

М. Я. Головенко, І. П. Валіводзь, В. Б. Ларіонов

Участь фенобарбітал-індукованих ізоформ CYP450 у О-дезалкоксилюванні ¹⁴С-етоксазепаму

Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського Національної академії наук України, м. Одеса

Ключові слова: етоксазепам, метаболізм, екскреція, цитохроми, фенобарбітал, індукція ензимів

Серед фармакокінетичних показників (всмоктування, розподіл, метаболізм, екскреція) чільне місце займають процеси метаболізму лікарських засобів. Необхідність визначення структури метаболітів та швидкості їх утворення зумовлено тим, що в результаті дії ферментів, які каталізують перетворення препаратів, може мати місце посилення або зменшення активності вихідної сполуки або виникнення побічної дії препарату. Зазначені явища необхідно враховувати при створенні та впровадженні інноваційних ліків та їхніх генеричних аналогів (доведення подібності методом біоеквівалентності).

Ключова роль у метаболізмі ліків належить ферментам суперсімейства цитохромів P450 (CYP), яких в організмі людини ідентифіковано 58 ізоформ. Причому, ізоферменти CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 каталізують близько 90 % реакцій окиснення лікарських засобів [1].

Активність монооксигеназної системи стосовно того чи іншого лікарського препарату визначається, головним чином, концентрацією та функціональною спроможністю, тобто активністю специфічних для нього ізоформ CYP. Інші компоненти монооксигеназної системи (NADPH-залежна редуктаза та цитохром b5), як правило, не є лімітуючими факторами в зазначених реакціях. Тому, індивідуальні особливості метаболізму лікарських сполук визначаються персональним профілем – концентрацією й активністю CYP [2]. Більше того, зазначена проблема пов'язана з взаємним впливом лікарських засобів, особливо при використанні їхніх комбінацій у фармакотерапії.

Мета дослідження – визначення ролі та оцінка участі фенобарбітал-індукованих ферментів CYP450 у метаболізмі ¹⁴С-етоксазепаму, у зв'язку з доклінічними дослідженнями етера – 7-бром-5-феніл-3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-она (етоксазепам),

Матеріали та методи. Досліди проводили на білих безпорідних мишах-самцях (n = 4, 20–25 г), яких утримували згідно з міжнародними та національними рекомендаціями з біоетики (Директива Європейського Союзу 2010/10/63 EU), на стандартній лабораторній дієті за природного світлового циклу з вільним доступом до води та їжі.

Для вивчення кінетики екскреції ¹⁴С-етоксазепаму та його метаболітів ¹⁴С-мічену сполуку (0,203 Кю/моль, синтезовано у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту імені О. В. Богатського НАН України кандидатом хімічних наук В. І. Павловським) вводили інтрагастралью мишам (у дозі 10 мг/кг) у фізіологічному розчині (суспензія в Tween 80). Тварин поміщали в метаболічні комірки та проводили відбір сечі та калу кожні 24 год протягом 5 діб. Після закінчення експерименту тварин витримували 2 доби за умов вільного доступу до води та їжі. Для індукції ізоформ цитохрому тваринам вводили інтрагастралью фенобарбітал (80 мг/кг) протягом 7 діб. По закінченні терміну індукції тваринам вводили ¹⁴С-етоксазепам (10 мг/кг) й проводили відбір сечі та калу за наведеною вище схемою.

Для визначення вмісту ліпофільних метаболітів їх екстрагували хлороформом (4 рази по 4,0 см³), поєднані екстракти упарювали та розчиняли в певному об'ємі хлороформу (1,0–2,0 см³). Аліквоту отриманого розчину (0,5–1,0 см³) використовували для визначення вмісту індивідуальної речовини та окремих метаболітів методом препаративної тонкошарової радіохроматографії [3]. Хло-

роформний розчин наносили на хроматографічні пластини Sorbfil на відстані 5 см від краю та хроматографували спочатку в зворотному напрямку в чотирьохлористому вуглеці для видалення коекстрактивних речовин, а потім у прямому, у системі ацетонітрил : бензол : гексан : метанол (15 : 25 : 5 : 1), використовуючи як речовини-«свідки» немічену вихідну сполуку ($R_f = 0,53$) та її 3-гідрокси-похідне ($R_f = 0,39$). Після хроматографування пластину проявляли під УФ-світлом, розрізали на зони, поміщали у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії та заливали ксилольно-спиртовим сцинтилятором. Уміст радіоактивних сполук у пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700. Аналогічно проводили визначення вмісту ліпофільних метаболітів у калі після попереднього висушування, подрібнення та додавання 5 см³ дистильованої води.

