

**Метаболизм нового фармакологического средства гестобутаноил на фоне фермент-индуцирующего воздействия фенобарбитала у крыс**

**Научный руководитель – Чистяков Виктор Владимирович**

**Степанова Елена Сергеевна**

*Сотрудник*

Российский университет дружбы народов, Медицинский факультет, Москва, Россия

*E-mail: stepanova\_25@inbox.ru*

**Введение.** Гестагенные лекарственные препараты имеют широкое применение в клинической практике. Несмотря на наличие общей структуры - стероидного ядра, фармакологические свойства гестагенов варьируются, а поиск новых лекарственных препаратов этой группы остается актуальным [1]. Одним из этапов доклинического изучения фармакокинетики нового фармакологического средства является исследование основных путей его биотрансформации и влияние на метаболизм различных факторов, в частности, сочетанное применение с другими лекарственными препаратами [2].

Целью настоящего эксперимента было изучить изменение метаболизма гестагена 17 $\alpha$ -ацетокси-3 $\beta$ -окси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-она бутаноата (ГБ) - активного компонента таблеток «Гестобутаноил», у крыс в условиях фермент-индуцирующего воздействия фенобарбитала.

**Материалы и методы.** Двум группам крыс - «Тест» и «Контроль» вводили суспензию таблеток «Гестобутаноил» (ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова) в дозе 100 мг/кг. Группе «Тест» в течение 3х дней до введения ГБ вводили фенобарбитал в дозе 60 мг/кг. В последний день, через час после введения фенобарбитала осуществляли введение суспензии изучаемого препарата.

В сыворотке крови крыс на временные точки 0,25, 0,75, 1,5, 3, 6, 24 ч определяли ГБ и два его метаболита: 17 $\alpha$ -ацетокси-3 $\beta$ -гидрокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-он (АМП-17) и мегестрола ацетат (МА) при помощи ВЭЖХ-МС метода [3].

**Результаты.** В сыворотке крови крыс группы «Контроль» ГБ не определялся. В группе «Тест» ГБ определялся на временных точках 0,25 и 0,75 ч, здесь  $C_{max}$  ГБ составила 71,7 нг/мл. Метаболиты АМП-17 и МА в группе «Контроль» имели  $C_{max}$  47,0 нг/мл и 2238,2 нг/мл соответственно, времена достижения максимальных концентраций ( $T_{max}$ ) составили 1,5 ч и 3 ч соответственно. Для метаболитов были рассчитаны фармакокинетические параметры: AUC, MRT,  $k_{el}$ , Cl,  $T_{1/2}$ .

**Выводы.** Проведённый эксперимент показал, что сочетанное введение фенобарбитала и ГБ крысам приводит к изменению скорости метаболизма ГБ вероятно из-за конкурентного ингибирования ГБ и фенобарбитала за общий путь биотрансформации. Фермент-индуцирующий эффект фенобарбитала привел к ускоренной элиминации метаболитов ГБ, что было выражено увеличением параметров  $k_{el}$  и Cl, уменьшением параметров AUC, MRT и  $T_{1/2}$  в группе «Тест» по сравнению с группой «Контроль».

#### **Источники и литература**

- 1) Корхов В.В., Лесик Е.А. П.М.А. Исследование и поиск новых гестагенных препаратов для применения их в акушерстве и гинекологии // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. №2. С. 16–19.

- 2) Фирсов А.А., Жердев В.П., Ю.А.Портной и др. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований лекарственных средств В кн. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. А.Н. Миронова), Ч.1., Изд-во Гриф и К, Тула (2012), сс. 845-855.
- 3) Степанова Е.С., Макаренкова Л.М., Чистяков В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Федотчева Т.А., Паршин В.А., Вотяков В.А., Шимановский Н.Л. ВЭЖХ-МС методика одновременного количественного определения инновационного отечественного гестагена и его метаболитов в сыворотке крыс и кроликов // Химико-фармацевтический журнал. 2018. 52(12): 75-79.