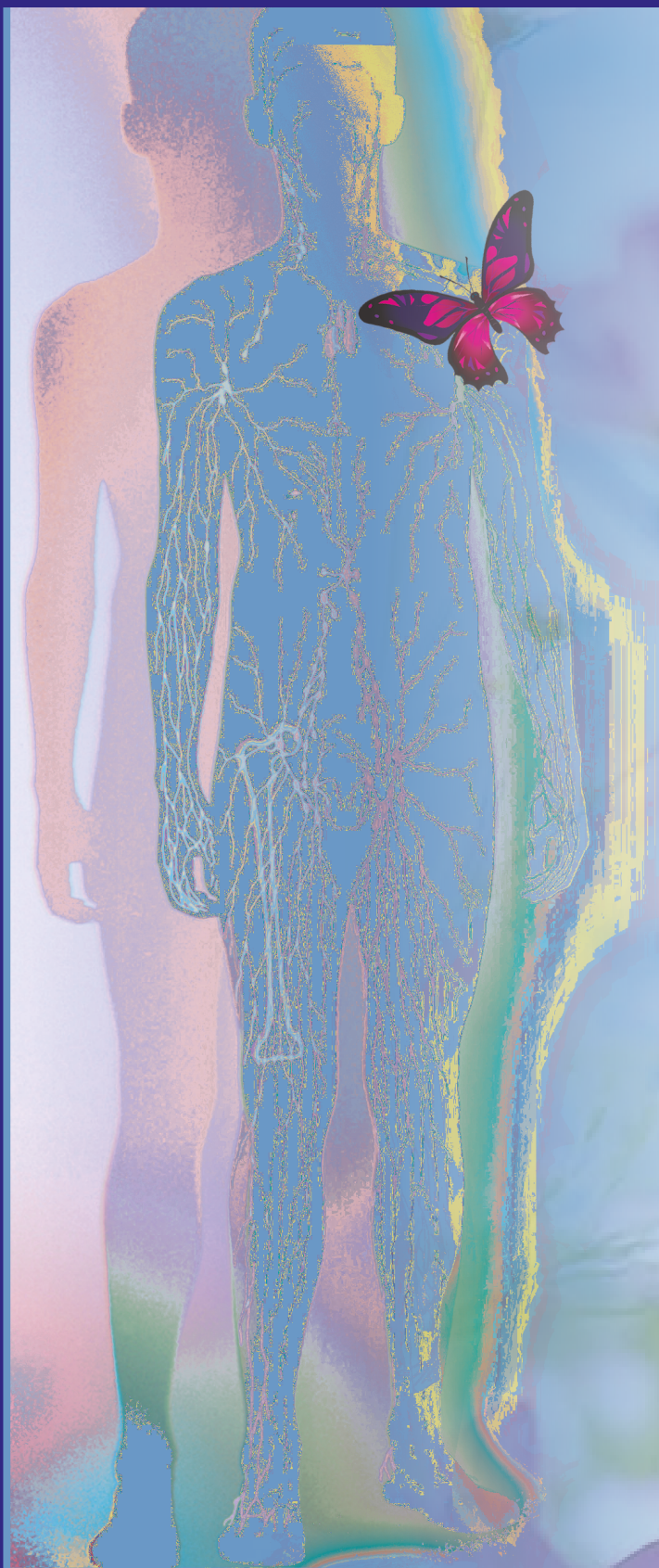


ISSN 2587-7836 (print)
ISSN 2686-8830 (online)