Водне середовище, що залишилося після екстракції ліпофільних метаболітів, піддавали гідролізу β -глюкуронідазою (10 ЕД/см³) у 1 см³ ацетатного буферу (0,1 моль/л, рН 5,5) протягом 24 год при 37 °С. Уміст агліконів глюкуронідів визначали, екстрагуючи їх хлороформом (4 рази по 5 см³). Уміст залишкових (не гідролізованих) водорозчинних метаболітів в екскретах визначали у водній фазі, яку упарювали з додаванням мурашиної кислоти (1–2 см³), додавали 1 см³ Тритону X-100, 10 см³ ксилольно-спиртового сцинтилятора. Загальна кількість радіоактивного матеріалу дорівнювала сумі кількості окремих груп метаболітів. Отримані значення виражали як відсоток від введеної дози. Отримані дані оброблені за допомогою статистичного пакета програми MS Excel. Дані наведені як середнє та стандартне відхилення від середнього вибірки. Вірогідність відмінності даних за показниками екскреції кожної окремої групи метаболітів до та після введення фенобарбіталу оцінювали за допомогою критерію χ -квадрат.

Результати та їх обговорення. Визначення селективності ізоформ цитохромів P450, що беруть участь в окисненні молекули лікарського засобу, потребує відповідних методів їхнього аналізу в

біологічному матеріалі. Існує низка методів вимірювання концентрації та активності СYP у біологічних об'єктах: а) диференціальна спектроскопія, б) оцінка рівня експресії СYP за кількістю відповідної мРНК, в) імунологічні методи аналізу, г) методи протеомного аналізу СYP (електрофоретичні методи попереднього розділення білків суперсімейства СYP у протеоміці), д) мас-спектрометричний аналіз [4]. У експериментальній фармакології з успіхом використовують інгібіторний аналіз за допомогою хімічних сполук (маркерів), що впливають на вміст і активність цитохромів P450, підвищуючи функціональну здатність (індукція), або знижуючи її (інгібування). Серед них найвідомішими індукторами є діоксин (ТХДД), 3-метилхолантрен, фенобарбітал, етанол, ацетон, ізоніазид, дексаметазон, триацетил олеандоміцин.

Фенобарбітал (ФБ) є прототипом великої групи структурно неспоріднених індукторів цитохрому P450, які впливають на певні клітинні процеси та викликають посилення експресії різних генів. ФБ індукує не тільки піддини цитохромів: СYP2A, СYP2B, СYP2C, СYP2H, СYP3A, СYP6A, але й альдегіддегідрогеназу, епоксидгідралазу, NADPH-цитохром С редуктазу, УДФ-глюкуронілтрансферази (УДФТ) і деякі глутатіон S-трансферази. При цьому посилюється також проліферація гладкого ендоплазматичного ретикулу та збільшується вага печінки.

Отже, якщо в експерименті спостерігається зміна фармакокінетичного (метаболічного) профілю сполуки на тлі введення тваринам ФБ, то таким непрямим методом можна ідентифікувати ферменти, що прискорюють відповідний процес.

Для препаратів похідних 1,4-бенздіазепінів основними шляхами їхнього метаболізму є N1-деалкілування (СYP2C9, 2C19, 2B6, 3A4, 3A5) та С3-гідроксилювання (3A4, 2C19) з наступним утворенням глюкуронідів [5]. Однак відсутність замісника в положенні «1» та наявність хімічно стабільного етоксильного радикала в положенні «2» молекули етоксазепаму визначає неможливість перебігу цих процесів.

