



# Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у кроликов при различных путях введения

Попов Н. С.<sup>1</sup>, Гавриленко Д. А.<sup>1</sup>, Баранов М. С.<sup>2,3</sup>, Каурова Д. Е.<sup>2</sup>,  
Мяснянко И. Н.<sup>2,3</sup>, Балабаньян В. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ ГНЦ «Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Поиск сосудорасширяющих средств, преимущественно накапливающихся в тканях головного мозга, является актуальной задачей. Одним из лекарственных кандидатов с наличием церебральной вазодилатирующей активности является препарат ВВР2023 — производное сиднонимина.

**Цель.** Сравнительная оценка фармакокинетики ВВР2023 у кроликов после однократного применения при различных путях введения.

**Методы.** Эксперименты выполнены по перекрёстной схеме на 8 кроликах, которые получали ВВР2023 однократно в дозе 2,0 мг/кг в форме масляной эмульсии внутривентрально и ректально, в форме водного раствора ДМСО — внутривенно и внутримышечно. Забор крови осуществляли из краевой вены уха в определённых временных точках. Количественное определение ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови выполнено с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

**Результаты.** Установлено, что наибольшие значения биодоступности достигаются при внутримышечном введении (97,4 %). При внутривентральном и ректальном введении данный показатель составляет в среднем 46,1 и 15,3 % соответственно. Максимальная концентрация ВВР2023 в плазме крови достигается в среднем через 5 минут после внутривентрального введения и составляет в среднем 0,620 мг/мл, значение периода полувыведения составляет в среднем 1 час. Максимальная концентрация активного метаболита ВВР2023 А в плазме крови после внутривентрального введения обнаруживается в среднем через 25 минут и составляет 0,076 мг/мл.

**Заключение.** Изучена фармакокинетика активной фармацевтической субстанции лекарственного кандидата ВВР2023 у кроликов. Полученные результаты использованы при дальнейшем выборе оптимальной готовой лекарственной формы и пути введения.

**Ключевые слова:** фармакокинетика; сиднонимин; кролики; ВЭЖХ-МС/МС

## Для цитирования:

Попов Н. С., Гавриленко Д. А., Баранов М. С., Каурова Д. Е., Мяснянко И. Н., Балабаньян В. Ю. Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у кроликов при различных путях введения. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):69–76. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-69-76>. EDN: FIKTAI

**Поступила:** 11.11.2025. **В доработанном виде:** 11.12.2025. **Принята к печати:** 19.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

## Study of the pharmacokinetics of a new sidnonimine derivative in rabbits with various routes of administration

Nikita S. Popov<sup>1</sup>, Dmitry A. Gavrilenko<sup>1</sup>, Mikhail S. Baranov<sup>2,3</sup>, Diana E. Kaurova<sup>2</sup>, Ivan N. Myasnyanko<sup>2,3</sup>, Vadim Yu. Balabanyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** The search for vasodilating agents that predominantly accumulate in brain tissues is an urgent task. One of the drug candidates with cerebral vasodilating activity is BBP2023 a derivative of sydnonyimine.

**Objective.** A comparative assessment of the pharmacokinetics of BBP2023 in rabbits after a single administration via different routes.

**Methods.** Experiments were performed using a crossover design on 8 rabbits. The rabbits received a single dose of BBP2023 at 2.0 mg/kg as an oil emulsion intragastrically and rectally, and as an aqueous DMSO solution intravenously and intramuscularly. Blood samples were collected from the marginal ear vein at specific time points. The quantitative determination of BBP2023 and its metabolites in blood plasma was performed using HPLC-MS/MS.

**Results.** It was found that the highest bioavailability values are achieved with intramuscular administration (97.4 %). With intragastric and rectal administration, this indicator averaged 46.1 and 15.3 %, respectively. The maximum concentration of BBP2023 in blood plasma is reached on average 5 minutes after intragastric administration and averages 0.620 µg/ml; the half-life value averages 1 hour. The maximum concentration of the active metabolite BBP2023 A in blood plasma after intragastric administration is detected on average after 25 minutes and is 0.076 µg/ml.

**Conclusion.** The pharmacokinetics of the active pharmaceutical substance of drug candidate BBP2023 was studied in rabbits. The results obtained were used for the subsequent selection of the optimal finished dosage form and route of administration.

