

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 615.241:612.354.2:616.853

Для цитирования: Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Васильева О.А., Удут В.В. Фермент-индуцирующее действие оригинального антиконвульсанта галодиф – модулирующий временной фактор, перспективы клинического применения при терапии пароксизмальных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 4 (121). С. 61-69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-4\(121\)-61-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-4(121)-61-69)

Фермент-индуцирующее действие оригинального антиконвульсанта галодиф – модулирующий временной фактор, перспективы клинического применения при терапии пароксизмальных расстройств

Шушпанова Т.В.¹, Новожеева Т.П.^{1, 2}, Васильева О.А.², Удут В.В.³

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

³ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634028, Томск, пр. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Введение. Совершенствование фармакотерапии возможно путём создания новых лекарственных средств и оптимизации терапевтического мониторинга. Данный подход может быть реализован при условии изучения особенностей биотрансформации препарата ферментами монооксигеназной системы печени (МОС), его фармакокинетики и фармакодинамики в организме. **Цель:** изучить параметры фармакокинетики галодифа, оценить фермент-индуцирующее действие на микросомальную цитохром Р450-зависимую систему окисления печени экспериментальных белых крыс в зависимости от длительности введения. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 граммов. Галодиф вводили в форме суспензии на 1% крахмальной слизи внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг в период 1, 5 и 15 дней. Животных декапитировали, перфузировали печень ледяным раствором хлорида калия. Микросомальную фракцию из гомогената печени крыс получали методом высокоскоростного центрифугирования. Содержание белка определяли по микрометоду Лоури. Содержание цитохрома СYP450 в микросомальной фракции оценивали по методу Omura и Sato. Спектры снимали на дифференциальном спектрофотометре Хитачи-557 (сканирующий двухлучевой режим). Экстракцию галодифа проводили центрифугированием из гомогената печени крыс хлороформом при нейтральном рН. Измерение проводили на спектрофотометре при длине волны 433 нм. Концентрацию галодифа рассчитывали по калибровочному графику. Параметры фармакокинетики рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов. Статистическую значимость различий оценивали по λ -критерию Колмогорова-Смирнова при $p < 0,05$ с использованием STATISTICA для Windows v. 12.0. **Результаты.** 1-кратное введение галодифа крысам сопровождается замедлением его элиминации из организма: возрастают величины $T_{1/2}$, MRT , MET , AUC , снижается клиренс препарата, что свидетельствует о задержке галодифа в тканях организма. 5-кратное введение стимулирует элиминацию препарата из организма: уменьшаются величины $T_{1/2}$ и AUC , возрастают значения MRT , MET . Фармакокинетические параметры коррелируют с показателями функционального состояния МОС печени, наблюдается выраженная индукция цитохрома Р450. Параметры элиминации препарата из печени свидетельствуют о выраженной тканевой доступности молекул галодифа. При 15-кратном введении элиминация препарата замедляется, оставаясь ускоренной относительно 1-кратного назначения. Фармакокинетические параметры элиминации препарата из печени свидетельствуют о выраженном ускорении прохождения молекул галодифа через гепатобилиарный тракт. **Заключение.** Динамика параметров фармакокинетики галодифа в печени экспериментальных крыс коррелирует с фермент-индуцирующим действием на МОС печени в зависимости от продолжительности введения. Наблюдается выраженная индукция цитохрома Р450. Параметры элиминации из печени свидетельствуют о выраженной тканевой доступности молекул галодифа. При 15-кратном введении элиминация галодифа из организма замедляется по сравнению с 5-кратным, но остаётся ускоренной относительно 1-кратного назначения. Фармакокинетические параметры элиминации галодифа из печени свидетельствуют о выраженном ускорении прохождения его молекул через гепатобилиарный тракт, что

является значимым в случае длительного назначения при пароксизмальных расстройствах, алкогольной зависимости, с целью предотвращения развития рецидива и алкогольного делирия.

Ключевые слова: антиконвульсант, галодиф, пароксизм, печень, цитохром P450, микросомальная система окисления, фармакокинетика.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует острая необходимость в разработке эффективных и безопасных методов лечения социально значимых заболеваний и создании новых фармакотерапевтических средств. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, у значительной части (более 30%) пациентов не удается добиться полного контроля над приступами, в связи с чем остается актуальным создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), рациональных комбинаций существующих АЭП с учетом их механизмов действия [1, 2, 3]. Повышенный интерес представляют препараты с отличным от других АЭП механизмом действия [3, 4, 5, 6].