Після інтрагастрального введення

^{14}C -етоксазепаму з організму мишей виводиться ($13,2 \pm 2,3$) % загальної кількості метаболітів (від введеної дози), що вказує на високу інтенсивність процесів елімінації мітки з його молекули (таблиця), при цьому ренальний шлях виведення є менш ефективним, ніж процес виведення з калом ($4,9 \pm 1,1$) та ($8,2 \pm 1,3$) % відповідно). Разом з тим, константи елімінації цих груп метаболітів мають однаковий порядок та низьке значення (таблиця). Статистично недостовірні відмінності між цими показниками, що визначені для сечі та калу, свідчать про майже однакову швидкість елімінації цих груп метаболітів обома екскреторними шляхами. На радіохроматограмах ліпофільних екстрактів наявність вихідної (R_f) сполуки реєструється лише протягом першої доби, тоді як у подальшому збільшується кількість більш гідрофільних радіоактивних метаболітів, що представлені гідроксильованими похідними (рис. 1).

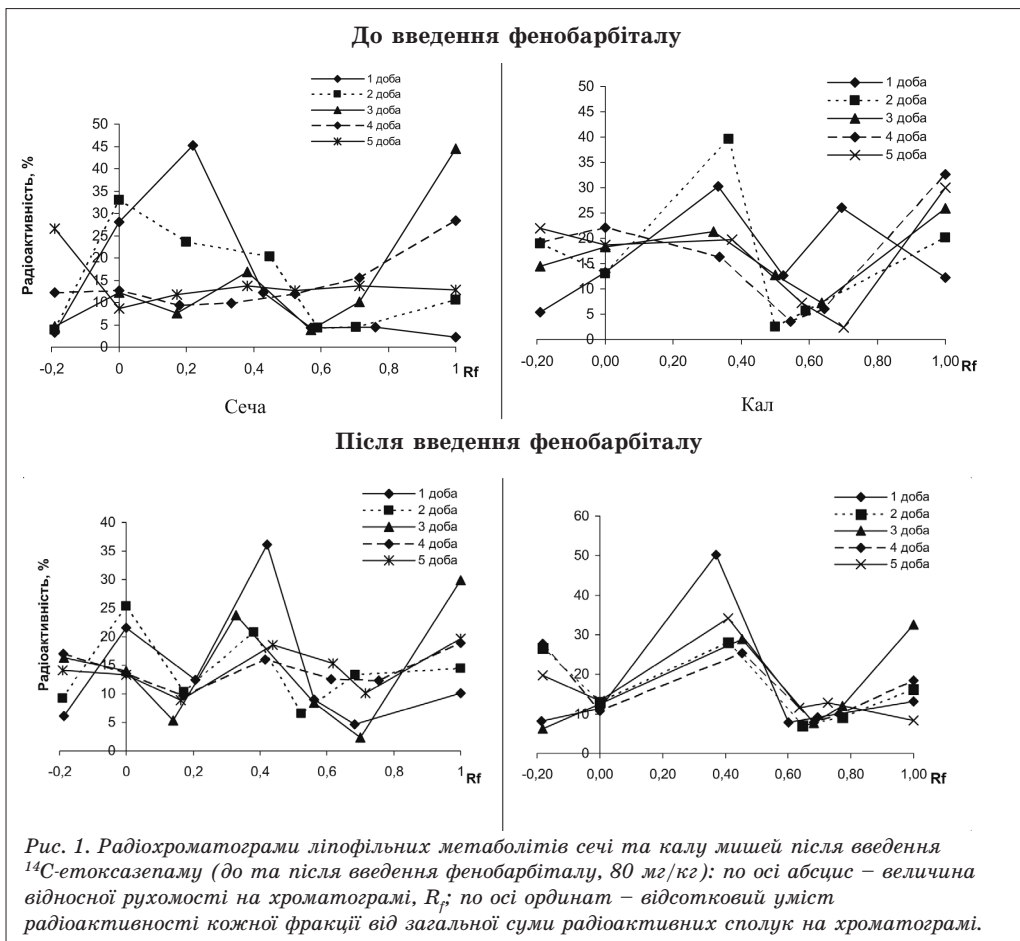
Попереднє введення тваринам ФБ призводить до збільшення виведення загальної кількості радіоактивних сполук ($17,5 \pm 3,8$) % та перерозподілу співвідношення різних груп метаболітів. При цьому загальна кількість метаболітів, що не гідролізуються глюкуронидазою, залишається незмінною. Помітно (рис. 2), що попереднє введення фенобарбіталу та подальша індукція ним цитохромного комплексу впливає на шлях виведення сполуки. Так, значно підвищується виведення з калом сполук другої фази метаболізму – гідрофільних метаболітів (переважно глюкуронідів).