**Keywords:** pharmacokinetics; sydnonyimines; rabbits; HPLC-MS/MS

## For citations:

Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Balabanyan VYu. Study of the pharmacokinetics of a new sidnonimine derivative in rabbits with various routes of administration. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):69–76. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-69-76>. EDN: FIKTAI

**Received:** 11.11.2025. **Revision received:** 11.12.2025. **Accepted:** 19.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

## Введение / Introduction

Поиск лекарственных кандидатов, улучшающих мозговое кровообращения, является актуальной и востребованной задачей фармакологии [1]. Данные средства могут применяться в терапии заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), вызванных хронической ишемией головного мозга, а также последствий острых нарушений мозгового кровообращения [2]. Среди лекарственных средств, улучшающих трофику тканей ЦНС, важное место занимают вазодилататоры: блокаторы медленных кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин) [3], блокаторы 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов (нафтидрофурил) [4], альфа-адреноблокаторы и миотропные спазмолитические средства (ницерголин) [5], блокаторы натриевых каналов и фосфодиэстеразы I подтипа (винпоцетин) [6].

Перспективной химической группой для поиска лекарственных кандидатов, обладающих сосудорасширяющей активностью, являются сиднонимины [7]. Единственным представителем данной группы, в настоящее время реализуемым на территории Российской Федерации, является молсидомин. Данный препарат применяется в качестве антиангинального средства, реализуя свою активность за счёт высвобождения оксида азота и последующего расширения крупных коронарных сосудов, вен, а также снижения постнагрузки на сердце [8, 9]. При этом данный препарат не обладает преимущественным накоплением в определённых тканях организма и оказывает системное вазодилатирующее действие, вызывая ряд нежелательных эффектов (снижение артериального давления, коллапс) [10].

Таким образом, поиск сосудорасширяющих средств группы сиднониминов, преимущественно накапливающихся в определённых тканях организма, является актуальной задачей. Одним из таких лекарственных кандидатов является препарат с лабораторным шифром ВВР2023. Наличие в структуре молекулы углеводородного радикала придаёт веществу гидрофобные свойства, что позволяет ему накапливаться в тканях организма, богатых липидами (головной мозг, сальник). Предварительные исследования фармакокинетики ВВР2023 у крыс показали преимущественное биораспределение вещества в структуры головного мозга с последующим достоверным повышением уровня оксида азота [11] и цГМФ [12] в тканях по сравнению с применением молсидомина в эквимольных дозах [13]. Реализация центрального сосудорасширяющего эффекта у ВВР2023 продемонстрирована у кроликов по увеличению просвета базилярной артерии, выявленного с помощью ультразвуковой доплерографии.

По результатам предварительного исследования биотрансформации ВВР2023 у мышей установлено, что из исходной молекулы под действием ферментов

печени за счёт отщепления защитной этоксикарбонильной группы образуется активный метаболит (ВВР2023 А), который при физиологических значениях pH высвобождает оксид азота (рис. 1). Этот процесс приводит к образованию метаболита ВВР2023 С, из которого при дальнейшей биотрансформации происходит образование геранамина, обладающего психостимулирующей активностью [14].

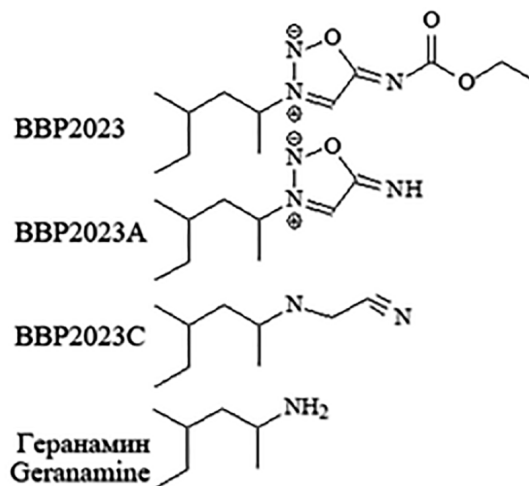


Рис. 1. Структурные формулы ВВР2023 и его метаболитов

Fig. 1. Structures of ВВР2023 and its metabolites

По результатам предварительных исследований было установлено, что ВВР2023 относится к веществам 3-го класса опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76, DL<sub>50</sub> для мышей составляет 2176,5 (95 % ДИ: 1012,3–3340,8) мг/кг.

Важным этапом доклинических исследований при разработке оригинальных лекарственных средств является изучение фармакокинетики с определением оптимального пути введения. Таким образом, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка фармакокинетики ВВР2023 у кроликов после однократного применения при различных путях введения.

## Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты были выполнены на базе научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России с разрешения Локального этического комитета (протокол заседания № 5 от 19.06.2024 г.) на 8 кроликах породы Советская шиншилла мужского пола массой 3,4±0,2 кг, полученных из питомника Филиал «Электрогорский» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Время адаптации перед началом экспериментов составляло не менее 14 дней. Индивидуальные клетки с животными находились в виварии в контролируемых условиях окружающей среды (20–26 °С и 30–70 % относительная влажность).

В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и осуществлялась 8-10-кратная смена объёма воздуха в час. Кролики получали полнорационный комбикорм ПК 90-30582 (ООО «Лабораторкорм») для взрослых кроликов *ad libitum*, животных поили фильтрованной водопроводной водой. Чистка клеток осуществлялась ежедневно, бутылки с водой заменяли на новые каждый день. Влажная уборка комнаты содержания проводилась ежедневно.

Животные получали ВВР2023 однократно в дозе 2,0 мг/кг (в выбранной дозе препарат продемонстрировал наличие церебральной вазодилатирующей активности) в форме масляной эмульсии внутрижелудочно и ректально, в форме водного раствора ДМСО — внутривенно и внутримышечно. Исходный раствор ВВР2023 в ДМСО (20 мг/мл) готовили в мерной колбе вместимостью 25 мл путём растворения отвешенной на аналитических весах ВЛ-124 (Госметр, Россия) точной навески массой 500 мг. Масляный раствор исследуемого вещества с концентрацией 8 мг/мл готовили аналогичным образом. Приготовленные растворы хранили при температуре +4 °С не более 14 дней.

Масляную эмульсию для внутрижелудочного и ректального введения готовили следующим образом: в мерную колбу вместимостью 200 мл вносили около 100 мл деионизированной воды и 10,0 г гуммиарабика, используемого в качестве эмульгатора. После растворения гуммиарабика в колбу вносили 20 мл раствора ВВР2023 в кукурузном масле, перемешивали путём встряхивания в течение 1 минуты. Содержимое колбы доводили до метки деионизированной водой, после чего переносили в блендер, гомогенизировали до однородного состояния в течение 10 минут. Перед каждым введением эмульсии подопытным животным дополнительно производили гомогенизацию в течение 10 секунд с последующим отстаиванием в течение 1 минуты для удаления пузырьков воздуха. Результаты оценки количественного содержания ВВР2023 в полученной эмульсии подтвердили сохранность исходной концентрации вещества в течение 1 недели. Готовую лекарственную форму хранили при +4 °С не более 7 суток, перед каждым введением доводили температуру эмульсии до комнатной. Для обеспечения индивидуальных доз масляную эмульсию дозировали по объёму, не превышая максимально допустимых значений для возраста животных. Внутрижелудочное и ректальное введение препарата кроликам осуществляли через зонд.

Исходный раствор субстанции ВВР2023 в ДМСО использовали для получения водных растворов для парентерального введения. Рассчитанный объём исходного раствора для получения определённой дозы отмеривали с помощью автоматического дозатора, после чего переносили в одноразовую стерильную пробирку вместимостью 15 мл. Вносили изотонический раствор (0,9 %) натрия хлорида до получения концентрации ДМСО не более 2 %, после чего перемешивали на вортексе в течение 10 секунд. Полученный

объём раствора не превышал допустимые значения при внутривенном и внутримышечном введении кроликам. Перед введением раствор фильтровали через мембранный шприцевой фильтр с размером пор 0,22 мкм. Дозирование препарата осуществляли по объёму с помощью одноразовых медицинских шприцов. Внутривенное введение кроликам осуществляли в краевую вену уха через венозный периферический катетер, внутримышечное введение проводили в бедренную мышцу. Животные были лишены пищи за 12 часов до введения препарата, доступ к питьевой воде не был ограничен.

Исследования проводили по перекрёстной схеме. Выбор двухпериодного перекрёстного в 2 последовательностях исследования с приёмом однократной дозы обусловлен обычно наблюдаемой высокой индивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров у кроликов, а также установленным на этапе скрининговых исследований низким значением периода полувыведения ВВР2023, позволяющим обеспечить 2-недельный период отмывки [15].