Разработка оригинальных инновационных соединений, обладающих модуляторным действием на нейрональные рецепторы, в частности рецепторы γ -аминоаслянной кислоты (ГАМК), способствует созданию новых лекарственных препаратов и является значимой стратегией в лечении пароксизмальных расстройств, эпилепсии, болезней зависимости с выраженным компульсивным влечением к ПАВ [7, 8, 9]. Совершенствование фармакотерапии возможно путём создания новых лекарственных средств. Оптимизация фармакотерапии практически осуществима путём использования разных форм и различных путей введения лекарственных средств, за счет включения оптимальных дозовых режимов, обеспечивающих максимальный терапевтический эффект при отсутствии (или минимальной выраженности) нежелательных реакций, разработки способов прогнозирования эффективности лечения и устранения возможных осложнений, на основе подбора рациональных комбинаций препаратов и предупреждения их нежелательного фармакокинетического взаимодействия, а также с помощью терапевтического мониторинга [9, 10]. Большинство этих подходов может быть реализовано лишь при условии изучения особенностей биотрансформации препарата ферментами монооксигеназной системы печени, фармакокинетики и фармакодинамики препарата в организме.

Применяемые в терапии пароксизмальных состояний антиконвульсанты, оказывающие противосудорожное, антипароксизмальное действие, снижающие компульсивное влечение к приему ПАВ, также могут обладать выраженным фермент-индуцирующим действием в отношении

цитохром P450-зависимой монооксигеназной системы (МОС) печени, стимулируя детоксикационную функцию печени. ГАМК-стимулирующее действие антиконвульсанта галодиф с противосудорожной активностью, усиливающее процессы торможения в головном мозге, эффективно для купирования пароксизмальных расстройств, эпилепсии, тревожно-депрессивной симптоматики, раздражительности и агрессивности в структуре алкогольного абстинентного синдрома (отмены алкоголя), снижения компульсивного влечения к алкоголю. Ранее нами были изучены фермент-индуцирующие свойства цитохром P-450 зависимой МОС печени и фармакокинетических параметров оригинального отечественного антиконвульсанта галодиф в зависимости от различных сроков длительности действия препарата [9].

В отечественной и зарубежной литературе представлены данные, которые свидетельствуют о том, что не обнаружено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между АЭС и лекарственными средствами, метаболизированными CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 или CYP2C9. При этом сопутствующее использование психотропных препаратов, метаболизируемых CYP2D6, может потребовать корректировки дозы [4, 10, 11]. Представлено, что антиконвульсант галодиф обладает выраженным противосудорожным действием, снижающим алкогольную мотивацию [8, 12], и выраженным фермент-индуцирующим действием в отношении цитохром P450-зависимой МОС печени [9]. Длительное его применение может сопровождаться как изменением фармакокинетики самого галодифа, так и назначаемых совместно с ним лекарственных средств. Это побудило нас исследовать фармакокинетику галодифа в важном органе-мишени – печени – с учетом различной длительности введения его в организм.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить параметры фармакокинетики галодифа, оценить фермент-индуцирующее действие на микросомальную цитохром P450-зависимую систему окисления печени экспериментальных белых крыс в зависимости от длительности введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 граммов, полученных из питомника НИИ

фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (г. Томск). Животных содержали в условиях лабораторного вивария, на стандартной диете, при нормальном световом режиме. Содержание экспериментальных животных соответствовало правилам, принятым Европейской конвенцией по защите животных, используемым при выполнении экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), и правилам лабораторной практики (приказ № 267 от 19.06.2003 Минздрава РФ).

Галодиф является оригинальным противосудорожным препаратом, разработанным для лечения и профилактики эпилепсии и алкогольной зависимости. Галодиф представляет собой нециклическое производное мочевины (1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]мочевина). В отличие от своих предшественников, является действующим веществом, не требующим трансформации в печени, что значительно снижает его токсичность и уменьшает побочные эффекты.