Низька кількість виведення загального радіоактивного матеріалу з організму тварин після інтрагастрального введення етоксазепаму ($13,2 \pm 2,3$) % свідчить про інтенсивну біотрансформацію цієї сполуки, що в значному ступені спрямована на елімінацію ізотопної мітки з положення «3». Оскільки введення ФБ призводить до індукції окремих

Таблиця

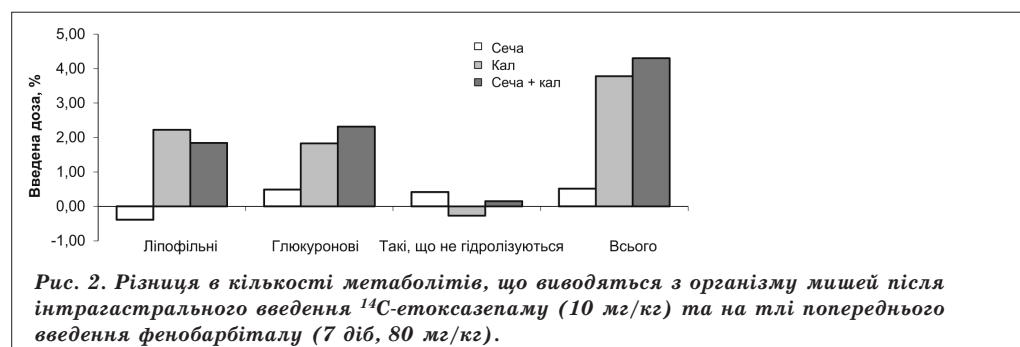
Параметри екскреції загальної кількості метаболітів та їхніх груп (ліпофільні, глюкуронові, такі, що не гідролізуються), які виводяться з організму мишей після інтрагастрального введення етоксазепаму (10 мг/кг) до та після попереднього введення фенобарбіталу, $M \pm m$ ($n = 4$)

Метаболіти	Сеча		Кал		Загальні	
	Q_{\max} , % від введеної дози	k_{el} , год ⁻¹	Q_{\max} , % від введеної дози	k_{el} , год ⁻¹	Q_{\max} , % від введеної дози	k_{el} , год ⁻¹
До введення фенобарбіталу						
Ліпофільні	$2,2 \pm 0,2$	$0,054 \pm 0,004$	$2,5 \pm 0,5$	$0,047 \pm 0,009$	$4,7 \pm 0,7$	$0,050 \pm 0,007$
Глюкуронові	$0,8 \pm 0,2$	$0,042 \pm 0,009$	$2,8 \pm 0,5$	$0,023 \pm 0,005$	$3,6 \pm 0,7$	$0,030 \pm 0,006$
Такі, що не гідролізуються	$1,9 \pm 0,6$	$0,049 \pm 0,015$	$2,9 \pm 0,2$	$0,026 \pm 0,002$	$4,9 \pm 0,9$	$0,034 \pm 0,009$
Усього	$4,9 \pm 1,1$	$0,048 \pm 0,010$	$8,2 \pm 1,3$	$0,029 \pm 0,005$	$13,2 \pm 2,3$	$0,036 \pm 0,007$
Після введення фенобарбіталу						
Ліпофільні	$1,8 \pm 0,2$	$0,036 \pm 0,004$	$4,7 \pm 0,4$	$0,019 \pm 0,001$	$6,5 \pm 0,5$	$0,025 \pm 0,003$
Глюкуронові	$1,3 \pm 0,7$	$0,049 \pm 0,027$	$4,7 \pm 1,2$	$0,034 \pm 0,009$	$5,9 \pm 1,7$	$0,040 \pm 0,019$
Такі, що не гідролізуються	$2,4 \pm 0,6$	$0,034 \pm 0,008$	$2,7 \pm 0,7$	$0,011 \pm 0,003$	$5,1 \pm 1,3$	$0,017 \pm 0,004$
Усього	$5,5 \pm 1,5$	$0,039 \pm 0,016$	$12,1 \pm 2,4$	$0,018 \pm 0,004$	$17,5 \pm 3,8$	$0,024 \pm 0,010$



