



# Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у мышей при внутрижелудочном введении

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>, Иванов Д.С.<sup>3</sup>, Ильницкая И.Ю.<sup>1</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> ФГБУН ГНЦ «Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** ВВР2023 — новый лекарственный кандидат группы сиднониминов, обладающий преимущественно центральным сосудорасширяющим действием.

**Цель.** Изучение фармакокинетики лекарственного кандидата ВВР2023 у мышей при внутрижелудочном введении, включая оценку распределения по органам и тканям.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 102 аутбредных мышах мужского пола. Животные получали ВВР2023 однократно внутрижелудочно в дозе 22,0 мг/кг в форме масляной эмульсии. Общая продолжительность эксперимента составила 72 часа, в течение которых животных выводили путём декапитации в определённые временные точки. Из крови получали плазму, из внутренних органов (печень, почки, сердце, лёгкие, головной мозг, селезёнка, мышцы, сальник) готовили гомогенаты, которые были проанализированы на предмет количественного содержания ВВР2023 и его метаболитов с помощью ранее разработанной и валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики. Расчёт основных фармакокинетических параметров выполнен немодельным методом.

**Результаты.** После внутрижелудочного введения ВВР2023 обнаруживается во всех исследуемых органах и тканях. Время достижения максимальной концентрации (0,58 мкг/мл) в плазме составляет 15 минут, период полувыведения — около 7,9 часов. Наибольшее распределение отмечено в печени ( $f_t = 2,83$ ), лёгкие ( $f_t = 1,58$ ) и сальник ( $f_t = 2,62$ ). Минимальное значение константы скорости элиминации за исключением плазмы крови наблюдается в тканях головного мозга. Активный метаболит ВВР2023 А в основном локализуется в почках ( $f_t = 16,85$ ) и печени ( $f_t = 4,61$ ). Время достижения максимальной концентрации во всех органах и тканях находится в пределах от 15 до 45 минут.

**Заключение.** По результатам проведённого исследования установлено, что лекарственный кандидат группы сиднониминов ВВР2023, а также его активный метаболит (ВВР2023 А) обнаруживаются в тканях головного мозга мышей, что способствует реализации церебральной вазодилатирующей активности.

**Ключевые слова:** фармакокинетика; сиднонимины; мыши; ВЭЖХ-МС/МС

## Для цитирования:

Попов Н.С., Гавриленко Д.А., Баранов М.С., Каурова Д.Е., Мяснянко И.Н., Иванов Д.С., Ильницкая И.Ю., Балабаньян В.Ю. Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у мышей при внутрижелудочном введении. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):77–85. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-77-85>. EDN: QTYKAV

**Поступила:** 01.11.2025. **В доработанном виде:** 03.12.2025. **Принята к печати:** 12.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

## Study of the pharmacokinetics of a new sidnonymine derivative in mice with intragastric 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>,  
Dmitriy S. Ivanov<sup>3</sup>, Irina Yu. Il'nitskaya<sup>1</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.** ВВР2023 is a new drug candidate of the sydnonyimine group, possessing predominantly central vasodilating activity.

**Objective.** To study the pharmacokinetics of the drug candidate ВВР2023 in mice after intragastric administration, including an assessment of distribution to organs and tissues.

**Materials and methods.** Experiments were performed on 102 outbred male mice. The animals received a single intragastric dose of ВВР2023 at 22.0 mg/kg as an oil emulsion. The total duration of the experiment was 72 hours, during which the animals were euthanized by decapitation at specific time points. Plasma was obtained from blood; homogenates were prepared from internal organs (liver, kidneys, heart, lungs, brain, spleen, muscles, omentum). These were analyzed for the quantitative content of ВВР2023 and its metabolites using a previously developed and validated HPLC-MS/MS method. The main pharmacokinetic parameters were calculated using a non-compartmental method.

**Results.** After intragastric administration, ВВР2023 was detected in all studied organs and tissues. The time to reach the maximum concentration (0.58 µg/ml) in plasma was 15 minutes, and the elimination half-life was about 7.9 hours. The highest distribution found was to the liver ( $f_t = 2.83$ ), lungs ( $f_t = 1.58$ ), and omentum ( $f_t = 2.62$ ). The minimum value of the elimination rate constant, excluding blood plasma, was observed in brain tissues. The active metabolite ВВР2023 А was primarily localized in the kidneys ( $f_t = 16.85$ ) and liver ( $f_t = 4.61$ ). The time to reach the maximum concentration in all organs and tissues ranged from 15 to 45 minutes.