Галодиф вводили в форме суспензии на 1% крахмальной слизи внутривентрикулярно в эффективной дозе 100 мг/кг. Продолжительность введения составила 1, 5 и 15 дней, что обусловлено фазными изменениями активности монооксигеназной системы печени при назначении галодифа: активация после 3-4 введений, ослабление индуктивного ответа к концу 1 месяца [13]. Животных из экспериментальных групп декапитировали, перфузировали печень ледяным 1,15% раствором хлорида калия. Микросомальную фракцию из гомогената печени крыс получали по методу, предложенному И.И. Карузиной, А.И. Арчаковым [14], с использованием высокоскоростного центрифугирования 50000 g при температуре 2-4°C, в течение 2- часов. Полученные осадки ресуспендировали в фосфатном буфере pH 7,4, концентрация белка в препаратах микросом составляла 20-30 мг/мл. Анализ микросом проводили в течение первых 6 часов после выделения. Содержание белка в микросомальной фракции оценивали по микрометоду Лоури. Содержание цитохромов семейства CYP450 в микросомальной фракции оценивали по методу Omiga, Sato [15], принцип которого основан на сравнении дифференциальных спектров окисленного и восстановленного CYP450. Спектры снимали на дифференциальном спектрофотометре Хитачи-557 (сканирующий двухлучевой режим).

Определение галодифа в микросомальной

фракции печени крыс проводили методом экстракции галодифа из гомогената печени крыс хлороформом при нейтральном pH при центрифугировании со скоростью 3000 об/мин в течение 5 минут для полного разделения фаз. Хлороформный слой отбирали, измерение проводили на спектрофотометре при длине волны 433 нм. Концентрацию галодифа рассчитывали в соответствии с калибровочным графиком, построенным по растворам субстанции галодифа в возрастающей концентрации в изопропанол (0,5-200 мкг/мл). Калибровочный график сохранял линейность в пределах 0,5-100 мкг/мл. Перед расчётом по графику из величины оптической плотности опытной пробы вычитали величину оптической плотности нулевой пробы для компенсации вклада в оптическую плотность эндогенных веществ. Количественный анализ галодифа осуществляли с учетом взаимодействия первичной алифатической аминогруппы молекулы галодифа с п-диметиламинобензальдегидом. Параметры фармакокинетики рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов. Статистическую значимость различий оценивали по λ -критерию Колмогорова-Смирнова.

Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчёты осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA для Windows v. 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе выполнения исследования оценивали фармакокинетику галодифа в органе-мишени печени при длительном режиме его введения, проводили сопоставление параметров фармакокинетики с индуцирующим действием препарата в отношении микросомальной системы окисления печени, оценивали роль индуцирующих свойств в реализации противосудорожных свойств галодифа. Проведено сопоставление параметров фармакокинетики с показателями ферментиндуцирующего действия препарата при его введении в зависимости от различных сроков введения препарата: 1, 5 и 15 дней.

Оценивали биохимические показатели состояния монооксигеназ печени и параметры фармакокинетики галодифа в зависимости от различной длительности его введения экспериментальным животным. Показано, что 1-кратное введение галодифа в дозе 100 мг/кг через 24 часа после введения препарата статистически значимо не изменяет уровень цитохрома P450 в микросомальной фракции печени крыс (табл. 1).

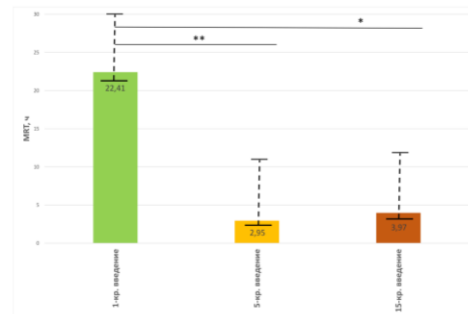
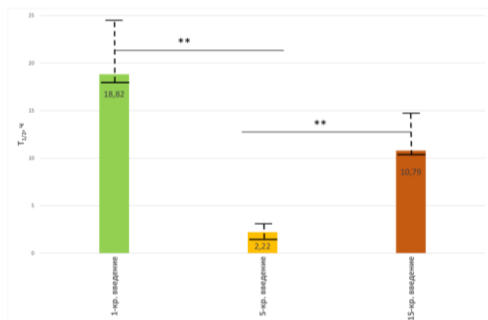
Т а б л и ц а 1. Значения параметров фармакокинетики галодифа в ткани печени в зависимости от различной длительности введения препарата

Параметр	1-кратное введение	5-кратное введение	15-кратное введение
T _{1/2} , ч	18,82±6,25	2,22±0,52**	10,79±2,90**
MRT, ч	22,41±7,07	2,95±0,73*	3,97±1,03*
MDT, ч	11,77±3,97	9,10±2,42*	0,97±0,080*
MET, ч	10,64±2,84	3,00±0,65**	12,05±4,10**
AUC, мкг·ч/мл	15,01±4,86	3,68±0,79*	19,28±7,13*

Примечание. Статистическая значимость различий по λ-критерию Колмогорова-Смирнова в сравнении с 1-кратным введением: * – p<0,01, ** – p<0,05.