ФАРМАКОКИНЕТИКА и ДИНАМИКА

Включен в перечень рецензируемых
научных журналов ВАК РФ



№2.2025



Главный редактор

Жердев Владимир Павлович

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва

Зам. главного редактора

Смирнов Валерий Валерьевич

д. фарм. н., Москва

Ответственный секретарь

Литвин Александр Алексеевич

д. б. н., Москва

Редакционная коллегия

Бондарева Ирина Борисовна

д. б. н., Москва

Воронина

Татьяна Александровна

заслуженный деятель науки
РФ, д. м. н., профессор, Москва

Громова Ольга Алексеевна

д. м. н., профессор, Москва

Дорофеев Владимир Львович

д. фарм. н., профессор, Москва

Дурнев Андрей Дмитриевич

член-корр. РАН, д. м. н.,
профессор, Москва

Ковалёв Георгий Иванович

д. м. н., профессор, Москва

Колик Лариса Геннадьевна

д. б. н., профессор РАН, Москва

Колыванов Геннадий

Борисович, д. б. н., Москва

Мирзоян Рубен Симонович

заслуженный деятель науки
РФ, д. м. н., профессор, Москва

Мирошник Игорь Иванович

д. м. н., Москва

Рудакова Алла Всеволодовна

д. фарм. н., профессор,
Санкт-Петербург

Раменская

Галина Владиславовна

д. фарм. н., профессор, Москва

Спасов Александр Алексеевич

академик РАН, д. м. н.,
профессор, Волгоград

Стародубцев

Алексей Константинович

д. м. н., профессор, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

академик РАН, д. м. н.,
профессор, Москва

Тюрников Иван Николаевич

член-корр. РАН, д. м. н.,
профессор, Волгоград
д. б. н., профессор РАН, Москва

Хохлов Александр Леонидович

академик РАН, д. м. н.,
профессор, Ярославль

Выпускающая группа

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Ответственный за выпуск журнала
+7 (910) 449-22-73
e-mail: clinvest@mail.ru

Афанасьева

Елена Владимировна

Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»

подписка

+7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

сайт: www.izdat-oki.ru

Жук Елена Владимировна

Дизайн и верстка

e-mail: elenazuk70@mail.ru

Подписано в печать 30.06.2025 г. Тираж 400 экз.

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com

115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Адрес редакции: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8 ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова». Тел./Факс: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

NEICON (лаборатория Elrub) — создание и поддержка сайта журнала www.pharmacokinetics.ru на платформе Elrub.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 04.02.2021 года свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77-80349. ISSN 2587-7836. Журнал включен в перечень ВАК. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru
www.ClinVest.ru
www.MyRWD.ru
www.Patient-Oriented.ru
www.PharmacoGenetics-Pharmacogenomics.ru

Журналы

Антибиотики и Химиотерапия
Качественная клиническая практика
Реальная клиническая практика: данные и доказательства
Пациентоориентированная медицина и фармация
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

www.HealthEconomics.ru
www.izdat-oki.ru

Центр Фармакоэкономических Исследований
Издательство ОКИ

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Темгиколурил проявляет противосудорожную активность на экспериментальных моделях первично-генерализованной эпилепсии

Александрова Э. Г., Абакумова Т. Р., Мишин А. Р.,
Зиганшина Л. Е. 3

Антиметастатическая активность ингибитора матриксной металлопротеиназы 2-го типа, производного фенилсульфонил-L-пролина АЛ-828, на модели карциномы лёгкого Льюис у самцов мышей линии C57BL/6

Григорьевич О. С., Коваленко Л. П., Мокров Г. В.,
Колик Л. Г., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л. 9

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Изучение фармакологического действия лекарственного препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл у здоровых добровольцев

Захаров К. А., Василюк В. Б., Гончаров А. С.,
Арнаутов В. С., Глобенко А. А., Капашин А. В.,
Пасько М. А. 18

ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Фармакокинетика метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией

Селезнёв С. В., Шулькин А. В., Мыльников П. Ю.,
Ененков Н. В. 27

Выделение субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в рамках проведения клинических исследований с включением метода биоимпедансометрии

Верведа А. Б., Василюк В. Б., Сыраева Г. И.,
Фарапонова М. В. 36

ИССЛЕДОВАНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Фармакокинетика нового потенциального антипаркинсонического средства АДК-1113 у мышей после различных режимов дозирования

Дворянинов Д. А., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г.,
Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Жердев В. П.,
Дорофеев В. Л. 51