**Conclusion.** The results of the study established that the sydnonimine group drug candidate BBP2023, as well as its active metabolite (BBP2023 A), are detected in mouse brain tissues, which contributes to the realization of cerebral vasodilating activity.

**Keywords:** pharmacokinetics; sydnonimines; mice; HPLC-MS/MS

**For citations:**

Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Kurova DE, Myasnyanko IN, Ivanov DS, Il'nitskaya IYu., Balabanyan VYu. Study of the pharmacokinetics of a new sydnonimine derivative in mice with intragastric administration. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):77–85. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-77-85>. EDN: QTYKAV

**Received:** 01.11.2025. **Revision received:** 03.12.2025. **Accepted:** 12.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

**Введение / Introduction**

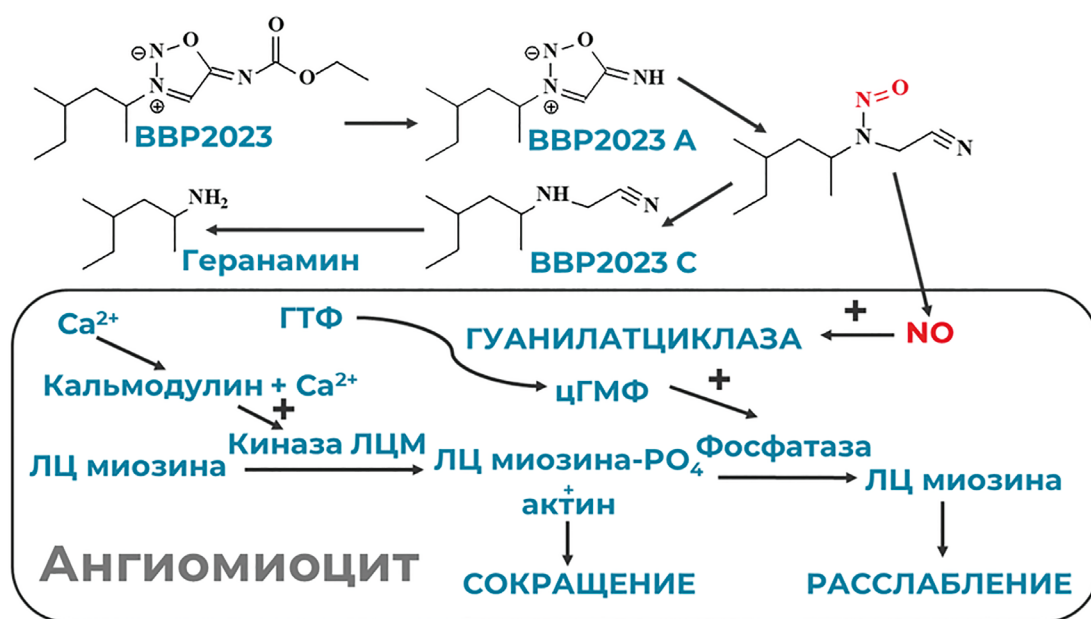
Одной из актуальных задач фармакологии является поиск лекарственных кандидатов, улучшающих церебральное кровообращение [1]. Разработка лекарственных средств (ЛС) данной группы открывает широкие перспективы в лечении неврологических заболеваний и способствует улучшению качества жизни пациентов с различными цереброваскулярными патологиями [2]. Данные лекарственные средства являются эффективными как при проведении восстановительной терапии после острых нарушений мозгового кровообращения, так и в лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), вызванных хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [3, 4].

Для лекарственных средств, оказывающих преимущественное влияние на ЦНС, важным является наличие фармакокинетических свойств, позволяющих обеспечить прохождение через гематоэнцефалический барьер и накопление ЛС и/или его активных метаболитов в структурах головного мозга [5]. Учитывая высокое содержание липидов в структурах ЦНС, такие ЛС должны иметь выраженные липофильные

свойства [6], что достигается введением в структуру молекул гидрофобных фрагментов [7, 8]. Одним из таких веществ является лекарственный кандидат группы сиднониминов с лабораторным шифром BBP2023, в структуру которого включён разветвлённый углеводородный радикал (рис. 1).

