

**ЦЕНТР НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ  
ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ  
«ВЕЛЕС»**

**V МІЖНАРОДНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
«ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ І СУЧАСНА НАУКА»**

**(м. Київ | 29 березня 2019р.)**

м. Київ – 2019

© Центр наукових публікацій

УДК 082  
ББК 94.3

Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами V міжнародної науково-практичної конференції: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). – К.: Центр наукових публікацій, 2019. – 100с.

Тираж – 300 экз.

УДК 082  
ББК 94.3

Видавництво не несе відповідальності за матеріали опубліковані в збірнику. Всі матеріали надані авторській редакції та виражають персональну позицію учасника конференції.

**Контактна інформація організаційного комітету конференції:**

Центр наукових публікацій:

*Електронна пошта:* [s-p@cnp.org.ua](mailto:s-p@cnp.org.ua)

*Офіційний сайт:* [www.cnp.org.ua](http://www.cnp.org.ua)

## **ЗМІСТ**

### **ІСТОРИЧНІ НАУКИ**

Madiyev D. THE DEVELOPMENT OF THE NORTH-WESTERN BORDER REGION OF XINJIANG AND TRADE-ECONOMIC RELATIONS AT THE BORDER.....	5
Berdyguzhin L.B., Akserikova T., Kaluova S., Kupashev S. Maksutova N. OIL VILLAGES OF KAZAKHSTAN: HISTORY, DEMOGRAPHY, ECONOMY .....	13
Berdyguzhin L.B., Akserikova T., Kaluova S., Kupashev S., Maksutova N. OIL REGIONS OF THE CASPIAN SEA: HISTORY, ECONOMY, ECOLOGY .....	18
Искендеров П.А. ЖЕЛЕЗНЫЕ ДОРОГИ И ГОРНАЯ ИНДУСТРИЯ СЕРБИИ В КОНТЕКСТЕ ГЕОПОЛИТИКИ (1913-1914 гг.).....	22

### **БІОЛОГІЧНІ НАУКИ**

Ларіонов В.Б., Валіводзь І.П., Редер А.С., Головенко М.Я. ФАРМАКОКІНЕТИКА ПРОПОКСАЗЕПАМА В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ МИШЕЙ .....	29
--	----

### **ГЕОЛОГІЧНІ НАУКИ**

Исонкин А.М. ЦЕНТРИРУЮЩИЕ КОМПОНОВКИ КАК СРЕДСТВО ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БУРЕНИЯ СКВАЖИН АЛМАЗНЫМ ИНСТРУМЕНТОМ .....	39
--	----

### **ЕКОНОМІЧНІ НАУКИ**

Марченко Ю.Г., Веретільник Ю.В., Жупанова Д.О. ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ПРОЦЕСІ ЗДІЙСНЕННЯ САМОМЕНЕДЖМЕНТУ МАЙБУТНІМ КЕРІВНИКОМ.....	48
Столяров А.С. АНАЛИЗ СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДИК ОЦЕНКИ РАЗВИТОСТИ АГЛОМЕРАЦИЙ .....	57
Чиж Е.О., Ясинська Н.А. ВИТРАТИ ОПЕРАЦІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ: ОРГАНІЗАЦІЙНІ ТА МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ОБЛІКУ ТА АНАЛІЗУ .....	62

### **КУЛЬТУРОЛОГІЯ**

Чапанова Л.А. СТРУКТУРА ЯЗЫКА ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ГНОСЕОЛОГИИ.....	65
--	----

### **ТЕХНІЧНІ НАУКИ**

Драганов Б.Х., Демченко В.Г. АНАЛИЗ АДСОРБЦИИ В ФАЗОВЫХ ПРОЦЕССАХ.....	69
---	----

## **ФІЗИКО-МАТЕМАТИЧНІ НАУКИ**

Белоусов Ю.В.  
КОГДА ЖЕ ОБРАЗУМИТСЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА?..... 76

## **ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ**

Андріянова В.А.  
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ ЯК ВАЖЛИВА ДИСЦИПЛІНА  
НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ВНЗ ТЕХНІЧНОГО ПРОФІЛЮ ..... 86

## **ФІЛОЛОГІЧНІ НАУКИ**

Панахова Ф.М., Наджафова Л.А.  
ВОЗМОЖНЫЕ ФОРМЫ ИНТЕГРИРОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ И ПРЕПОДАВАНИЯ АНГЛИЙСКОГО ЯЗЫКА..... 91