Chief editor

Vladimir P. Zherdev

Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow

Deputy chief editor

Valery V. Smirnov

Ph.D., Moscow

Executive secretary

Alexander A. Litvin

Ph.D., Moscow

EDITORIAL BOARD

Irina B. Bondareva

Ph.D., Moscow

Tatiana A. Voronina

Honored Scientist RF, Ph.D.,
Professor, Moscow

Olga A. Gromova

Ph.D., Professor, Ivanovo

Vladimir L. Dorofeev

Ph.D., Professor, Moscow

Andrey D. Durnev

Corresponding Member RAS,
Ph.D., Professor, Moscow

Georgiy I. Kovalev

Ph.D., Professor, Moscow

Larisa G. Colic

Ph.D., Professor, Moscow

Gennady B. Kolyvanov

Ph.D., Moscow

Ruben S. Mirzoyan

Honored Scientist RF, Ph.D.,
Professor, Moscow

Igor I. Miroshnichenko

Ph.D., Moscow

Alla V. Rudakova

Ph.D., Professor, St. Petersburg

Galina V. Ramenskaya

Ph.D., Professor, Moscow

Alexander A. Spasov

Academician RAS, Ph.D.,
Professor, Moscow

Alex K. Starodubtcev

Ph.D., Professor, Moscow

Dmitry A. Sychev

Academician RAS,
Ph.D., Professor, Moscow

Ivan N. Tyurenkov

Corresponding Member PAS,
Ph.D., Professor, Volgograd

Alexander L. Khokhlov

Academician RAS, Ph.D.,
Professor, Yaroslavl

ISSUING GROUP

Dmitry Yu. Belousov

Managing Editor

+7 (910) 449-22-73

e-mail: clinvest@mail.ru

Elena V. Afanaseva

CEO in LLC «Publishing OKI»
subscription

+7(916)986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

site: www.izdat-oki.ru

Elena V. Zhuk

Design and layout

e-mail: elenazuk70@mail.ru

Signed in print 30.06.2025. **Circulation** 400 copies.

Typography: LLC Buki Vedi, www.bukivedi.com

115093, Moscow, Partinnyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

Editorial address: 125315, Moscow, ul. Baltiyskay, 8 Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies

Tel./Fax: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

NEICON (Elpub Lab) — www.pharmacokinetica.ru creation and support on the Elpub Platform.

The journal was registered with the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on 02/04/2021, the certificate of registration of the mass media PI No. FS 77-80349. ISSN 2587-7836. **The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of Russian Federation.** Copying material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the accuracy of the information contained in promotional materials.

Sites

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.ClinVest.ru

www.MyRWD.ru

www.Patient-Oriented.ru

www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Journals

Antibiotics and Chemotherapy

Good Clinical Practice

Real-World Data & Evidence

Patient-Oriented Medicine and Pharmacy

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

www.HealthEconomics.ru

www.izdat-oki.ru

Center of Pharmacoeconomics Research

Publisher OKI

PRECLINICAL PHARMACODYNAMICS STUDIES

Temgicoluril exhibits anticonvulsant properties on experimental models of primary generalized epilepsy
Aleksandrova EG, Abakumova TR, Mishin AR, Ziganshina LE 3

Antimetastatic activity of the phenylsulfonyl-L-proline derivative AL-828, a matrix metalloproteinase-2 inhibitor, in a male C57BL/6 mouse model of Lewis lung carcinoma
Grigorkevich OS, Kovalenko LP, Mokrov GV, Kolik LG, Gudasheva TA, Dorofeev VL..... 9

CLINICAL PHARMACODYNAMICS STUDIES

Evaluation of the pharmacological effect of Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml) in healthy volunteers
Zakharov KA, Vasilyuk VB, Goncharov AS, Arnautov VS, Globenko AA, Kapashin AV, Pasko MA 18

CLINICAL PHARMACOKINETIC RESEARCHES

Pharmacokinetics of metoprolol tartrate in patients with and without controlled arterial hypertension
Seleznev SV, Shchulkin AV, Mylnikov PYu, Enenkov NV..... 27