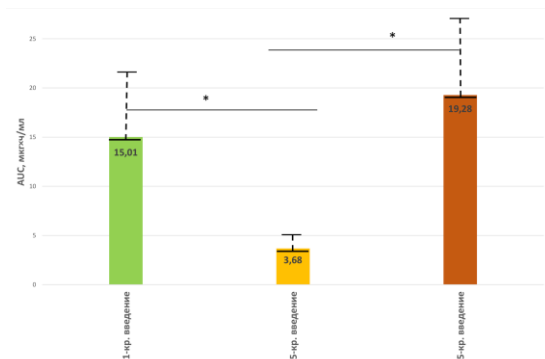
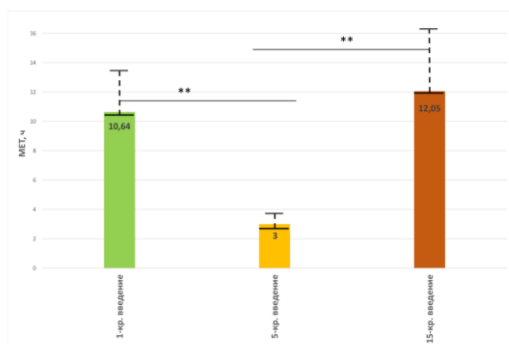
Фармакокинетика галодифа при 1-кратном введении характеризуется высокой величиной периода полувыведения (T_{1/2}) и низким значением общего клиренса. Высокие показатели среднего времени удерживания (MRT) и среднего времени

элиминации (MET) свидетельствуют о задержке препарата в организме. Значительная величина площади под кривой «концентрация-время» указывает на большой объем содержания галодифа в организме (табл. 1, рис. 1, 2, 3 и 4).



Рисунки 1. Фармакокинетический параметр T_{1/2} – время полувыведения галодифа в ткани печени крыс в зависимости от продолжительности введения: 1-кратное, 5-кратное, 15-кратное

Рисунки 2. Фармакокинетический параметр MRT – среднее время удерживания галодифа в ткани печени крыс в зависимости от продолжительности введения: 1-кратное, 5-кратное, 15-кратное



Рисунки 3. Фармакокинетический параметр MET – среднее время элиминации галодифа в ткани печени крыс в зависимости от продолжительности введения: 1-кратное, 5-кратное, 15-кратное

Рисунки 4. Фармакокинетический параметр AUC – площадь под фармакокинетической кривой галодифа в ткани печени крыс в зависимости от продолжительности введения: 1-кратное, 5-кратное, 15-кратное

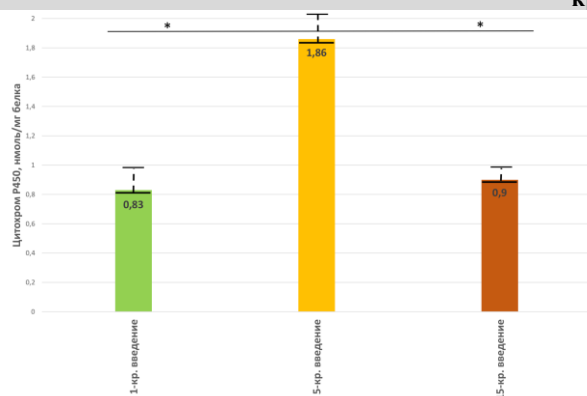


Рисунок 5. Уровень цитохрома P450 в зависимости от продолжительности введения: 1-кратное, 5-кратное, 15-кратное

Выявленные большой период полувыведения препарата ($T_{1/2}$), относительно высокие величины MRT и MET свидетельствуют о существенной задержке галодифа в ткани печени при 1-кратном введении. Значительная величина площади под кинетической кривой (*AUC*) также указывает на длительную циркуляцию препарата в организме крыс после 1-кратного введения. При этом тканевая доступность галодифа для печени не высока, поэтому значительное количество препарата, задерживаемое в ткани, по-видимому, обусловлено замедленной его элиминацией.

Наши данные совпадают с аналогичными публикациями о том, что в молекулярном механизме действия индукторов фазе индукции предшествует фаза ингибирования (торможения) образования/распада фермент-субстратных комплексов [11]. Установлено, что 1-кратное введение галодифа в дозе 100 мг/кг через 24 часа не изменяло статистически значимо уровень цитохрома P450 в микросомальной фракции печени крыс (рис. 5). Этот эффект обусловлен как липофильными свойствами галодифа, так и способностью связываться с гемсодержащими ферментами, в том числе с цитохромами семейства CYP P450 микросомальной МОС печени [13].