## **ЮРИДИЧНІ НАУКИ**

Городова А.Д.  
ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ТАУНХАУСОВ ..... 96

## БІОЛОГІЧНІ НАУКИ

### ФАРМАКОКІНЕТИКА ПРОПОКСАЗЕПАМА В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ МИШЕЙ

**Ларіонов В.Б.,**

*Доктор біол.наук, завідувач лабораторії Фізико-хімічного інституту  
НАН України, м. Одеса*

**Валіводзь І.П.,**

*Молодший науковий співробітник Фізико-хімічного інституту НАН  
України, м. Одеса*

**Редер А.С.,**

*Канд.хім.наук, старший науковий співробітник Фізико-хімічного ін-  
ституту НАН України, м. Одеса*

**Головенко М.Я.**

*Доктор біол.наук, головний науковий співробітник Фізико-хімічного  
інституту НАН України, м. Одеса*

### PROPOXAZEPAM PHARMACOKINETICS IN MICE ORGANISM

**Larionov V.B.,**

*doctor of science in biology, head of laboratory of Physical-chemical insti-  
tute of NAS of Ukraine, Odessa*

**Valivodz` I.P.,**

*junior researcher of Physical-chemical institute of NAS of Ukraine, Odessa*

**Reder A.S.,**

*PhD in chemistry, senior researcher of Physical-chemical institute of NAS  
of Ukraine, Odessa*

**Golovenko M.Ya.**

*doctor of science in biology, chief researcher of Physical-chemical institute  
of NAS of Ukraine, Odessa*

#### **Анотація**

В роботі представлено експериментальні дані фармакокінетики пропоксазепаму в організмі білих мишей. Синтезовано сполуку  $2^{14}\text{C}$ -7-бром-5-(*o*-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (пропоксазепам) та визначена його радіохімічна характеристика, і питома активність. Біодоступність сполуки складає  $\sim 80\%$ , величина константи абсорбції знаходиться на рівні  $\sim 0,05 \text{ год}^{-1}$ . Встановлено однокамерний характер розподілу пропоксазепаму між кров'ю та внутрішніми органами. В процесі метаболізму пропоксазепаму утворюються 3-гідроксипохідне, окислені

похідні та ареноксида. Переважна кількість радіоактивного матеріалу виводиться з калом й складає  $46,1 \pm 6,72$  % від введеної дози. Із сечею виводиться  $31,24 \pm 0,47$  % загальної радіоактивності, проте константа елімінації для сечі майже в три рази більша ніж константа елімінації з калом (0,038 та 0,014 год<sup>-1</sup> відповідно).

### **Abstract**

The work presents the experimental data of propoxazepam pharmacokinetics in mice. The compound  $2^{14}\text{C}$ -7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one was synthesized and its radiochemical purity and specific activity were determined. Compound bioavailability after oral administration is ~80 %? absorption constant  $\sim 0.05 \text{ hour}^{-1}$ . The distribution of propoxazepam between blood and tissues is described as one-compartment scheme. During the metabolism the 3-hydroxyderivative, other oxyderivatives and arenoxydes. The main quantity of the radioactivity is excreted with feces ( $46,1 \pm 6,72$  % of the administered dose) while  $31,24 \pm 0,47$  % is excreted with urine. Elimination constant with urine is threefold higher than that of with feces (0,038 and 0,014  $\text{hour}^{-1}$  correspondingly)

**Ключові слова:** пропоксазепам, всмоктування, розподіл, метаболізм, екскреція, фармакокінетична взаємодія

**Keywords:** propoxazepam, absorption, distribution, metabolism, excretion, pharmacokinetic interaction

**Вступ.** Доклінічні дослідження пропоксазепаму - 7-бром-5 (о- хлорфеніл) -3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он виявили у нього низку позитивних фармакологічних властивостей, зокрема, протисудомну [<sup>1</sup>, <sup>2</sup>] та анальгетичну дію на різних моделях больової перцепції [<sup>3</sup>, <sup>4</sup>]. Окрім фармакодинамічних досліджень для підтвердження ефективності та безпеки

---

<sup>1</sup>. N. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Reder, and I. P. Valivodz, An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors. *Neurochemical Journal*, 2017, Vol. 11, No. 4, pp. 302–308.