Identification of subjects with low baseline variability in pharmacokinetic parameters in clinical trials using bioimpedance analysis
Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV..... 36

PRE-CLINICAL PHARMACOKINETIC RESEARCHES

Pharmacokinetics of the new potential antiparkinsonian agent ADK-1113 after different dosage regimens in mice
Dvoryaninov DA, Kravtsova OYu, Gribakina OG, Kolyvanov GB, Litvin AA, Zherdev VP, Dorofeev VL 51



Темгиколурил проявляет противосудорожную активность на экспериментальных моделях первично-генерализованной эпилепсии

Александрова Э. Г.¹, Абакумова Т. Р.¹, Мишин А. Р.¹, Зиганшина Л. Е.^{2,3,4}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Эпилепсия — одно из самых распространённых неврологических заболеваний. Разработка новых, более мощных и безопасных противоэпилептических препаратов остаётся важной задачей.

Цель исследования. Оценка потенциальных противосудорожных эффектов темгиколурила в средних терапевтических дозах на моделях первично-генерализованной эпилепсии, вызванной коразолом и максимальным электрошоком на животных.

Материалы и методы. Воспроизведена коразоловая (пентилентетразоловая) модель на крысах и тест максимального электрического шока (МЭШ) на мышах. Для каждой экспериментальной модели животных (42 мыши и 42 крысы) разделили на 7 групп по 6 животных в каждой. Группа 1 — контрольная; в группах 2, 3 и 4 животные получали однократно только темгиколурил в средне-терапевтических дозах (10, 50 и 100 мг/кг); в группах 5, 6 и 7 животные получали референс-препараты в средне-терапевтических дозах (вальпроевая кислота (400 мг/кг), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (2 мг/кг), леветирацетам (54 мг/кг)). Животные контрольной группы получали эквивалентные объёмы изотонического раствора хлорида натрия. Препараты вводили внутривенно за 30 мин начала эксперимента. Для оценки достоверности различий в выборках, имеющих нормальное распределение, использовали параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты. На коразоловой модели на крысах внутривенное введение темгиколурила в дозе 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг не влияло на число судорог, но темгиколурил достоверно уменьшал продолжительность судорожного приступа по отношению к контролю ($17 \pm 2,84$): в дозе 10 мг/кг в 5,6 раз ($3,2 \pm 0,1$); в дозе 50 мг/кг — в 6,2 раза ($2,7 \pm 0,4$), а в дозе 100 мг/кг — в 8,9 раз ($1,9 \pm 0,2$) ($p \leq 0,05$). Темгиколурил в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг полностью предотвращал гибель крыс в коразоловой модели судорог. Летальность животных наблюдали только в группе, животные которой получали темгиколурил в дозе 100 мг/кг, что составило 33,3 % ($n = 2$) и не отличалось от контрольной группы — 33,3 % ($n = 2$). На тесте максимального электрошока на мышах темгиколурил в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг проявлял противосудорожное действие, аналогичное действию референс-препаратов (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, вальпроевая кислота и леветирацетам): темгиколурил полностью купировал судороги, вызванные МЭШ. Соответственно, такие параметры, как латентный период, число судорог, длительность судорог и летальность были равны нулю, в отличие от группы контроля.

Выводы. Темгиколурил в средних терапевтических дозах (10, 50 и 100 мг/кг) показал противосудорожную активность на моделях первично-генерализованной эпилепсии, вызванной коразолом или максимальным электрошоком на животных (крысы, мыши).