Известно, что основным механизмом реализации сосудорасширяющего эффекта сиднониминов является высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота) с последующим стимулированием гуанилатциклазы, накоплением циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и дефосфорилированием лёгких цепей (ЛЦ) миозина в ангиомиоцитах [10–12].

По результатам сравнительных исследований церебральной вазодилатирующей активности исследуемого соединения и широко применяемого лекарственного средства группы сиднониминов – молсидомина установлено, что через 15 минут после однократного внутривенного введения BBP2023 кроликам в дозе 1 мг/кг просвет базилярной артерии увеличивается в среднем в 2,1 раз. При применении молсидомина в эквивалентных дозах в аналогичных условиях не происходит достоверного увеличения данного показателя.



**Рис. 1.** Структурные формулы BBP2023, его метаболитов и механизм вазодилатирующей активности [12]

**Fig. 1.** Structures of BBP2023, its metabolites, and the mechanism of vasodilatory activity [9]

Кроме того, после применения ВВР2023 в различных дозах у крыс отмечено достоверное увеличение содержания в тканях головного мозга оксида азота и цГМФ по сравнению с интактным контролем и применением молсидомина в эквимолярных дозах [13]. Данные результаты позволяют сделать предположение о проникновении ВВР2023 и/или его активных метаболитов в структуры ЦНС, что требует проведения исследований распределения на доклиническом этапе.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики лекарственного кандидата ВВР2023 у мышей при внутрижелудочном введении, включая оценку распределения по органам и тканям.

### Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты были выполнены на базе научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России после проведения этической экспертизы (протокол заседания Локального этического комитета №5 от 19.06.2024 г.) на 102 аутобредных мышах мужского пола массой  $38,0 \pm 2,0$  г, полученных из питомника ООО «СМК СТЕЗАР» (г. Владимир).

Время адаптации перед началом экспериментов составляло не менее 14 дней. Мышей содержали по 5 особей в пластиковых клетках с сетчатой крышкой, оборудованных кормушкой и поилкой. В качестве подстилки использовали стерильные древесные стружки. Клетки с животными находились в контролируемых условиях окружающей среды ( $20-22$  °C и  $30-70$  % — относительная влажность). В комнатах содержания поддерживался 12-часовой цикл «день/ночь» и 8–10-кратная смена объёма воздуха в час. Мышей кормили полнорационным комбикормом ПК-120 (ООО «Лабораторкорм») для содержания лабораторных животных (мышей, крыс, хомяков), поили фильтрованной водопроводной водой *ad libitum*. Чистка клеток осуществлялась ежедневно, бутылки с водой заменяли на новые каждый день. Влажная уборка комнат содержания проводилась ежедневно.

Каждому животному был присвоен индивидуальный шифр. В ходе эксперимента мышей маркировали раствором фукорцина путём нанесения меток на различные части тела (голова, основание хвоста, спина, передние и задние лапы). Вечером накануне экспериментов животные были лишены корма.

Мыши получали ВВР2023 однократно внутрижелудочно с помощью металлического зонда в дозе  $22,0$  мг/кг ( $1/100$  DL<sub>50</sub>) в форме 10 % эмульсии кукурузного масла, стабилизированной гуммиарабиком, с концентрацией действующего вещества  $0,8$  мг/мл. Обеспечение индивидуальных доз для мышей осуществлялось путём введения определённого объёма эмульсии, рассчитанного после измерения массы животного. Перед каждым введением эмульсию перемешивали в блендере в течение 10 секунд с последую-

щим отстаиванием в течение 1 минуты для удаления пузырьков воздуха.