<sup>2</sup>. Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Andronati S.A., Valivodz` I.P., Yurpalova T.A. Pharmacodynamic analysis of propoxazepam interaction with GABA-benzodiazepine-receptor-ionophore complex. *Neurophysiology*. 2018; 50. 1, P.2-11.

<sup>3</sup>. Golovenko N.Ya., Voloshchuk N.I., Andronati S.A., Taran I.V., Reder A.S., Pashynska O.S., Larionov V.B. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, 2018, 5.12. P. 79-88.

<sup>4</sup>. Larionov V.B., Reder A.S. Propoxazepam, a novel analgesic with multifunctional mechanism of action: review of preclinical data. International scientific and practical conference "Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine", Wloclavek, Republic of Poland, December 21-22, 2018. P.111-115.

інноваційної сполуки необхідно провести визначення таких основних фармакокінетичних показників як всмоктування, розподіл, метаболізм та екскреція.

Виходячи з вище викладеного, мета проведених досліджень-синтезувати [ $^{14}\text{C}$ ]пропоксазепам і визначити його фармакокінетичні параметри в організмі експериментальних тварин

Зазначимо, що доклінічна оцінка всіх показників іноваційного препарату може бути проведена на відповідних експериментальних тваринах або придатних органних, клітинних та субклітинних моделях. Однак, отримані дані є попередніми і їх з обережністю необхідно переносити на організм людини, незважаючи на наявність добре розроблених алометричних моделей.

#### **Матеріали і методи.**

Для проведення фармакокінетичних досліджень було синтезовано сполуку  $2^{14}\text{C}$ -7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (пропоксазепам) та визначена його радіохімічна характеристика [5, 6]. Введення радіоактивної мітки у структуру молекули сполуки відбувалось у положення «2» гетерокільця із використанням  $^{14}\text{C}$ -гліцину, що містить ізотоп вуглецю  $^{14}\text{C}$  у положенні «1» за класичною методикою. Конденсацією хлорангідриду гліцину та відповідного бензофенону ((2-аміно-5-бромфеніл)-(2-хлорфеніл)-метанон) із подальшим введенням гідроксигрупи у положення 3 гетерокільця 7-бром-5-(2-хлорфеніл)-1,3-дигідробензо[е][1,4]діазепін-2-ону через відповідний ацетат отримували 3-гідроксипохідне, з якого через хлорпохідне взаємодією з н-пропиловим спиртом отримано  $2^{[14}\text{C}]$ -мічений аналог пропоксазепаму.

Попередньо методом препаративної тонкошарової радіохроматографії було встановлено радіохроматографічну чистоту (66 %) та питому активність отриманого зразку  $2^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму 2,68 мкКю/моль (0,16 кБк/моль)), які є задовільними для проведення первинних досліджень з фармакокінетики та метаболізму.

Для визначення ефективності запропонованої рідинної екстракції сполуки з біологічного матеріалу готували гомогенати мозку та печінки на 0,9 % розчині NaCl (1:5, маса:об'єм). До 1 см<sup>3</sup> гомогенату додавали 0,05 см<sup>3</sup> спиртового розчину  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепам (0,5 мг/см<sup>3</sup>), перемішували та проводили послідовні екстракції хлороформом (1 см<sup>3</sup>). Після кожної екстракції органічний шар вилучали та поміщали у окремий сцинтиляційний флакон,

---

<sup>5</sup>. Павловський В.І., Ларіонов В.Б., Валіводзь І.П. Синтез  $2^{[14}\text{C}]$ -3-пропокси-1,4-бенздіазепін-2-ону для фармакокінетичних досліджень. *Ukrainica Bioorganica Acta*, 2015.- №2.-Р.26-35.

<sup>6</sup>. Валіводзь І. П. Радіологічні характеристики  $2^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму для біокінетичних досліджень та обґрунтування процедури його вилучення з біоматеріалу. *Проблеми та досягнення сучасної хімії: матеріали XVIII наук. молодіжної конф.*, м. Одеса, 17-20 трав. 2016 р. Одеса, 2016. С. 44.

хлороформ випарювали, до залишку додавали 10 см<sup>3</sup> ксиліольно-спиртового сцинтилятора та визначали вміст радіоактивного матеріалу.