ізоформ цитохрому [6], можливо було б очікувати інтенсифікації цього процесу та, відповідно, зменшення загальної кількості метаболітів. Втім, підвищення суми радіоактивних сполук майже на 4 % хоча не є статистично вірогідним, однак, демонструє вплив даних ферментних систем на утворення окремих груп метаболітів етоксазепаму, зокрема, збільшення кількості в калі суми ліпофільних сполук та глюкуронідів. Попередніми дослідженнями [7] було доведе-

но, що метаболізм етоксазепаму перебігає через утворення 3-гідроксипохідного з подальшим звуженням семичленного гетероциклічного кільця до шестичленного внаслідок елімінації атома вуглецю з положення «3», що пояснює низьку кількість радіоактивних сполук, які рееструються. Разом з тим, перерозподіл між кількістю ліпофільних сполук у сечі та калі може бути зумовлений внутрішньоклітинною локалізацією основних ферментних систем, що беруть



участь у цьому процесі. Так, ізоформи CYP450 (після індукції фенобарбіталом це CYP3A4 – ізоформа з високим ступенем індукції (внесок у метаболізм ліків сягає 34 %), CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8 [8]) локалізовані переважно в мітосомальній мембрані, оскільки їхня функція спрямована на функціоналізацію (гідроксилювання) ліпофільних сполук. Подальший етап кон'югації перебігає або за допомогою УДФГТ, що утворює мультиферментний комплекс у ендоплазматичному ретикулумі [9], або в цитозолі, де знаходиться інший фермент другої фази метаболізму – сульфотрансфераза, так як продукти їхньої реакції є водорозчинними сполуками. Оскільки на тлі попереднього введення ФБ спостерігається не зменшення загальної кількості радіоактивного матеріалу, а навпаки, їхнє збільшення, ймовірно є те, що вказані ізоформи цитохрому більш ефективно здійснюють гідроксилювання субстрату (етоксазепам) за положенням в ароматичних кільцях, ніж за положенням «3» гетероцикла (фенольний гідроксил), а утворені метаболіти ефективніше взаємодіють з УДФГТ. Також однією з властивостей похідних 1,4-бенздіазепіну є їхня кишково-печінкова циркуляція, завдяки якій при вторинному гідролізі глюкуронових кон'югатів у просвіті кишок збільшується кількість ліпофільних метаболітів. Це пояснює встановлений факт збільшення ліпофільних сполук, які виводяться з калом, та збільшення водорозчинних сполук у сечі, що не гідролізуються (рис. 2).

Попереднє введення ФБ також призводить до індукції ензимів, що здій-

снюють О-деметилування [8], на підставі чого слід було б очікувати зменшення кількості виведеного загального радіоактивного матеріалу (наявність алкоксильної групи в молекулі етоксазепаму). Однак наведена зміна у співвідношенні груп певних метаболітів, їхньої кількості, що виводиться з калом та сечею окремо, та відносний склад радіоактивних метаболітів на радіохромограмах свідчать, що ензими цієї групи не мають суттєвого впливу на загальний напрямок біотрансформації етоксазепаму. Також слід відмітити, що кінетичні показники виведення етоксазепаму та його метаболітів (константи елімінації, таблиця) не мають статистично вірогідних відмінностей – цей факт також підтверджує відсутність впливу індукованих ізоформ на напрямок та ефективність метаболізму етоксазепаму.

Висновки

1. Ізоформи цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2C8), активність яких збільшується при введенні фенобарбіталу, беруть незначну участь у метаболізмі ¹⁴C-етоксазепаму, підвищуючи кількість загального радіоактивного матеріалу, що виводиться, з $(13,2 \pm 2,3) \%$ до $(17,5 \pm 3,8) \%$.
2. Напрямок зміни кількості окремих груп ліпофільних та гідрофільних метаболітів у сечі та калі при індукції ізоформ цитохрому вказує на інтенсифікацію процесів ароматичного гідроксилювання та відсутність суттєвого впливу реакцій О-дезалкоксилування на загальний процес метаболізму етоксазепаму.

1. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.
2. Головенко Н. Я. Механизмы реакций метаболизма ксенобиотиков в биологических мембранах / Н. Я. Головенко. – Киев : Наук. думка, 1981. – 220 с.
3. Зиньковский В. Г. Оптимизация экстракции лекарственных веществ из биологических сред / Зиньковский В. Г., Головенко Н. Я., Жук О. В. // Хим.-фарм. журн. – 1983. – Т. 17, № 3. – С. 361–366.
4. Москалева Н. Е. Современные методы анализа цитохромов P450 / Москалева Н. Е., Згода В. Г. // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, Вып. 6. – С. 617–634.
5. Otani K. Cytochrome P450 3A4 and Benzodiazepines / Otani K. // Seishin Shinkeigaku Zasshi. – 2003. – № 105, V. 5. – P.631–642.
6. Czekaj P. Phenobarbital-induced expression of cytochrome P450 genes / Czekaj P. // Acta Biochim Pol. – 2000. – V. 47, № 4. – P. 1093–1105.

7. Механізми реакцій метаболізму етоксазепаму в гомогенатах печінки щурів / Головенко М. Я., Ларіонов В. Б., Валіводзь І. П., Жукова Н. О. // Запорізький мед. журн. – 2015. – № 4 (91). – С. 100–104.
8. Ляхович В. В. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков / В. В. Ляхович, И. Б. Цырлов. – Новосибирск : Наука, 1981. – С. 21.
9. Vainio H. Linkage of microsomal drug oxidation and glucuronidaion/ Vainio H. // In.: Proc. 6 th Int. Congr. Pharmacol. Oxford. – 1976. – V. 6. – P. 53–56.

М. Я. Головенко, І. П. Валіводзь, Н. О. Жукова, В. Б. Ларіонов
Участь фенobarбітал-індукованих ізоформ СYP450 у О-дезалкоксилюванні
¹⁴C-етоксазепаму

Мета дослідження – визначення ролі та оцінка участі фенobarбітал-індукованих ферментів у метаболізмі ¹⁴C-етоксазепаму при інтрагастральному введенні.

Радіоактивні сполуки виділяли двофазною екстракцією хлороформом з екскретів мишей, яким вводили ¹⁴C-етоксазепам (10 мг/кг, інтрагастрально) окремо, або після попереднього введення фенobarбіталу (80 мг/кг, 7 дб). Уміст індивідуальної речовини та окремих метаболітів визначали препаративною тонкошаровою радіохроматографією та рідинною сцинтиляційною фотометрією.

Встановлено, що інтрагастральний спосіб введення речовини характеризується повільністю процесів виведення певних груп метаболітів, а ренальний шлях виведення ¹⁴C-етоксазепаму є менш ефективним, ніж процес виведення з калом ($4,9 \pm 1,1$) та ($8,2 \pm 1,3$) % відповідно). На радіохроматограмах ліпофільних екстрактів наявність вихідної сполуки реєструється лише протягом першої доби експерименту, у подальшому збільшується кількість більш гідрофільних метаболітів (гідроксильовані похідні).

Попередне введення тваринам фенobarбіталу призводить до збільшення виведення кількості загальних радіоактивних сполук та перерозподілу співвідношення різних груп метаболітів – статистично невірогідно збільшується загальна кількість ліпофільних метаболітів (з ($4,7 \pm 0,7$) до ($6,5 \pm 0,5$) %) та глюкуронових кон'югатів (з ($3,6 \pm 0,7$) до ($5,9 \pm 1,7$) %).

Ізоформи цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2C8), активність яких збільшується при введенні фенobarбіталу, беруть незначну участь у метаболізмі ¹⁴C-етоксазепаму, підвищуючи кількість загального радіоактивного матеріалу, що виводиться, з ($13,2 \pm 2,3$) % до ($17,5 \pm 3,8$) %. Відмічається інтенсифікація процесів ароматичного гідроксилювання та відсутність суттєвого впливу реакцій О-дезалкоксилювання на загальний процес метаболізму етоксазепаму.

Ключові слова: етоксазепам, метаболізм, екскреція, цитохроми, фенobarбітал, індукція ензимів

Н. Я. Головенко, І. П. Валіводзь, Н. А. Жукова, В. Б. Ларіонов
Участие фенobarбитал-индуцированных изоформ СYP450 в
О-дезалкоксилировании ¹⁴C-этоксазепаме

Цель исследования – определение роли и оценка участия фенobarбитал-индуцированных изоформ СYP450 в метаболизме ¹⁴C-этоксазепаме при интрагастральном введении.