В результате 5-кратного введения галодифа наблюдаются существенные изменения параметров фармакокинетики: уменьшается период его полувыведения, возрастает общий клиренс, снижаются значения среднего времени удерживания, элиминации и распределения, что подтверждает ускорение выведения галодифа из организма. Вследствие уменьшения биологической доступности галодифа резко снижается величина *AUC*, по-видимому, за счет его ускоренной элиминации. По результатам 5-кратного введения галодифа в дозе 100 мг/кг в микросомальной фракции печени крыс значительно возрастает уровень цитохрома P450, что характеризует стимуляцию функциональной активности монооксигеназ [11, 13]. В случае 5-кратного введения в дозе 100 мг/кг галодиф проявляет выраженные свойства индуктора монооксигеназ и, следовательно, может ускорять биотрансформацию и элиминацию экзогенных и эндогенных субстратов, в том числе и собственный метаболизм. Очевидно, что этот эффект обусловлен индуцирующими свойствами галодифа в отношении микросомальной системы окисления печени. Полученные данные по фармакокинетики свидетельствуют об ускорении собственной биотрансформации галодифа,

описанной в отношении многих антиконвульсантов-индукторов МОС – фенобарбитала, карбамазепина, гексамидина [10, 13, 16]. Вероятность ускорения собственного метаболизма следует учитывать в клинической практике при назначении галодифа. Таким образом, несмотря на процессы индукции МОС гепатоцитов и возможные процессы аутоиндукции и ускорения элиминации, печень остается важной биомишенью для фармакологического воздействия молекул галодифа и через 5 суток его ежедневного введения в дозе 100 мг/кг.

После курсового 15-кратного введения галодифа в дозе 100 мг/кг возросший при кратковременном введении уровень цитохрома P450 снижается, а сам препарат проявляет умеренные свойства индуктора монооксигеназ печени и, возможно, модифицирует элиминацию из организма экзогенных и эндогенных субстратов, в том числе и собственную биотрансформацию и элиминацию. Этот факт подтверждают полученные данные по фармакокинетики 15-дневного введения галодифа.

Представленные структурированные фармакокинетические параметры галодифа (табл. 1, рис. 1-4) свидетельствуют об ускоренной элиминации по сравнению с 1-кратным назначением. Общий клиренс снижен в сравнении с 5-дневным введением, однако увеличен по сравнению с 1-кратным введением препарата. Площадь под фармакокинетической кривой значительно возрастает по сравнению с величиной *AUC* после 5-дневного введения, но существенно ниже таковой при 1-кратном введении. При курсовом 15-кратном введении галодифа крысам его выведение из организма замедляется. Содержание цитохрома P-450 в ткани печени повышено по сравнению с 1-кратным введением галодифа, однако отличается от соответствующих показателей активности МОС после 5-кратного введения [8, 11]. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными о стимулирующем максимальном ответе МОС в период от 3 до 8 дней. Этот факт подтверждает фармакокинетический профиль галодифа в ткани печени при 15-кратном введении.

Исходя из величин параметров фармакокинетики галодифа в ткани печени при 5-дневном введении можно заключить, что по-прежнему имеет место ускоренная элиминация препарата. Однако величина $T_{1/2}$ заметно

возрастает по сравнению с таковой в условиях 5-кратного введения галодифа. В то время как MRT существенно не изменяется, увеличивается MET, достигая уровня среднего времени элиминации при 1-кратном назначении препарата. *AUC* также резко возрастает до величины площади под фармакокинетической кривой, наблюдавшейся при 1-кратном введении, что может свидетельствовать о повышении тканевой доступности препарата. Таким образом, судя по расчетным параметрам фармакокинетики, можно сделать вывод о повышении тканевой доступности галодифа в ткани печени животных в условиях его длительного введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты коррелируют с показателями функционального состояния МОС печени – наблюдается выраженная индукция цитохрома P450. Параметры элиминации препарата из печени также свидетельствуют о выраженной тканевой доступности молекул галодифа. При 15-кратном введении галодифа элиминация препарата из организма замедляется по сравнению с 5-кратным введением, оставаясь ускоренной относительно 1-кратного назначения.

Фармакокинетические параметры элиминации препарата из печени одновременно с этим свидетельствуют о выраженном ускорении прохождения молекул галодифа через гепатобилиарный тракт.