Встановлено, що визначення вмісту метаболітів 3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепіну в біологічному матеріалі з заданим рівнем вірогідності (коефіцієнт варіації – 3,33 %, відносна похибка – 9,53 %) рідинно-рідинною екстракцією слід проводити з використанням хлороформу та оптимальним співвідношенням (1:4) у системі проба:екстрагент [5, 6].

Всі маніпуляції з тваринами проводились відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Дослідження проведені на білих безпородних мишах масою 20-28г.

**Всмоктування.** Розраховані основні фізико-хімічні параметри, які впливають на ступінь абсорбції з шлунково-кишечного тракту (ШКТ) та розподіл сполуки в організмі (константи іонізації, ліпофільність, розчинність у водному середовищі) що при фізіологічному діапазоні рН переважна частина молекул пропоксазепаму існує у неіонізованому стані. Результатом цього є високе значення ліофільності неіонізованої сполуки ( $\text{LogP}$  та  $\text{Log D}$   $4,31 \pm 0,64$ ), яке незмінне у межах фізіологічного рН. Як наслідок, розчинність сполуки у водному середовищі є дуже низькою, незважаючи на значну кількість акцепторів протонів (4 реакційні центри – атоми азоту гетерокільця, та кисень карбонільної та екерної груп), та є  $3,4 \cdot 10^{-3}$  г/л. Хоча можливо було б очікувати підвищення розчинності у водному середовищі за рахунок утворення водневих зв'язків, процеси протонізації (по зазначеним центрам) та депротонізації (по азоту у положенні «1» гетерокільця), однак, у межах фізіологічних значень рН такі зміни не мають місця. Утворення катіону можливе лише у сильнокислому середовищі, що має місце у шлунку ( $\text{pKa}_2 = 1,2 \pm 0,5$ ), внаслідок чого має бути обмежена проста дифузію крізь ліпідні бішари клітинних мембран, а перенос сполуки з кров'ю може здійснюватись завдяки процесу зв'язування з транспортними білками (переважно альбумін сироватки).

Евакуація <sup>14</sup>C-пропоксазепаму зі шлунку є двохфазним процесом [7]. Перша фаза триває приблизно до 2,5 годин і має експоненційну залежність (з показником експоненти  $0,68 \text{ год}^{-1}$ , що вказує на достатньо швидкий транзит до тонкої кишки), тоді як друга фаза, у якій практично закінчується виведення сполуки зі шлунку, є повільнішою (з показником експоненти  $0,094 \text{ год}^{-1}$ ). Транзит до тонкої кишки не призводить до накопичення радіоактивного матеріалу, так як спостерігається повне та швидке всмоктування пропоксазепаму в цьому відділі ШКТ, що є природнім для ліпофільних сполук,

7. Головенко М. Я., Ларіонов В. Б., Валіводзь І. П. Аналіз кінетики всмоктування <sup>14</sup>C-пропоксазепаму після його інтрагастрального введення мишам. *Фізіологічний журнал*. 2017. № 3 (63). С. 40–48.



тому тонку кишку можливо віднести до альтернативного «вікна всмоктування».

Сумарна кількість радіоактивного матеріалу у всіх відділах ШКТ зменшується лише у перші 4 години після перорального введення, тоді як на 7-му годину спостерігається її підвищення (до  $39,4 \pm 13,1$ ) із подальшим експоненціальним зниженням, що, обумовлено секрецією радіоактивних метаболітів у цей час. Загальна кількість дози, що всмокталась протягом часу експерименту складає  $\sim 80\%$ . Розрахована величина константи абсорбції не зазнає статистично значимих змін та знаходиться на рівні  $\sim 0,05 \text{ год}^{-1}$ .

Кількість загального радіоактивного матеріалу, що абсорбується (% всмоктування), та того, що залишається в ШКТ мишей, не залежить від дози, що вводилась (в інтервалі доз 10-45 мг/кг) перорально. Для встановлення лінійності процесів масопереносу з ШКТ було визначено вміст  $^{14}\text{C}$ -продуктів у крові ( $C_{\text{кров}}$ , нмоль/см<sup>3</sup>) та пропорційність зростання цього показника відповідно до введеної дози ( $C_{\text{кров}}/D$ ). Підвищення концентрації вихідної сполуки в крові (табл. 7) відповідно до введеної дози (10-45 мг/кг) є пропорційним, що також підтверджує лінійність процесу всмоктування  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму.