Животных выводили из эксперимента путём декапитации с помощью гильотины (Open Science) в следующих временных точках: 15, 30, 45, 60, 90 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48 и 72 часа, кроме этого дополнительно использовали группу интактных мышей (точка 0 часов). На каждую временную точку приходилось по 6 мышей. Во время проведения декапитации отбирали кровь в объёме 1 мл в полипропиленовые пробирки, содержащие 10 мкл 2М цитратного буферного раствора (pH=1,9), интенсивно перемешивали покачиванием, после чего немедленно отделяли плазму центрифугированием при 3500 об/мин в течение 10 мин. Полученную плазму переносили в промаркированные пробирки типа Эппендорф объёмом 0,5 мл, одновременно с этим аликвоту плазмы объёмом 100 мкл объединяли с 400 мкл 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.

После забора крови немедленно производили отбор фрагментов внутренних органов (печень, почки, сердце, лёгкие, головной мозг, селезёнка, скелетные мышцы, сальник). Фрагмент каждой ткани промывали в физиологическом растворе, обсушивали фильтровальной бумагой и помещали в предварительно взвешенные на аналитических весах пробирки Эппендорфа объёмом 2 мл. Определяли массу фрагмента ткани путём повторного взвешивания заполненной пробирки. Немедленно добавляли 0,1 % водный раствор муравьиной кислоты из расчёта на 100 мг ткани — 400 мкл. При получении гомогенатов жировой ткани воду заменяли на 25 % раствор метанола. В пробирку добавляли бусину из кварцевого стекла и подвергали обработке с помощью гомогенизатора Minilys Bertin Technologies в два подхода по 2 минуты. Пробоподготовка полученных гомогенатов осуществлялась аналогично плазме крови.

Гомогенаты органов, плазму крови и готовые экстракты хранили до анализа при температуре  $-40$  °C, транспортировали в бионалитическую лабораторию на сухом льду.

Время от момента получения экстрактов до хроматографического анализа не превышало 14 суток. В бионалитической лаборатории полученные экстракты центрифугировали при  $+4$  °C и 15000 об/мин в течение 15 минут, 50 мкл супернатанта переносили в одноразовые полиэтиленовые вставки в хроматографические вials и помещали в автосамплер хроматографа.

Количественное определение ВВР2023 и его метаболитов (ВВР2023 А, ВВР2023 С и геранамина; см. рис. 1) в плазме крови и гомогенатах органов мышей осуществляли с помощью валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики с аналитическим диапазоном от 5,0 до 5000 нг/мл [14]. Разделение проводили на колонке

Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6×50 мм, 5 мкм с предколонкой Phenomenex C18 4,0×3 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 средним значениям концентрации ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови и органах мышей.

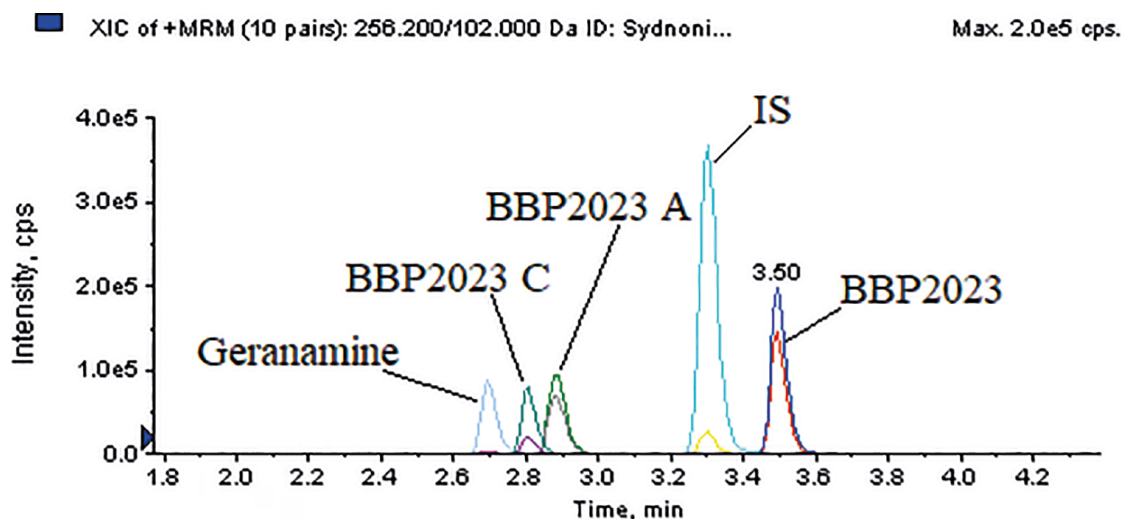
Набор основных определяемых фармакокинетических параметров определён в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [15] и включает:  $AUC_{last}$  — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекар-

ственного 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;  $f_r$  — тканевая доступность;  $K_d$  — кажущийся коэффициент распределения вещества.

