_{dss}$ , г/кг	730 ± 167	–

Таблица 3

**Фармакокинетические параметры феназепам, леваны и 3-ОМ, после их перорального введения (по данным концентрации веществ в крови)**

Феназепам		
Показатели	I	II
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC, нмоль/см <sup>3</sup> *ч	106 ± 17	141 ± 34
Среднее время удержания, MRT, ч	3,8 ± 1,4	12,9 ± 2,1
Константа элиминации, $k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,26 ± 0,07	0,020 ± 0,001
Общий клиренс, $Cl_{общ.}$ , нмоль/г(см <sup>3</sup> )*ч	264,5 ± 42	198 ± 42
Объём распределения, $V_{dss}$ , см <sup>3</sup> /кг	1007 ± 304	1005 ± 219
Левана		
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC, нмоль/см <sup>3</sup> *ч	50,1 ± 3,2	93,4 ± 3,2
Среднее время удержания, MRT, ч	4,7 ± 0,5	5,7 ± 0,4
Константа элиминации, $k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,21 ± 0,02	0,18 ± 0,01
Общий клиренс, $Cl_{общ.}$ , нмоль/см <sup>3</sup> *ч	406 ± 38	219 ± 14
Объём распределения, $V_{dss}$ , см <sup>3</sup> /кг	1892 ± 264	1237 ± 118
3-ОМ		
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC, нмоль/см <sup>3</sup> *ч	93 ± 4	
Среднее время удержания, MRT, ч	14,1 ± 0,7	
Константа элиминации, $k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,071 ± 0,004	
Общий клиренс, $Cl_{общ.}$ , нмоль/см <sup>3</sup> *ч	117,6 ± 4,5	
Объём распределения, $V_{dss}$ , см <sup>3</sup> /кг	1658 ± 106	

S и R энантиомеров. Не исключена возможность, что определённая изоформа карбоксилэстеразы гидролизует лишь один из энантиомеров, не затрагивая другой. Такой вариант гидролиза был продемонстрирован [14] при энантиоселективном гидролизе микросомальной фракцией печени 3-ацетокси-7-бром-1-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она, вещества близкого по строению леване. Авторами выделен S-энантиомер рацемического субстрата, что свидетельствует о большей специфичности карбоксилэстеразы к R-энантиомеру. Не исключена возможность, что этот энантиомер обладает большим сродством к ГАМК-рк, чем рацемат леваны, как это происходит в случае близкого по структуре соединения — гемисукцината оксазепам, изомер которого обладает ярко выраженным действием на ЦНС [16]. Изначально, образование разного количества энантиомеров влияет на характер их распределения, изменяя степень связывания с транспортными белками крови [19], отсюда и изменение фармакологической активности изначально рацемической смеси исходного препарата леваны.

Соотношение площадей препарата в головном мозге

и крови является количественной оценкой способности проникать через ГЭБ. Однако для леваны это соотношение составляет  $0,52 \pm 0,06$  вследствие гидролиза в тканях мозга. Благодаря этому соотношение AUC в мозге и крови для 3-ОМ (после введения леваны) составляет  $1,4 \pm 0,1$ , аналогичный показатель для 3-ОМ, образующегося при введении феназепам, составляет  $0,96 \pm 0,27$ , а при введении индивидуального 3-ОМ —  $0,86 \pm 0,09$ , что также подтверждает предложенную ранее схему поступления и гидролиза леваны в головном мозге.

## Заключение

Учитывая вышеизложенное можно предположить, что оригинальный фармакологический спектр леваны в значительной степени обусловлен особенностями её фармакокинетики (способность проникать через гистогематические барьеры), а также комбинацией стереоселективности гидролиза и накоплением в тканях головного мозга активного метаболита 3-ОМ.