**Розподіл.** Розподіл пропоксазепаму в біологічних рідинах, органах і тканинах значною мірою залежить від властивостей біологічних мембран тканин, клітин та концентрації речовини в крові. Надходження препаратів у тканини лімітується їхньою дифузиею з крові. Концентрація речовини в органах з високим рівнем кровопостачання є вищою, ніж в органах з низьким рівнем кровопостачання, що проявляється у вигляді гістерезисної петлі при співставленні концентрації сполуки у певному органі та крові. З розглянутих органів та тканин лише у мозку спостерігається наявність гістерезису процесів масопереносу, тоді як у інших тест-об'єктах досягнення рівноваги між концентраціями є паралельним процесом.

Незважаючи на ліпофільність сполуки ( $\log P = 4,31 \pm 0,64$ ) було встановлено однокамерний характер її розподілу між кров'ю та внутрішніми органами. З досліджуваних тест-об'єктів найбільша величина коефіцієнту розподілу відповідає ниркам, що, приймаючи до уваги їх високу васкуляризацію, є наслідком високого ступеню кровообігу та транзиту пропоксазепаму та його метаболітів у процесі ренальної екскреції. Навпаки, у жировій тканині, не зважаючи на її ліпофільний характер, величина константи розподілу є нижчою за нирки ( $k = 1,45$ ) та співставною з аналогічним показником для печінки. Мозок та м'язи за величиною константи розподілу пропоксазепаму (0,49 та 0,77 відповідно) можуть бути поєднані до єдиного відсіку масообміну внаслідок ймовірно фізіологічних властивостей (високе значення кровообігу). Загалом розподіл пропоксазепаму в зазначених органах та тканинах у досліджуваному інтервалі доз є лінійним процесом із

швидким перерозподілом сполуки між органами та кров'ю. Концентраційний профіль сполуки у крові може бути формалізований у рамках однокамерної моделі зі всмоктуванням.

На підставі формалізації концентраційного профілю сполуки в крові, мозку та печінці було розраховано відповідні кінетичні параметри. Перш за все привертає увагу підвищена величина константи абсорбції, що є на порядок вище за значення отримані при розрахунку кількості радіоактивної сполуки у ШКТ в окремі періоди часу. Невідповідність між цими величинами обумовлена нерівноважністю процесів масопереносу в перші години після введення тоді як визначена за даними концентрації в органах  $k_{abs}$  є інтегральною характеристикою процесу надходження цієї сполуки до певного органу чи тканини та у більшому ступені наближається до реальних значень. Близькі значення максимальної концентрації у крові та мозку, а також близький час досягнення цієї максимальної концентрації (експериментальне значення) дозволяє припустити інтенсивність процесів обміну пропоксазепаму між ними. На це вказує й близьке значення об'ємів розподілу ( $743 \pm 195$  та  $1090 \pm 421$  г/кг для крові та мозку відповідно).

**Метаболізм.** Від процесу метаболізму залежать дуже важливі фармако-токсикологічні властивості ліків. По-перше, зміна (збільшення/зменшення) фармакодинамічного показника. По-друге, токсикація/детоксикація вихідної сполуки. По-третє, підтримання балансу екскреція/кумуляція. Виходячи з фізико-хімічних властивостей пропоксазепаму була запропонована теоретична схема його метаболізму, ймовірними напрямки якої є як окислення алкоксильного радикалу по термінальному атому вуглецю з утворенням відповідного гідроксипохідного, так й більш притаманний похідним 1,4-бенздіазепіну шлях гідроксилювання ароматичних систем та їх подальше метилювання.