В ходе проведения эксперимента забор крови у кроликов осуществляли из краевой вены уха, с этой целью животным заранее были установлены периферические венозные катетеры (22G 0,7×19 мм). За 3 суток до проведения эксперимента у каждого кролика отбирали по 10 мл интактной крови, отделяли плазму, которую затем использовали для разбавления образцов. Забор крови после внутрижелудочного, ректального и внутримышечного введения препарата осуществляли в следующих временных точках: 0,084; 0,17; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24 и 48 часов. После внутривенного введения раствора ВВР2023 образцы крови получали в следующих временных точках 0,017; 0,034; 0,084; 0,17; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24 и 48 часов.

Так как в образцах содержится активный метаболит ВВР2023 А, самопроизвольно распадающийся при физиологических значениях pH крови, биоматериал собирали с помощью одноразовых шприцов (1 мл), в которые заранее вносили 10 мкл 2М цитратного буферного раствора со значением pH = 1,9. Такой способ стабилизации активного метаболита также предотвращал коагуляцию крови по причине связывания ионов кальция. Полученную таким образом кровь немедленно переносили в пробирки Эппендорфа объёмом 0,5 мл и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. С целью дополнительной стабилизации ВВР2023 и его метаболитов полученную плазму в объёме 100 мкл немедленно добавляли в заранее подготовленные промаркированные пробирки Эппендорфа, содержащие 400 мкл охлажденного до температуры -28 °С раствора внутреннего стандарта (IS, N-(этоксикарбонил)-3-(4-метилпентан-2-ил) сиднонимин, 100 нг/мл) в метаноле с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты, смешивали на вортексе в течение 30 секунд и помещали в морозильную камеру. Вместе с этим 20 мкл полученной в первые

5 временных точек плазмы смешивали с 180 мкл заранее полученной интактной плазмы, после чего 100 мкл полученного разведения подвергали пробоподготовке аналогичным образом. Образцы плазмы до и после разбавления, а также полученные экстракты хранили до проведения анализа при температуре  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , транспортировали в бионалитическую лабораторию на сухом льду. Время от момента получения стабильных экстрактов до хроматографического анализа не превышало 14 суток. В бионалитической лаборатории полученные экстракты центрифугировали при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут, 50 мкл супернатанта переносили в одноразовые полиэтиленовые вставки в хроматографические виалы и помещали в автосамплер хроматографа.

Количественное определение ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови кроликов осуществляли с помощью валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики с аналитическим диапазоном от 5,0 до 5000 нг/мл. Разделение проводили на колонке Zorbax Eclipse XDB-C18  $4,6\times 50$  мм, 5 мкм с предколонкой Phenomenex C18  $4,0\times 3$  мм, элюирование осуществляли смесью деионизированной воды и ацетонитрила с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты в градиентном режиме. Хроматографирование выполняли с помощью ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Германия), детектирование осуществляли с использованием масс-спектрометра Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) в режиме MRM.

Концентрации аналитов были рассчитаны с помощью ПО Analyst 1.6.3 (AB Sciex) по калибровочным графикам зависимости площади хроматографического пика аналита, нормированной на площадь IS, от номинальной концентрации аналита.

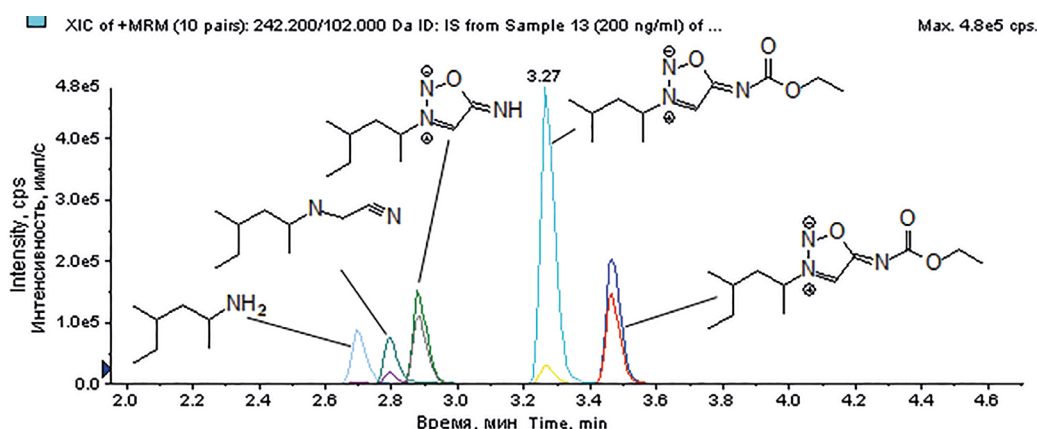
Статистическая обработка и фармакокинетический анализ результатов исследования были выполнены с помощью ПО Microsoft Office Excel 365. Для обнаружения выбросов использовали статистический