### Результаты и их обсуждение / Results and discussion

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

По результатам проведённого исследования установлено, что после внутрижелудочного введения соединения ВВР2023 обнаруживается во всех органах и тканях мышей. По усреднённым значениям концентраций ВВР2023, полученным после статистического исключения выбросов, были вычислены фармакокинетические параметры немодельным методом (табл. 1).



**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 4,6×50 мм, 5 мкм; температура колонки — 30 °С; 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 4.6×50 mm, 5 μm; column temperature — 30 °C; aliquot — 10 μl.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ВВР2023 в различных тканях мышей после однократного внутрижелудочного введения ВВР2023 в дозе 22,0 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of ВВР2023 in various tissues of mice after a single intragastric administration of ВВР2023 at a dose of 22.0 mg/kg

ФК параметр	Внутренний орган (ткань)								
	Плазма	Печень	Почки	Сердце	Лёгкие	Мозг	Селезёнка	Мышцы	Сальник
$AUC_{last}$ , ч×мкг/мл (г)	0,56	1,59	0,37	0,44	0,88	0,34	0,64	0,76	1,47
$AUC_{inf}$ , ч×мкг/мл (г)	0,85	1,97	0,52	—	—	0,51	0,89	0,95	1,72
$C_{max}$ , мкг/мл (г)	0,58	2,02	0,87	0,92	0,58	0,48	0,71	0,67	1,41
$T_{max}$ , ч	0,25	0,25	1,00	1,00	1,00	0,25	1,00	0,25	0,25
$k_{el}$ , 1/ч	0,09	0,21	0,33	—	—	0,14	0,17	0,17	0,34
$T_{1/2}$ , ч	7,85	3,30	2,13	—	—	5,06	4,20	4,12	2,05
$MRT_{last}$ , ч	4,28	3,17	3,95	—	—	3,79	5,20	3,72	3,34
$f_T$	1,00	2,83	0,67	0,79	1,58	0,61	1,15	1,36	2,62
$K_d$	1,00	0,70	0,34	0,93	0,40	0,23	0,36	1,16	1,21

На основании полученных данных для тканей сердца и лёгких мышей установить значение константы скорости элиминации и зависящих от неё параметров не представляется возможным. Кроме того, быстрое поступление исходного вещества в системный кровоток и достижение максимальной концентрации в плазме крови, наблюдаемое в первую временную точку, не позволяют вычислить фармакокинетические параметры, характеризующие процесс абсорбции.

По результатам исследования фармакокинетики ВВР2023 при внутрижелудочном введении мышам в дозе 22 мг/кг установлено, что время достижения максимальной концентрации (0,58 мкг/мл) в плазме крови составляет 15 минут, период полувыведения — 7,9 ч. Сравнительное исследование концентраций ВВР2023 в органах и тканях мышей позволило установить преобладание вещества в печени ( $f_T = 2,83$ ), лёгких ( $f_T = 1,58$ ),

сальнике ( $f_T = 2,62$ ). Минимальное значение константы скорости элиминации за исключением плазмы крови наблюдается в тканях головного мозга. Кроме того, установлено, что на фармакокинетических кривых ВВР2023 во всех органах и тканях присутствуют два пика концентраций. Вероятно, данный факт объясняется энтерогепатической циркуляцией ВВР2023. Дополнительные исследования позволили выявить высокие значения концентраций исследуемого препарата и его активного метаболита (ВВР2023 А) в желчи мышей. Усреднённая фармакокинетическая кривая исходного соединения ВВР2023 в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 22,0 мг/кг представлена на рис. 3.