Етерний зв'язок є досить стабільним та на відміну від естерного. Втім, не можна виключати окислювального дезалкоксилювання вихідної сполуки в організмі, яке може перебігати через окислення атому вуглецю по положенню «3» гетерокільця та подальшою елімінацією алкоксильного радикалу й утворенням відповідного хіназолінону, або з окисленням алкоксильного радикалу, його відщепленням і утворенням у якості проміжної сполуки 3-гідроксипохідного 1,4-бенздіазепіну. Перша можливість була вивчена з використанням аналогу, що містить радіоактивно мічений етоксильний радикал у положенні «3» в умовах *in vitro*, та було встановлено, що відбувається інтенсивна елімінація мітки, наслідок чого продукти, що залишаються, не є радіоактивними. Другий можливий шлях метаболізму пропоксазепаму, що перебігає з утворенням 3-гідроксипохідного, було вивчено в умовах *in vivo* із концентруванням метаболітів у екскретах тварин, котрим вводили пропоксазепам.

Наявність очікуваних метаболітів визначали у хлороформних екстрактах екскретів мишей за відповідними піками методом хроматомасс-спектрометрії. У нативних зразках (матриця) сечі та калу тварин, яким сполука не вводилась (контрольні зразки) відсутні піки сполук із відповідними показниками, що дало змогу застосовувати даний метод для аналізу цих зразків на присутність даних сполук. Факт елімінації радіоактивної мітки з вихідної молекули передбачає напрямки метаболізму, що функціоналізують алкоксильний радикал та призводять до його деструкції та видалення з молекули. Оскільки у ньому відсутні групи, що здатні до реакцій обміну (гідролітичне розщеплення естерного зв'язку, амідної групи чи інші), таким процесом може бути лише окислювально-відновлювальні реакції, що здійснюються в організмі за допомогою монооксигеназ та призводять до гідроксильованих продуктів. Застосування індивідуальних референтних сполук з гідроксильною групою у алкоксильному радикалі, а також інших очікуваних метаболітів на підставі даних експериментальних досліджень дозволило встановити та довести, що в процесі метаболізму пропоксазепаму поряд з вихідною сполукою утворюються, принаймні, наступні метаболіти: 3-гідрокси похідне, окислена по ароматичному кільцю структура, її метоксильоване похідне та похідне, окислене по алкоксильному радикалу. Не було встановлено наявності відновлених по положенню "3" гетерокільця похідних.

Приймаючи до уваги, що 3-оксиметаболіт є основним метаболітом, що реєструється, було проведено вивчення його фармакокінетичних показників. Було встановлено, що сполука швидко та повно абсорбується з шлунково-кишкового тракту мишей після перорального введення, розподіляється в організмі відповідно до двокамерної моделі та швидко метаболізується переважно до водорозчинних глюкуронових кон'югатів, що швидко екскретуються нирками. Відношення вмісту загальних радіоактивних метаболітів у печінці та нирках залишається на постійному рівні (0,45-0,7) на протязі всього часу експерименту, на підставі чого можна припустити незмінність процесів біотрансформації (відсутність індукції та супресії ферментних систем, що втілюють метаболізм 3-оксиметаболіту) та екскреції 3-оксиметаболіту при пероральному введенні. Загальна кількість ліпофільних метаболітів, що виводяться із сечею та калом й представляють переважно 3-оксиметаболіт, що не піддавався метаболізму, складає ~ 17 %.

3-Оксиметаболіт, що утворюється при гідролізі пропоксазепаму, піддається подальшому метаболізму з утворенням водорозчинних метаболітів з різною швидкістю, яка залежить від присутності в органах основних ферментів, що каталізують реакції кон'югації, та є максимальною у гомогенаті печінки (органі, який виконує основну біотрансформаційну функцію). Константа швидкості утворення водорозчинних метаболітів на порядок вища за константу гідролізу пропоксазепаму, внаслідок чого накопичення 3-оксиметаболіту у гомогенатах органів зумовлюється цим більш повільним процесом. Вивчення кількісного складу метаболітів пропоксазепаму, що виводяться із організму мишей при його внутрішньовенному введенні показало,

що пропоксазепам в умовах *in vivo* швидко метаболізується, утворюючи як вільні, так й водорозчинні метаболіти, при цьому лише 4 % від введеної дози виводиться у незмінному вигляді.