тест Граббса. Исключение выброса проводили только в случае его значительного влияния и искажения фармакокинетических данных. Расчёт фармакокинетических параметров был проведён по индивидуальным значениям концентрации ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови кроликов. Набор основных определяемых фармакокинетических параметров определён в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [16] и включает:  $AUC_{last}$  — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества — время» от момента введения до последней точки с измеряемой концентрацией;  $AUC_{inf}$  — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества — время» от момента введения до бесконечности;  $T_{max}$  — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови;  $C_{max}$  — максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови;  $T_{1/2}$  — период полувыведения — период, за который выводится половина массы лекарственного вещества из плазмы крови;  $k_{el}$  — константа скорости элиминации вещества из плазмы крови; MRT — среднее время удержания препарата в системном кровотоке; F — абсолютная биодоступность.

## Результаты и их обсуждение/ Results and discussion

На рис. 2 представлен фрагмент хроматограммы стандартного образца плазмы крови кроликов с концентрацией ВВР2023 и его метаболитов 200 нг/мл.

На основании результатов количественного анализа образцов плазмы крови, полученных после однократного внутривенного, внутривентриального, внутримышечного и ректального введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг, были рассчитаны параметры фармако-



**Рис. 2.** Фрагмент хроматограммы стандартного образца с концентрацией ВВР2023 и его метаболитов 200 нг/мл  
**Fig. 2.** Chromatogram fragment of a standard sample with a concentration of ВВР2023 and its metabolites of 200 ng/ml

Примечания: подвижная фаза — ацетонитрил и деионизированная вода с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты; режим элюирования — градиентный; хроматографическая колонка — Zorbax Eclipse XDB-C18  $4,6\times 50$  мм, 5 мкм; температура колонки —  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; аликвота — 10 мкл.

Notes: mobile phase — acetonitrile and deionized water with the addition of 0.1 % formic acid; elution mode — gradient; chromatographic column — Zorbax Eclipse XDB-C18  $4.6\times 50$  mm, 5  $\mu\text{m}$ ; column temperature —  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; aliquot — 10  $\mu\text{l}$ .

Таблица 1

**Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров ВВР2023 в плазме крови кроликов при различных путях введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг**

Table 1

**Comparative characteristics of the pharmacokinetic parameters of ВВР2023 in rabbit blood plasma with different routes of administration of ВВР2023 at a dose of 2 mg/kg**

ФК параметр	Путь введения							
	Внутривенно		Внутрижелудочно		Внутримышечно		Ректально	
	М	SEM	М	SEM	М	SEM	М	SEM
$AUC_{last}$ , ч×мкг/мл	0,891	0,097	0,359	0,072	0,823	0,047	0,117	0,039
$AUC_{inf}$ , ч×мкг/мл	0,927	0,098	0,423	0,075	0,903	0,049	0,141	0,032
$C_{max}$ , мкг/мл	2,629	0,123	0,620	0,120	0,739	0,041	0,163	0,031
$T_{max}$ , ч	0,017	0,000	0,109	0,017	0,209	0,071	0,084	0,000
$k_{el}$ , 1/ч	1,063	0,083	0,674	0,087	1,009	0,014	0,648	0,105
$T_{1/2}$ , ч	0,675	0,048	1,143	0,181	0,687	0,010	1,158	0,169
$MRT_{last}$ , ч	2,096	0,033	2,380	0,117	2,771	0,030	2,064	0,064
Биодоступность, %			46,1	9,0	97,4	8,4	15,3	2,7

Таблица 2

**Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров ВВР2023 А в плазме крови кроликов при различных путях введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг**

Table 2

**Comparative characteristics of the pharmacokinetic parameters of ВВР2023 А in rabbit blood plasma with different routes of administration of ВВР2023 at a dose of 2 mg/kg**