Радиоактивные соединения выделяли двухфазной экстракцией хлороформом из экскретов мышей, которым вводили ¹⁴C-этоксазепам (10 мг/кг, интрагастрально) отдельно, или после предварительного введения фенobarбитала (80 мг/кг, 7 сут). Содержание исходного соединения и отдельных метаболитов определяли препаративной тонкослойной радиохроматографией и жидкостной сцинтилляционной фотометрией.

Установлено, что интрагастральный способ введения вещества характеризуется замедлением процессов выведения некоторых групп метаболитов, а ренальный путь выведения ¹⁴C-этоксазепаме менее эффективен, чем процесс выведения с калом ($4,9 \pm 1,1$) и ($8,2 \pm 1,3$) % соответственно). На радиохроматограммах липофильных экстрактов наличие исходного соединения регистрируется только в первые сутки эксперимента, в дальнейшем увеличивается количество более гидрофильных метаболитов (гидроксильированные производные).

Предварительное введение животным фенobarбитала приводит к увеличению выведения количества общих радиоактивных соединений и перераспределению соотношения разных групп метаболитов – статистически недостоверно увеличивается общее количество липофильных метаболитов (с ($4,7 \pm 0,7$) до ($6,5 \pm 0,5$) %) и глюкуроновых конъюгатов (с ($3,6 \pm 0,7$) до ($5,9 \pm 1,7$) %).

Изоформы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2C8), активность которых увеличивается при введении фенobarбитала, принимают незначительное участие в метаболизме ¹⁴C-этоксазепаме, повышая количество выводимого радиоактивного материала с ($13,2 \pm 2,3$) % до ($17,5 \pm 3,8$) %. Отмечается интенсификация процессов ароматического гидроксильирования и отсутствие существенного влияния реакций О-дезалкоксилирования на общий процесс метаболизма этоксазепаме.

Ключевые слова: этоксазепам, метаболізм, екскреція, цитохроми, фенobarбітал, індукція ферментов

N. Ya. Golovenko, I. P. Valivodz, N. O. Zhukova, V. B. Larionov

Participation of phenobarbital-induced CYP450 isoforms in desalcoxylation of ¹⁴C-ethoxazepam

The aim of the study was to evaluate the role and participation of phenobarbital-induced CYP450 isoforms in metabolism of ¹⁴C-ethoxazepam after intragastral administration.

Isotope-labeled compounds were extracted with chloroform from mice excretes (feces and urine) after administration of ¹⁴C-ethoxazepam (10 mg/kg) alone or after previous treatment with phenobarbital (80 mg/kg, 7 days). Unchanged compound and its metabolites were quantified using preparative thin layer radiochromatography and liquid scintillation photometry.

It was found that after intragastral administration excretion of different metabolite`s groups changed while renal excretion was less effective than with feces ($4,9 \pm 1,1$) and ($8,2 \pm 1,3$) % correspondingly). Lipophilic extracts radiochromatograms demonstrate the presence of unchanged substance only during the first 24 hours after administration; further the quantity of more hydrophilic metabolites (hydroxylated derivatives) increased.

Preliminary phenobarbital administration leads to enlarging in total radioactivity excretion and redistribution of different metabolite`s groups: there was statistically unreliably increase the quantity of lipophilic metabolites (from $4,7 \pm 0,7$) to $6,5 \pm 0,5$ %) and glucuronic conjugates (from $3,6 \pm 0,7$) to $5,9 \pm 1,7$ %).

Phenobarbital-induced cytochrome P450 isoforms (CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2C8) participate negligibly in ¹⁴C-ethoxazepam metabolism, increasing the total radioactivity excreted from $13,2 \pm 2,3$ % до $17,5 \pm 3,8$ %. There are both intensification of aromatic hydroxylation and absence of essential influence of O-desalcoxylation on the total ethoxazepam metabolism.

Key words: ethoxazepam, metabolism, excretion, cytochromes, phenobarbital, enzyme induction

Надійшла: 11 листопада 2015 р.

Контактна особа: Головенко Микола Якович, доктор біологічних наук, професор, академік НАМН України, відділ фізико-хімічної фармакології, Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАНУ, буд. 86, Люстдорфська дорога, м. Одеса, 65080. Тел.: + 38 0 48 766 23 93.
Електронна пошта: n.golovenko@gmail.com