**Виведення.** Після одноразового внутрішньоочеревинного введення мишам  $^{14}\text{C}$ -пропоксазему в екскретах мишей визначається високий відсоток виведеного радіоактивного матеріалу. Переважна кількість радіоактивного матеріалу виводиться з калом й складає  $46,1 \pm 6,72$  % від введеної дози [8]. Присутність радіоактивного матеріалу у калі зумовлена екскрецією як вільної речовини, так й її метаболітів із жовчю внаслідок притаманної похідним 1,4-бенздіазепіну шлунково-кишкової циркуляції [9, 10]. Із сечею виводиться  $31,24 \pm 0,47$  % загальної радіоактивності, проте константа елімінації для сечі майже в три рази більша ніж константа елімінації з калом ( $0,038$  та  $0,014$  год<sup>-1</sup> відповідно), що пов'язане з абсорбцією радіоактивного матеріалу, екскретованого з жовчю, з кишок до крові. Сумарно із сечею та калом при внутрішньоочеревинному введенні сполуки виводиться  $77,35 \pm 11,34$  % загальних радіоактивних продуктів. Враховуючи загальну кількість радіоактивного матеріалу, що виводиться з організму мишей, сполука практично не кумулює в організмі та виводиться повністю. Виходячи з величин константи елімінації, визначеної в експериментах на мишах, сполука може бути віднесена до тих, що повільно екскретуються з організму (розрахований середній час утримання складає  $\sim 100$  год).

**Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні).** Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів припускає взаємозміни концентрації препаратів на етапах їх всмоктування, розподілу, депонування, метаболізму та виведення з організму. Враховуючи той факт, що в процесі політерапії можуть виникнути різноманітні комбінації лікарських засобів при їх одночасному введенні то на етапі доклінічних фармакокінетичних досліджень немає змоги в експерименті визначити всі можливі взаємодії.

Виходячи з представлених результатів та даних по вивченню абсорбції з ШКТ мишей, можна зробити висновок про те, що всмоктування пропоксазепаму здійснюється за допомогою простої дифузії. Отже, на стадії абсорбції сполуки буде відсутня взаємодія (конкуренція, потенціювання, гальмування) з препаратами, які всмоктуються механізмами простою дифузією та/чи активним транспортом за допомогою переносників. Зміна всмокту-

---

<sup>8</sup>. Метаболізм та екскреція похідного 3-пропілокси-1,4-бенздіазепіну при одноразовому та курсовому введеннях / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, І. П. Валіводзь, К. В. Олійник. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6 (158). С. 9–15.

<sup>9</sup>. Валіводзь І. П. Оцінка ефективності шляхів екскреції пропоксазепаму з організму мишей після його внутрішньоочеревинного введення. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та практики: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 25-26 груд. 2015 р.* Львів, 2015. С. 135–137.

<sup>10</sup>. Валіводзь І. П., Ларіонов В. Б. Оцінка ефективності шляхів екскреції пропоксазепаму після його інтрагастрального та внутрішньоочеревинного введення. Тези доповідей *V національного з'їзду фармакологів України*. м. Запоріжжя, 18-20 жовт. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 13–14.

вання має місце, якщо лікарські речовини хімічно взаємодіють один з одним, змінюють кислотність шлунка, впливають на швидкість проходження хімусу через шлунково-кишкового тракту, конкурують за транспортні системи тонкої кишки або впливають на мікрофлору кишечника. По відношені до зазначених показників пропоксазепам є індеферентним тому не буде впливати на повноту та швидкість всмоктування інших препаратів.

Взаємодія на етапі розподілу лікарських речовин. Зазвичай лікарські речовини, потрапляючи в кров, в тій чи іншій мірі зв'язуються з білками плазми крові. Між вільною і зв'язаною фракціями встановлюється динамічна рівновага, яке може бути зрушене в будь-яку сторону. Такий зсув можуть здійснити інші препарати, що мають спорідненість до тих же білків. Слід враховувати, що фармакологічну дію має тільки вільна фракція лікарської речовини. Враховуючи високе значення ліпофільності неіонізованої сполуки ( $\text{LogP}$  та  $\text{Log D } 4,31 \pm 0.64$ ), яке незмінне у межах фізіологічного рН, а також низьку розчинність сполуки у водному середовищі, та значну кількість акцепторів протонів (4 реакційні центри – атоми азоту гетероцикла, та кисень карбонільної та етерної груп) є підстава зробити висновок про те, що пропоксизепам не відрізняється від інших представників 1,4-бенздіазепінів і тому його взаємодія з білками плазми буде тотожною.