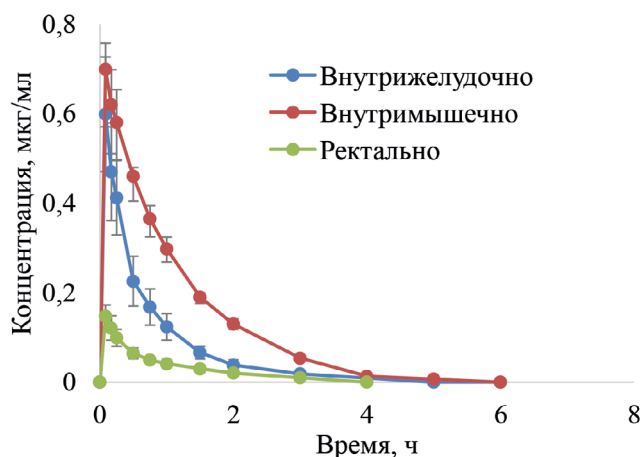
ФК параметр	Путь введения					
	Внутривенно		Внутрижелудочно		Внутримышечно	
	М	SEM	М	SEM	М	SEM
$AUC_{last}$ , ч×мкг/мл	0,138	0,023	0,099	0,017	0,048	0,006
$AUC_{inf}$ , ч×мкг/мл	0,168	0,030	0,128	0,013	0,049	0,007
$C_{max}$ , мкг/мл	0,120	0,028	0,076	0,019	0,023	0,004
$T_{max}$ , ч	0,319	0,186	0,434	0,301	0,750	0,000
$k_{el}$ , 1/ч	0,544	0,063	0,435	0,024	0,611	0,085
$T_{1/2}$ , ч	1,420	0,216	1,611	0,102	1,177	0,137
$MRT_{last}$ , ч	2,751	0,181	2,706	0,159	3,151	0,234

кинетики исходного соединения с использованием двухкомпарментной модели без всасывания (табл. 1). Выбор данной модели при оценке фармакокинетических параметров при внесосудистых путях введения обусловлен отсутствием достаточного количества данных о содержании исследуемого вещества в плазме крови кроликов до достижения максимальной концентрации, не позволяющим адекватно описать процесс абсорбции по причине быстрого поступления препарата в системный кровоток.

Усреднённые фармакокинетические кривые исходного соединения ВВР2023 у кроликов после одно-

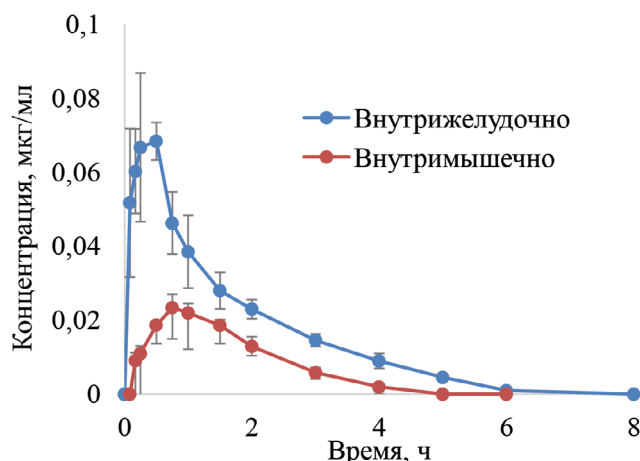
кратного внесосудистого введения препарата в дозе 2 мг/кг представлены на рис. 3.

Фармакокинетические параметры активного метаболита ВВР2023 А при внутривенном, внутрижелудочном и внутримышечном однократном введении кроликам ВВР2023 в дозе 2 мг/кг представлены в табл. 2. Для ректального пути введения параметры фармакокинетики вычислить не представляется возможным по причине малого числа образцов плазмы крови с содержанием ВВР2023 А выше нижнего предела количественного определения биоаналитической методики. Усреднённые фармакокинетические кривые



**Рис. 3.** Усредненные фармакокинетические кривые ВВР2023 в плазме крови кроликов после однократного внесосудистого введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг

**Fig. 3.** Average pharmacokinetic curves of BVP2023 in rabbit blood plasma after a single extravascular administration of BVP2023 at a dose of 2 mg/kg



**Рис. 4.** Усредненные фармакокинетические кривые ВВР2023 А в плазме крови кроликов после однократного внесосудистого введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг

**Fig. 4.** Average pharmacokinetic curves of BVP2023 A in rabbit blood plasma after a single extravascular administration of BVP2023 at a dose of 2 mg/kg

активного метаболита ВВР2023 А у кроликов после однократного внутривенного и внутримышечного введения представлены на рис. 4.