Наиболее клинически важные взаимодействия используемых в клинической практике антиконвульсантов возникают в результате индукции или ингибирования метаболизма назначаемых лекарств [16]. В отличие от индукции ферментов цитохрома P450 микросомальной оксидазной системы печени, ингибирование ферментов приводит к снижению метаболического клиренса лекарственного препарата, концентрация которого в сыворотке может увеличиваться, что приводит к дополнительным токсическим эффектам [8, 11]. При алкогольной зависимости это является наиболее важным в связи с постоянным токсическим воздействием на организм человека [17].

Для того чтобы избежать нежелательных взаимодействий, необходимо знать, как лекарственное средство влияет на цитохром P450-зависимый окислительный метаболизм ксенобиотиков целевого контингента больных (например, при длительном назначении препарата больным эпилепсией, пациентам с пароксизмальными расстройствами, включая больных с зависимостью от ПАВ, для предотвращения развития рецидива и алкогольного делирия).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования по основному плану НИР на 2022-2026 гг. в рамках темы «Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патобиологических механизмов прогрессирующего развития аддиктивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики» (государственный регистрационный номер 122020200053-1).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов согласно Хельсинской декларации ВМА, одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 126 от 21 ноября 2019 г.) и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 9 сентября 2022 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akiyama T, Otsubo H. Antiepileptic drugs in North America. *Brain Nerve*. 2010 May;62(5):519-26. Japanese. PMID: 20450099.
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Эффективность и переносимость леветирацетама (препарат Кеппра®) в лечении эпилепсии: обзор литературы *Русский журнал детской неврологии*. 2015. Т. 10, № 2. С. 38-53. Mukhin KYu, Pylaeva OA. Efficacy and tolerability of levetiracetam (Кеппра®) in the treatment of epilepsy: review of literature. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015;10(2):38-53. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-2-38-53> (in Russian).
3. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Apr 1;4(4):CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub4. PMID: 35363878; PMCID: PMC8974892.
4. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jan;10(1):119-40. doi: 10.1586/ern.09.136. PMID: 20021326.
5. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018 Oct;40(5):526-548. doi: 10.1097/FTD.0000000000000546. PMID: 29957667.
6. Киссин М.Я., Бондаренко И.И. Опыт применения лакосамида в комплексной терапии пациентов