Взаємодія на стадії метаболізму. при одночасному застосуванні одні лікарські речовини можуть впливати на швидкість метаболізму і/або екскреції інших лікарських речовин. Індукція ферментів печінкового метаболізму розвивається протягом тривалого часу, звичайно 7-10 і більше днів прийому препарату-індуктора. Аналізом спектральних характеристик комплексів СУР 450, індукованих фенобарбіталом та метилхолантеном, з пропоксазепамом та його комплексом встановлено, що вони мають незначну спорідненість до СУР450. Попереднє введення тваринам фенобарбіталу призводить до незначного збільшення виведення кількості загальних радіоактивних сполук ( $17,5 \pm 3,8 \%$ ) та перерозподілу співвідношення різних груп метаболітів. При цьому загальна кількість метаболітів, що не піддаються гідролізу глюкуронідазою, залишається незмінною [8, <sup>11</sup>].

Аутовплив на процеси екскреції в умовах курсового введення. Тривале введення (7 діб) пропоксазепаму не змінює параметрів його екскреції. Низький вплив на ферментні системи, які здійснюють його біотрансформацію, підтверджується відсутністю статистично значущих змін константи елімінації до та після курсового введення ( $0,019 \pm 0,05 \text{ год}^{-1}$  та  $0,016 \pm 0,007 \text{ год}^{-1}$  відповідно) [8].

---

<sup>11</sup>. Жукова Н. О., Валіводзь І. П. Переважні напрямки метаболічної трансформації алкокси- та ацилокси-похідних 1,4-бенздіазепіну. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання*: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 10-11 квіт. 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 9–12.

## Литература

1. N. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Reder, and I. P. Valivodz, An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors. *Neurochemical Journal*, 2017, Vol. 11, No. 4, pp. 302–308.
2. Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Andronati S.A., Valivodz` I.P., Yurpalova T.A. Pharmacodynamic analysis of propoxazepam interaction with GABA-benzodiazepine-receptor-ionophore complex. *Neurophysiology*. 2018; 50. 1, P.2-11.
3. Golovenko N.Ya., Voloshchuk N.I., Andronati S.A., Taran I.V., Reder A.S., Pashynska O.S., Larionov V.B. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, 2018, 5.12. P. 79-88.
4. Larionov V.B., Reder A.S. Propoxazepam, a novel analgesic with multifunctional mechanism of action: review of preclinical data. International scientific and practical conference "Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine", Wloclavek, Republic of Poland, December 21-22, 2018. P.111-115.
5. Павловський В.І., Ларіонов В.Б., Валіводзь І.П. Синтез 2[14С]-3-пропокси-1,4-бенздіазепін-2-ону для фармакокінетичних досліджень. *Ukrainica Bioorganica Acta*, 2015.-№2.-P.26-35.
6. Валіводзь І. П. Радіологічні характеристики 214С-пропоксазепаму для біокінетичних досліджень та обґрунтування процедури його вилучення з біоматеріалу. Проблеми та досягнення сучасної хімії: матеріали XVIII наук. молодіжної конф., м. Одеса, 17-20 трав. 2016 р. Одеса, 2016. С. 44.
7. Головенко М. Я., Ларіонов В. Б., Валіводзь І. П. Аналіз кінетики всмоктування 14С-пропоксазепаму після його інтрагастрального введення мишам. *Фізіологічний журнал*. 2017. № 3 (63). С. 40–48.
8. Метаболізм та екскреція похідного 3-пропілокси-1,4-бенздіазепіну при одноразовому та курсовому введеннях / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, І. П. Валіводзь, К. В. Олійник. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6 (158). С. 9–15.
9. Валіводзь І. П. Оцінка ефективності шляхів екскреції пропоксазепаму з організму мишей після його внутрішньоочеревинного введення. Сучасні тенденції розвитку медичної науки та практики: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 25-26 груд. 2015 р. Львів, 2015. С. 135–137.
10. Валіводзь І. П., Ларіонов В. Б. Оцінка ефективності шляхів екскреції пропоксазепаму після його інтрагастрального та внутрішньоочеревинного введення. Тези доповідей V національного з'їзду фармакологів України: м. Запоріжжя, 18-20 жовт. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 13–14.
11. Жукова Н. О., Валіводзь І. П. Переважні напрямки метаболічної трансформації алкокси- та ацилоксипохідних 1,4-бенздіазепіну. Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 10-11 квіт. 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 9–12.