Фармакокинетические параметры геранамина и метаболита ВВР2023 С вычислить не представляется возможным по причине их низких концентраций в плазме крови кроликов, выходящих за аналитический диапазон методики количественного определения.

### Заключение / Conclusion

Изучена фармакокинетика лекарственного кандидата ВВР2023 у кроликов при различных путях

введения. Установлено, что наибольшие значения биодоступности достигаются при внутримышечном введении (97,4 %). При внутривенном и ректальном введении данный показатель составляет в среднем 46,1 и 15,3 % соответственно. Максимальная концентрация ВВР2023 в плазме крови достигается в среднем через 5 минут после внутривенного введения и составляет в среднем 0,620 мкг/мл, значение периода полувыведения составляет в среднем 1 час. Максимальная концентрация активного метаболита ВВР2023 А в плазме крови после внутривенного введения обнаруживается в среднем через 25 минут и составляет 0,076 мкг/мл.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

Попов Н. С., Гавриленко Д. А. — разработка и валидация биоаналитической методики, выполнение фармакокинетического эксперимента, обработка данных; Баранов М. С., Мяснянко И. Н. — разработка концепции исследования, синтез метаболитов, подготовка рукописи; синтез ВВР2023 и его метаболитов; Каурова Д. Е. — обзор литературы, анализ полученных результатов, подготовка рукописи; Балабаньян В. Ю. отвечал за организационную часть исследования; все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов.

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124020900020-4.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

#### Authors' participation

Popov NS, Gavrilenco DA — development and validation of a bioanalytical method, execution of a pharmacokinetic experiment, and data processing; Baranov MS, Myasnyanko IN — development of the research concept, synthesis of metabolites, manuscript preparation; synthesis of BVP2023 and its metabolites; Kaurova DE — literature review, results analysis, manuscript preparation; Balabanyan VYu — was responsible for the organizational part of the study; all authors participated in the discussion of the results obtained.

#### Funding

The work was carried out within the state assignment No. 124020900020-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Попов Никита Сергеевич** — к. фарм. н., зав. научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация  
e-mail: ns.popov@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-7414>  
РИНЦ SPIN-код: 1974-7300

**Гавриленко Дмитрий Антонович** — ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация  
e-mail: deferasirox@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8692-0878>  
РИНЦ SPIN-код: 5573-2662

**Баранов Михаил Сергеевич** — д. х. н., н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация; в. н. с. лаборатории гетероциклических соединений, ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация  
e-mail: baranovmikes@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9339-7603>

**Каурова Диана Евгеньевна** — к. фарм. н., с. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация  
*Автор, ответственный за переписку*  
e-mail: berseneva\_diana@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6261-9832>

**Мяснянко Иван Николаевич** — к. х. н., м. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация; м. н. с. лаборатории гетероциклических соединений ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация  
e-mail: conzbutcher@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-3555>

**Nikita S. Popov** — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Head of Research Laboratory, Associate Professor, Department of Pharmacology, FSBEI HE Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation  
e-mail: ns.popov@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-7414>  
RSCI SPIN code: 1974-7300

**Dmitry A. Gavrilenko** — Assistant of the Department of Pharmacology, FSBEI HE Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation  
e-mail: deferasirox@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8692-0878>  
RSCI SPIN code: 5573-2662

**Mikhail S. Baranov** — PhD, Cand. Sci. (Chemical.), Researcher at the Laboratory of Chemistry of Medicinal Substances, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation  
e-mail: baranovmikes@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9339-7603>

**Diana E. Kaurova** — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher at the Laboratory of Medicinal Substances Chemistry, Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
*Corresponding author*  
e-mail: berseneva\_diana@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6261-9832>

**Ivan N. Myasnyanko** — PhD, Cand. Sci. (Chemical.), Junior Researcher at the Laboratory of Medicinal Substances Chemistry, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation  
e-mail: conzbutcher@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-3555>

**Балабаньян Вадим Юрьевич** — д. фарм. н., профессор, в. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация  
e-mail: bal.pharm@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>  
РИНЦ SPIN-код: 7351-7328

**Vadim Yu. Balabanyan** — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Leading Researcher of Laboratory of Chemistry of medicinal substances, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
e-mail: bal.pharm@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>  
RSCI SPIN code: 7351-7328