- с фармакорезистентной парциальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 9. С. 23-28. Kissin MYa, Bondarenko II. The experience of treatment with adjunctive lacosamide for patients with drug-resistant partial epilepsy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;113(9):23-28 (in Russian).
7. Шушпанова Т.В., Семке В.Я., Бохан Н.А., Новожеева Т.П., Бадьргы И.О., Дорошенко А.С., Худoley В.Н. Эффективность оригинального антиконвульсанта галодифа у больных с компульсивным влечением к алкоголю, ассоциированным с изменением уровней стероидных гормонов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 3 (72). С. 65-71. Shushpanova TV, Semke VYa, Bokhan NA, Novozheeva TP, Badyrgy IO, Doroshenko AS, Khudoley VN. The effectiveness of the original anticonvulsant Galodif in patients with compulsive craving for alcohol associated with changes in the levels of steroid hormones. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2012;3(72): 65-71 (in Russian).
 8. Shushpanova TV, Bokhan NA, Lebedeva EV, Mandel AI, Novozheeva TP, Solonsky AV, Schastnyi ED, Semke AV, Kazennykh TV, Udut VV, Arbit GA, Filimonov VD. Treatment of alcoholic patients using anticonvulsant urea derivative influences the metabolism of neuro-active steroid hormones – the system of stress markers. Journal Addiction Research & Therapy. 2016;7(2):271. doi:10.4172/2155-6105.1000271
 9. Шушпанова Т.В., Бохан Н.А., Станкевич К.С., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Счастный Е.Д., Кисель Н.И., Шушпанова О.В., Удут В.В., Сафронов С.М., Боев Р.С., Князева Е.М. Инновационный модулятор ГАМК рецепторов – активатор микросомальной цитохром-Р450 оксидазной системы печени у больных алкоголизмом. Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54, № 11. С. 9-16. Shushpanova TV, Bokhan NA, Stankevich KS, Novozheeva TP, Mandel AI, Schastnyy ED, Kisel NI, Shushpanova OV, Udut VV, Safronov SM, Boev RS, Knyazeva EM. An innovative modulator of GABA receptors - an activator of the microsomal cytochrome P450 oxidase system of the liver in patients with alcoholism. Chemical-Pharmaceutical Journal. 2020;54(11):9-16. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-11-9-16> (in Russian).
 10. Rodrigues C, Chiron C, Rey E, Dulac O, Comets E, Pons G, Jullien V. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine and its monohydroxy derivative in epileptic children. Br J Clin Pharmacol. 2017 Dec;83(12):2695-2708. doi: 10.1111/bcp.13392. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28771787; PMCID: PMC5698580.
 11. Новожеева Т.П., Смагина М.И., Черевко Н.А., Фатеева С.Н. Бензобарбитал и фторбензобарбитал – индукторы фенобарбиталового типа монооксигеназной системы печени. Бюллетень сибирской медицины. 2011. Т. 10, № 5. С. 78-81. Novozheeva TP, Smagina MI, Cherevko NA, Fateeva SN. Benzobarbital and fluorobenzobarbital are inducers of the phenobarbital type of the liver monoxygenase system. Bulletin of Siberian Medicine. 2011;10(5):78-81 (in Russian).
 12. Шушпанова Т.В., Семке В.Я., Новожеева Т.П., Бохан Н.А. Терапия оригинальным антиконвульсантом галодиф влияет на свойства бензодиазепиновых рецепторов тромбоцитов и уровни нейроактивных стероидных гормонов у больных алкоголизмом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 2 (77). С. 73-78. Shushpanova TV, Semke VYa, Novozheeva TP, Bokhan NA. Therapy with the original anticonvulsant Galodif affects the properties of benzodiazepine platelet receptors and the levels of neuroactive steroid hormones in patients with alcoholism. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2013;2(77):73-78 (in Russian).
 13. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. Новосибирск: Изд-во Наука, 1981. 240 с. Lyakhovich VV, Tsyrllov IB. Induction of xenobiotic metabolism enzymes. Novosibirsk: Publishing House Nauka, 1981:240 (in Russian).
 14. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомальной фракции печени и характеристика ее окислительных систем. В книге: Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Изд-во Медицина, 1977. С. 49-62. Karuzina II, Archakov AI. Isolation of the liver microsomal fraction and characterization of its oxidative systems. In: Modern Methods in Biochemistry / Ed. V.N. Orekhovich. Moscow: Medicine Publishing House, 1977:49-62 (in Russian).
 15. Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. J Biol Chem. 1964 Jul; 239:2370-8. PMID: 14209971.
 16. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord. 2014 Dec;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
 17. Кисель Н.И., Бедарев Р.И., Мандель А.И., Шушпанова Т.В., Мазурова Л.В., Новожеева Т.П., Солонский А.В., Гарганеева Н.П., Бурдовицина Т.Г., Гончикова И.А., Попова Т.А. Алгоритм персонализированной терапии больных алкоголизмом с коморбидными нарушениями детоксицирующей функции печени и когнитивными расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 4 (117). С. 33-43. Kisel NI, Bedarev RI, Mandel AI, Shushpanova TV, Mazurova LV, Novozheeva TP, Solonsky AV, Garganeeva NP, Bur-

dovitsina TG, Gonchikova IA, Popova TA. Algorithm for personalized therapy of patients with alcoholism with comorbid disorders of the detoxifying function of the liver and cognitive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):33-43.

[https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4\(117\)-33-43](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-33-43) (in Russian).

Поступила в редакцию 18.08.2023

Утверждена к печати 13.11.2023

Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-код РИНЦ 9158-9235. Author ID Scopus 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID РИНЦ 79964.

Новожеева Татьяна Петровна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-4218-6723. Author ID Scopus 6603768624. ResearcherID J-2865-2017. Author ID РИНЦ 397290. ntp53@mail.ru

Васильева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-2882-4533. ResearcherID G-8452-2014. Author ID Scopus 55960919500. SPIN-код РИНЦ 9665-5714 AuthorID РИНЦ 614528. vasiljeva-24@yandex.ru

Удут Владимир Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. ORCID iD 0000-0002-3829-7132. SPIN-код РИНЦ 8645-9815. Author ID Scopus 7003328420. ResearcherID A-4208-2017. Author ID РИНЦ 80087. udutv@mail.ru

✉ Шушпанова Тамара Владимировна, shush59@mail.ru

UDC 615.241:612.354.2:616.853

For citation: Shushpanova T.V., Novozheeva T.P., Vasilieva O.A., Udut V.V. The enzyme-inducing effect of the original anticonvulsant Galodif is a modulating time factor, prospects for clinical use in the treatment of paroxysmal disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 4 (121): 61-69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-4\(121\)-61-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-4(121)-61-69)

The enzyme-inducing effect of the original anticonvulsant Galodif is a modulating time factor, prospects for clinical use in the treatment of paroxysmal disorders