Результаты исследования фармакокинетики активного метаболита ВВР2023 А у мышей позволили установить преобладание концентраций в почках

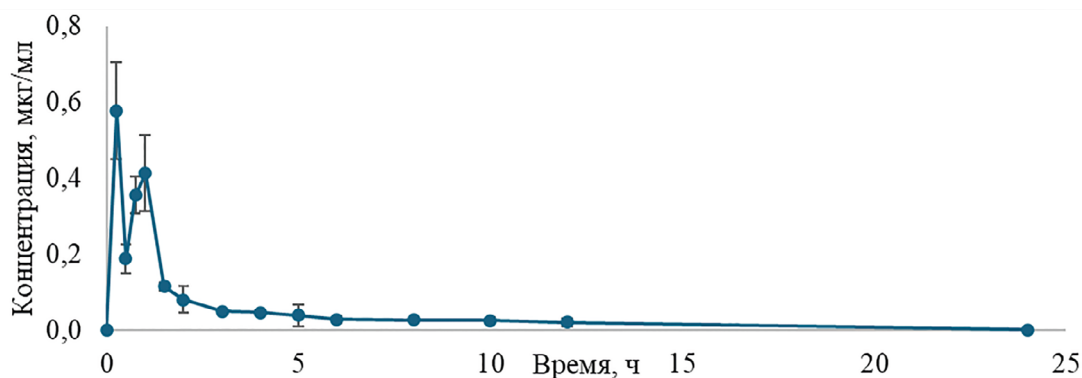


Рис. 3. Усреднённая фармакокинетическая кривая исходного соединения ВВР2023 в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 22,0 мг/кг  
Fig. 3. Average pharmacokinetic curve of the ВВР2023 in the blood plasma of mice after a single intragastric administration of the drug at a dose of 22.0 mg/kg

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ВВР2023 А в различных тканях мышей после однократного внутрижелудочного введения ВВР2023 в дозе 22,0 мг/кг

Table 2

Pharmacokinetic parameters of ВВР2023 А in various tissues of mice after a single intragastric administration of ВВР2023 at a dose of 22.0 mg/kg

ФК параметр	Внутренний орган (ткань)								
	Плазма	Печень	Почки	Сердце	Лёгкие	Мозг	Селезёнка	Мышцы	Сальник
$AUC_{last}$ , ч×мкг/мл (г)	0,30	1,37	5,02	0,22	0,74	0,71	0,79	0,51	0,12
$AUC_{inf}$ , ч×мкг/мл (г)	0,35	1,75	6,31	0,75	0,91	0,90	1,10	0,63	0,09
$C_{max}$ , мкг/мл (г)	0,36	1,08	3,22	0,43	0,93	0,58	0,78	0,67	0,35
$T_{max}$ , ч	0,75	0,25	0,25	0,25	0,25	0,75	0,25	0,75	0,75
$k_{el}$ , 1/ч	0,17	0,16	0,04	0,14	0,35	0,18	0,11	0,23	0,10
$T_{1/2}$ , ч	3,98	4,30	16,44	4,94	1,98	3,95	6,33	3,00	6,66
$MRT_{last}$ , ч	3,12	3,53	3,37	2,41	3,91	3,27	3,30	8,07	13,07
$f_r$	1,00	4,61	16,85	0,75	2,49	2,39	2,63	1,72	0,39
$K_d$	1,00	5,67	33,10	5,53	5,31	3,27	2,67	3,43	1,03

( $f_r = 16,85$ ) и печени ( $f_r = 4,61$ ). Время достижения максимальной концентрации во всех органах и тканях находится в пределах от 15 до 45 минут (табл. 2). Высокие значения концентрации ВВР2023 А в тканях почек согласуются с предварительными результатами количественного определения данного метаболита в суточной моче мышей. На рис. 4 представлена усреднённая фармакокинетическая кривая ВВР2023 А в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата ВВР2023 в дозе 22,0 мг/кг.

Концентрации геранамина выше нижнего предела количественного определения методики (НПКО) обнаруживаются в печени и почках мышей, время достижения максимальной концентрации в этих органах составляет 10 и 45 минут соответственно. Концентра-

ции метаболита ВВР2023 С выше НПКО выявлены в плазме крови, однако по полученным результатам вычислить фармакокинетические параметры не представляется возможным.