## Список литературы / References

- Sanap SN, Bisen AC, Kedar A, et al. Recent Update on Pharmacokinetics and Drug Metabolism in CNS-based Drug Discovery. *Curr Pharm Des.* 2023;29(20):1602-1616. doi: 10.2174/1381612829666230707121415.
- Llwyd O, Fan JL, Müller M. Effect of drug interventions on cerebral hemodynamics in ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2022 Mar;42(3):471-485. doi: 10.1177/0271678X211058261.
- Türkeş C, Demir Y, Beydemir Ş. Some calcium-channel blockers: kinetic and in silico studies on paraoxonase-I. *J Biomol Struct Dyn.* 2022 Jan;40(1):77-85. doi: 10.1080/07391102.2020.1806927.
- Дадашева МН, Золотовская ИА, Горенков РВ и др. Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):38-43. [Dadasheva MN, Zolotovskaya IA, Gorenkov RV, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of naftidrofuryl in the therapy of chronic cerebral ischemia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):38-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-38-43.
- Pan X, Lei Z, Chen J, et al. Blocking  $\alpha 1$  Adrenergic Receptor as a Novel Target for Treating Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2024 Sep 26. doi: 10.1021/acscchemneuro.4c00411.
- Panda PK, Ramachandran A, Panda P, Sharawat IK. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care.* 2022 Aug;37(1):314-325. doi: 10.1007/s12028-022-01499-y.
- Fumanal Idocin A, Specklin S, Taran F. Sydnonimines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chem Commun (Camb).* 2025 Apr 11;61(31):5704-5718. doi: 10.1039/d5cc00535c.
- Roth L, Van der Donckt C, Emini Veseli B, et al. Nitric oxide donor molsidomine favors features of atherosclerotic plaque stability and reduces myocardial infarction in mice. *Vascul Pharmacol.* 2019 Jul-Aug;118-119:106561. doi: 10.1016/j.vph.2019.05.001.
- Попов Н.С., Балабаньян В.Ю., Баранов М.С. Разработка и валидация методики количественного определения молсидомина в различных тканях крыс с помощью ВЭЖХ-МС/МС. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2023;26(4):32-42. [Popov NS, Balabanyan VYu, Baranov MS. Development and validation of HPLC-MS/MS method for molsidomine quantitation in various tissues of rats. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2023;26(4):32-42. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877313-2023-04-06.
- Jeong KH, Lee E. A Systematic review on drug safety for molsidomine, nicorandil and trimetazidine. *Korean Journal of Clinical Pharmacy.* 2016;26(2):172-180.
- Попов Н.С., Гавриленко Д.А., Баранов М.С., Балабаньян В.Ю. Разработка методики количественного определения оксида азота (NO) в тканях крыс с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. *Фармация и фармакология.* 2024;12(1):49-62. [Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Balabanyan VYu. Development of a method for quantitative determination of nitric oxide (NO) in rat tissues based on high-performance liquid chromatography and mass spectrometry. *Pharmacy & Pharmacology.* 2024;12(1):49-62. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-49-62.
- Попов Н.С., Балабаньян В.Ю., Колгина Н.Ю., и др. Количественное определение циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ) в тканях крыс с помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2023;(3):28-38. [Popov NS, Balabanyan VYu, Kolgina NYu, et al. Quantitative determination of cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) in rat tissues using liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2023;(3):28-38. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-28-38.
- Попов Н.С., Баранов М.С., Балабаньян В.Ю. Целенаправленное изучение фармакокинетики соединений-лидеров из группы сиднониминов как основа для создания вазодилаторов с преимущественно центральным действием. *Трансляционная медицина.* 2024;11(S2):112. [Popov NS, Baranov MS, Balabanyan VYu. Targeted study of the pharmacokinetics of lead compounds from the sydnonyimine group as a basis for creating vasodilators with predominantly central action. *Translacionnaâ medicina.* 2024;11(S2):112. (In Russ.)].
- Попов Н.С., Терехов В.М., Баранов М.С., и др. Оценка роли печеночного метаболизма в биотрансформации сиднониминов *in vivo*. *Вестник РГМУ.* 2025;(3):50-57. [Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS. *In vivo* assessment of the role of liver metabolism in sydnonyimine biotransformation. *Vestnik RSMU.* 2025;(3):50-57. (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2025.026.
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.). [Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union (approved by Decision No. 85 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016). (In Russ.)]. [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/)
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012 (In Russ.)].