Shushpanova T.V.¹, Novozheeva T.P.^{1, 2}, Vasilieva O.A.², Udut V.V.³

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

³ *Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Lenin Avenue 3, 634028, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Improving pharmacotherapy is possible through the creation of new drugs and optimization of therapeutic monitoring. This approach can be implemented provided that the characteristics of the biotransformation of the drug by enzymes of the liver monooxygenase system (MOS), its pharmacokinetics and pharmacodynamics in the body are studied. **Objective:** to study the parameters of the pharmacokinetics of Galodif, to evaluate the enzyme-inducing effect on the microsomal cytochrome P450-dependent oxidation system of the liver of experimental white rats, depending on the duration of administration. **Material and Methods.** The experiments were carried out on 50 white

outbred male rats weighing 200-220 grams. Galodif was administered in the form of a suspension of 1% starch mucus intragastrically at a dose of 100 mg/kg for a period of 1, 5 and 15 days. The animals were decapitated, and the liver was perfused with an ice-cold solution of potassium chloride. The microsomal fraction from rat liver homogenate was obtained by high-speed centrifugation. Protein content was determined using the Lowry micromethod. The content of cytochrome CYP450 in the microsomal fraction was assessed using the method of Omura and Sato. The spectra were recorded on a Hitachi-557 differential spectrophotometer (scanning dual-beam mode). Galodif was extracted by centrifugation from rat liver homogenate with chloroform at neutral pH. The measurement was carried out using a spectrophotometer at a wavelength of 433 nm. The concentration of Galodif was calculated from the calibration graph. Pharmacokinetic parameters were calculated using the model-independent method of statistical moments. The statistical significance of differences was assessed using the Kolmogorov-Smirnov λ test at $p < 0.05$ using STATISTICA for Windows v. 12.0. **Results.** A single administration of Galodif to rats was accompanied by a slowdown in its elimination from the body: the values of $T_{1/2}$, MRT, MET, AUC increased, and the clearance of the drug decreased, that indicated the retention of Galodif in the tissues of the body. A 5-fold administration stimulated the elimination of the drug from the body: $T_{1/2}$ and AUC values decreased, MRT and MET values increased. Pharmacokinetic parameters correlated with indicators of the functional state of the liver MOS; a pronounced induction of cytochrome P450 was observed. The parameters of drug elimination from the liver indicated a pronounced tissue availability of Galodif molecules. With a 15-fold administration, the elimination of the drug slowed down, remaining accelerated relative to a single administration. Pharmacokinetic parameters of drug elimination from the liver indicated a pronounced acceleration of the passage of Galodif molecules through the hepatobiliary tract. **Conclusion.** The dynamics of the pharmacokinetic parameters of Galodif in the liver of experimental rats correlated with the enzyme-inducing effect on the liver MOS, depending on the duration of administration. A pronounced induction of cytochrome P450 was observed. Elimination parameters from the liver indicated a pronounced tissue availability of Galodif molecules. With a 15-fold administration, the elimination of Galodif from the body slowed down compared to a 5-fold administration, but remained accelerated compared to a single administration. Pharmacokinetic parameters of the elimination of Galodif from the liver indicated a pronounced acceleration of the passage of its molecules through the hepatobiliary tract, which is significant in the case of long-term administration for paroxysmal disorders, alcohol dependence, to prevent the development of relapse and alcoholic delirium.

Keywords: anticonvulsant, Galodif, paroxysm, liver, cytochrome P450, microsomal oxidation system, pharmacokinetic.

Received August 18, 2023

Accepted November 13, 2023

Shushpanova Tamara V., Cand.Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-code RSCI 9158-9235. Author ID Scopus 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID RSCI 79964.

Novozheeva Tatiana P., D.Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation, Professor of the Department of Pharmaceutical Analysis, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4218-6723. Author ID Scopus 6603768624. ResearcherID J-2865-2017. Author ID RSCI 397290. ntp53@mail.ru

Vasilieva Olga A., Cand.Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2882-4533. ResearcherID G-8452-2014. Author ID Scopus 55960919500. SPIN-code RSCI 9665-5714 AuthorID RSCI 614528. vasiljeva24@yandex.ru

Udut Vladimir V., D.Sc. (Medicine), Prof., Corresponding member of RAS, Head of the Laboratory of Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3829-7132. SPIN-code RSCI 8645-9815. Author ID Scopus 7003328420. ResearcherID A-4208-2017. Author ID RSCI 80087. udutv@mail.ru

✉ Shushpanova Tamara V., shush59@mail.ru