По результатам проведённого исследования установлено, что лекарственный кандидат группы сиднониминов ВВР2023, а также его активный метаболит (ВВР2023 А) обнаруживаются в тканях головного мозга. Учитывая тот факт, что в механизме высвобождения оксида азота (NO) при биотрансформации сиднониминов принимает участие кислород [10], высокая оксигенация тканей головного мозга в сочетании с хорошим проникновением ВВР2023 в ЦНС вероятно способствуют реализации его церебральной вазодилатирующей активности.

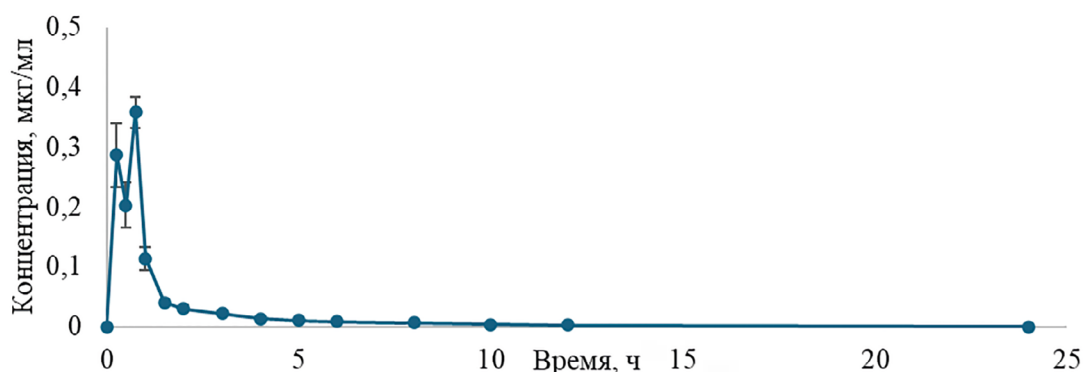


Рис. 4. Усреднённая фармакокинетическая кривая исходного соединения ВВР2023 А в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 22,0 мг/кг

Fig. 4. Average pharmacokinetic curve of the ВВР2023 А in the blood plasma of mice after a single intragastric administration of the drug at a dose of 22.0 mg/kg

### Заключение / Conclusion

Изучена фармакокинетика лекарственного кандидата ВВР2023 у мышей при однократном внутрижелудочном введении в форме масляной эмульсии в дозе 22,0 мг/кг. Установлено, что ВВР2023 обнаруживается во всех исследуемых органах с наибольшим распределением в жировой ткани сальника ( $f_r = 2,62$ ), печени ( $f_r = 2,83$ ) и лёгких ( $f_r = 1,58$ ). В меньшей степени

ВВР2023 содержится в головном мозге ( $f_r = 0,61$ ) и почках ( $f_r = 0,67$ ). Результаты изучения тканевого распределения метаболитов показывают, что ВВР2023 А в основном локализуется в почках ( $f_r = 16,85$ ) и печени (4,61) и в меньшей степени содержится в сальнике (0,39). Геранамин обнаруживается в печени и почках мышей, а метаболит ВВР2023 С — только в плазме крови.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

*Попов Н. С., Гавриленко Д. А.* осуществляли разработку и валидацию биоаналитической методики, выполнение фармакокинетического эксперимента, обработку данных; *Баранов М. С., Мяснянко И. Н.* — разработка концепции исследования, синтез метаболитов, подготовка рукописи; *Иванов Д. С.* — синтез ВВР2023 и его метаболитов; *Каурова Д. Е.* — обзор литературы, анализ полученных результатов, подготовка рукописи; *Ильницкая И. Ю.* — обработка данных, обзор литературы, 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, Gavrilenko DA*—carried out the development and validation of bioanalytical techniques, performing pharmacokinetic experiments, data processing; *Baranov MS, Myasnyanko IN*—development of the research concept, synthesis of metabolites, manuscript preparation; *Ivanov DS*—synthesis of ВВР2023 and its metabolites; *Kaurova DE*—literature review, results analysis, manuscript preparation; *Il'nitskaya IYu*—data processing, literature review, 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

**Nikita S. Popov** — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Head of Research Laboratory, Associate Professor, Department of Pharmacology, 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

**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

**Dmitry A. Gavrilenko** — Assistant of the Department of Pharmacology, 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