## Литература

1. Андронати С.А., Макан С.Ю., Бойко И.А., Смутьский С.П. Влияние циназепам на аффинитет к рецепторам нейромедиаторных систем головного мозга крыс. // Химико-фармацевтический журнал. 2007. № 5. С. 18-21.
2. Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы (1,4-бензодиазепины и родственные структуры). Киев. Изд. Наукова думка. 1980. 281 С.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков. // Экспер. и клин фармакология. 2002. Т.65, №5. С.4-17.
4. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению снотворной активности фармакологических веществ. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, издание 2-е (ред. Р.У. Хабриев). Москва. 2005. С. 263-276.
5. Воронина Т.А. Экспериментальная фармакология феназепам. // Феназепам: 25 лет в медицинской практике. Москва. Наука. (Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П.). Глава 1. 2007. С. 9-132.
6. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности циназепам. // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. 2010. №2 (18). С. 13-24.
7. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Издание ФГБУ «НЦЭМСП». Глава 14. Москва 2012. С. 235-250
8. Головенко Н. Я., Зиньковский В.Г. Определение транквилизаторов 1,4-бензодиазепинового ряда и их метаболитов в биологических средах. // Химико-фармацевтический Журнал. 1978. Т.12, № 1. С.3-14.
9. Головенко Н. Я., Зиньковский В. Г., Якубовская Л. Н. Синтез меченых радиоактивными изотопами производных 1,4-бензодиазепина и установленные структуры их метаболитов. // Украинский химический Журн. 1999. Т. 65, № 9. С. 34-44.
10. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. // изд «Астропринт» Одесса. 2004. 720 С.
11. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. Фармакокинетика и метаболизм феназепам. // Феназепам: 25 лет в медицинской практике. Москва. Наука. (Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П.). 2007. Глава 2. С. 133-202.
12. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики. // Фармакол. токсикол. 1986. Т. 5. С.118-127.
13. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. Фармакокинетика. // Москва. Наука. 1980. С. 24—29.
14. Шестеренко Е. А., Романовская И. И., Севастьянов О. В., Андронати С.А. Карбоксилэстеразы в энантиоселективном синтезе органических соединений. // Biotechnologia Acta. 2013. Т.6, № 1. С. 9-21.
15. Andronati S. A., Sava V.M., Voronina T.A., Yakubovskaya L.N., Yavorskii A. S., Andronati K. S. Affinity of 3-oxyphenazepam esters for benzodiazepine receptors. // Neurofiziologiya/Neurophysiology. 1994. Т. 26, № 4. С. 262—265.
16. Angelis L., Predominato M., Verluca R. Stereostructure-activity relationships for oxazepam hemisuccinate. Effects on central nervous system. // Arzneimittelforschung. 1972. VOL. 22, № 8. P.1328-1333.
17. Baldwin, D. S., Ajel, K. I. & Garner, M. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2010. Vol. 2. P. 453—467.
18. Comi V., Fossati A., Gervasi G.B. Specific metabolic pathway *in vitro* of pinazepam and diazepam by liver microsomal enzymes of different animal species. // Farmaco Sci. 1977. Vol. 32, № 4. P. 278-285.
19. Fitos I., Visy J., Simonyi M., Hermansson J. Stereoselective allosteric binding interaction on human serum albumin between ibuprofen and lorazepam acetate. // Chirality. 1999. Vol. 11, № 2. P. 115-1120.
20. Griebel G., Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. // Nature reviews. Drug discovery. 2013. Vol. 12. P. 667-687.
21. Janbroers J.M. Pinazepam: review of pharmacological properties and therapeutic efficacy. // Clin Ther. 1984. Vol.6, № 4. P. 434-450.
22. Jones B.J., Roberts D.J. The quantitative measurement of motor incoordination in naive mice using an accelerating rotarod. // J Pharm Pharmacol. 1968. Vol. 20, № 4. P.302-304.
23. Kumar M.S., Kupast I.J. A review on gamma-aminobutyric acid (GABA) and its receptors. // Int j pharm biosci, 2012, Vol. 3, № 3. P. 60-69.
24. Masakiyo Hosokawa Structure and catalytic properties of carboxylesterase isozymes involved in metabolic activation of prodrugs. // Molecules. 2008. Vol. 13. P. 412-431.
25. Ono S., Hatanaka T., Miyazawa S., Aoyama T., Gonzalez F.J., Satoh T. Human liver microsomal diazepam metabolism using cDNA-expressed cytochrome P450s: role of CYP2B6, 2C19 and the 3A subfamily. // Xenobiotica. 1996. Vol. 26., № 11. P. 1155-1166.
26. Yang S.K., Lu X.L. N,N-dimethylcarbamyl derivatives of oxazepam. // Chirality. 1991. Vol. 3, № 3. P. 212-219.