**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>

**Иванов Дмитрий Сергеевич** — техник-лаборант лаборатории гетероциклических соединений ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация  
e-mail: d-ivanov.dmitriy@yandex.ru

**Ильницкая Ирина Юрьевна** — к. м. н., доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация  
e-mail: irina-ilnitskaja-ne@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8971-8677>  
РИНЦ SPIN-код: 2457-6757

**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>

**Dmitriy S. Ivanov** — Laboratory technician Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds Chemistry, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation  
e-mail: d-ivanov.dmitriy@yandex.ru

**Irina Yu. Ilnitskaya** — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Pharmacology, Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation  
e-mail: irina-ilnitskaja-ne@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8971-8677>  
RSCI SPIN code: 2457-6757

**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

1. Archavlis E and Carvi Y Nieves M. Cerebral vasospasm: a review of current developments in drug therapy and research. *J Pharm Technol Drug Res.* 2013; 2:18. doi: 10.7243/2050-120X-2-18.
2. Webb AJS. Effects of vasodilating medications on cerebral haemodynamics in health and disease: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2019 Jun;37(6):1119-1125. doi: 10.1097/HJH.0000000000002033.
3. Chen PR, Bulsara K, Lopez-Rivera V, et al. Use of single versus multiple vasodilator agents in the treatment of cerebral vasospasm: is more better than less? *Acta Neurochir (Wien).* 2021 Jan;163(1):161-168. doi: 10.1007/s00701-020-04415-5.
4. Almalki WH, Alghamdi S, Alzahrani A, Zhang W. Emerging paradigms in treating cerebral infarction with nanotheranostics: opportunities and clinical challenges. *Drug Discov Today.* 2021 Mar;26(3):826-835. doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.018.
5. Alajangi HK, Kaur M, Sharma A, et al. Blood-brain barrier: emerging trends on transport models and new-age strategies for therapeutics intervention against neurological disorders. *Mol Brain.* 2022 Jun 1;15(1):49. doi: 10.1186/s13041-022-00937-4.
6. Sun Y, Zabihi M, Li Q, et al. Drug Permeability: From the Blood-Brain Barrier to the Peripheral Nerve Barriers. *Adv Ther (Weinh).* 2023 Apr;6(4):2200150. doi: 10.1002/adtp.202200150.
7. Jovanović D, Filipović A, Bondžić B, Bondžić A. Alkyl chain-dependent modulation of blood-brain barrier permeability in N-aryl-tetrahydroisoquinolines. In RAD 2025: 13th International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Engineering, Technology and Ecology: Book of Abstracts 2025; (pp. 116-116). Niš: RAD Centre. doi: 10.211175/rad.abstr.book.2025.21.1.
8. Chakraverty R, Samui SN, Debnath T. Targeting of Nanoparticles towards Blood-Brain Barrier with a Potential for the Treatment of Cerebrovascular Disorders: A Systematic Review (2017–2023). *Journal of Medical Evidence.* 2025;6(1):53-64. doi: 10.4103/JME.JME\_155\_23.
9. Попов Н.С., Терехов В.М., Баранов М.С., и др. Оценка роли печеночного метаболизма в биотрансформации сиднонимин в *in vivo*. *Вестник РГМУ.* 2025;(3):50-57. [Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS. *In vivo* assessment of the role of liver metabolism in sydnone imine biotransformation. *Vestnik RSMU.* 2025;(3):50-57. (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2025.026.
10. Idocin AF, Specklin S, Taran F. Sydnominines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chem. Commun.* 2025;61:5704-5718. doi: 10.1039/D5CC00535C.
11. Fershtat LL, Zhilin ES. Recent Advances in the Synthesis and Biomedical Applications of Heterocyclic NO-Donors. *Molecules.* 2021 Sep 21;26(18):5705. doi: 10.3390/molecules26185705.
12. 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.
13. Попов Н.С., Баранов М.С., Балабаньян В.Ю. Целенаправленное изучение фармакокинетики соединений-лидеров из группы сиднонимин в качестве основы 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 sydnimine group as a basis for creating vasodilators with predominantly central action. *Translacionnaâ medicina.* 2024;11(S2):112. (In Russ.)].
14. 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/)
15. 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.)].