Ключевые слова: противосудорожная активность; темгиколурил; крысы; мыши; тест максимального электрошока; пентилентетразоловая (коразоловая) модель; противоэпилептические средства

Для цитирования:

Александрова Э. Г., Абакумова Т. Р., Мишин А. Р., Зиганшина Л. Е. Темгиколурил проявляет противосудорожную активность на экспериментальных моделях первично-генерализованной эпилепсии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2):3–8. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-3-8>. EDN: XWVKHU

Поступила: 09.04.2025. **В доработанном виде:** 11.05.2025. **Принята к печати:** 07.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Temgicoluril exhibits anticonvulsant properties on experimental models of primary generalized epilepsy

Elvira G. Aleksandrova¹, Tatyana R. Abakumova¹, Artur R. Mishin¹, Liliya E. Ziganshina^{2,3,4}

¹ Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Abstract

Introduction. Epilepsy is one of the most common neurological diseases. The development of new, more potent and safe antiepileptic drugs remains an important task. Objective of the study. Evaluation of potential anticonvulsant effects of temgicoluril in average therapeutic doses in animal models of primary generalized epilepsy induced by corazol and maximum electric shock.

Objective. Evaluation of potential anticonvulsant effects of temgicoluril at average therapeutic doses in animal models of primary generalized epilepsy induced by corazole and maximum electroshock.

Materials and methods. Reproduced the corazolium (pentylene-tetrazole) model in rats, and the maximum electric shock test (MES) in mice. For each experimental model of seizures, we subdivided the animals (42 mice and 42 rats) into 7 groups of 6 animals each. Group 1 was the control group; in groups 2, 3 and 4 animals were treated solely with temgicoluril at three doses of 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg; in groups 5, 6 and 7 the animals were treated with reference antiepileptic drugs (bromdihydrochlorophenylbenzodiazepinum (2 mg/kg), valproic acid (400 mg/kg), and levetiracetam (54 mg/kg)). To the animals of control groups we administered equivalent amounts of distilled water. We administered all the studied drugs intraperitoneally within 30 minutes of the commencement of the experiment. To assess the reliability of the differences in samples having normal distribution, the parametric Student's t-test was used.

Results. In the corazole model in rats, intraperitoneal administration of temgicoluril at a dose of 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg did not affect the number of seizures, but temgicoluril significantly reduced the duration of a seizure relative to the control (17 ± 2.84): at a dose of 10 mg/kg by 5.6 times (3.2 ± 0.1); at a dose of 50 mg/kg — by 6.2 times (2.7 ± 0.4), and at a dose of 100 mg/kg by 8.9 times (1.9 ± 0.2) ($p \leq 0.05$). Temgicoluril at doses of 10 mg/kg and 50 mg/kg completely prevented death of rats in the corazole model of seizures. Animal mortality was observed only in the group that received temgicoluril at a dose of 100 mg/kg, which was 33.3 % ($n = 2$) and did not differ from the control group — 33.3 % ($n = 2$). In the maximum electric shock test on mice, temgicoluril at doses of 10, 50 and 100 mg/kg showed an anticonvulsant effect similar to the effect of reference drugs (bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine, valproic acid and levetiracetam): temgicoluril completely stopped seizures caused by MES. Accordingly, such parameters as the latent period, the number of seizures, the duration of seizures and mortality were zero, in contrast to the control group.

Conclusion. Temgicoluril in average therapeutic doses (10, 50 and 100 mg/kg) showed anticonvulsant activity in models of primary generalized epilepsy induced by corazole or maximum electric shock in animals (rats, mice).

Keywords: anticonvulsant activity; temgicoluril; rats; mice; maximal electroshock test; corazolium antagonism test; anticonvulsant drugs

For citations:

Aleksandrova EG, Abakumova TR, Mishin AR, Ziganshina LE. Temgicoluril exhibits anticonvulsant properties on experimental models of primary generalized epilepsy. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):3–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-3-8>. EDN: XWVKHU
Received: 09.04.2025. Revision received: 11.05.2025. Accepted: 07.06.2025. Published: 30.06.2025.

Введение / Introduction

Эпилепсия — это хроническое заболевание нервной системы, имеющее в основе стойкую предрасположенность к возникновению эпилептических приступов, поражающее людей в любом возрасте. В настоящее время в мире насчитывается более 50 миллионов людей с установленным диагнозом эпилепсии. Распространённость эпилепсии составляет от 4 до 10 случаев на 1 000 человек, что делает её одним из самых распространённых неврологических заболеваний [1].

Разработка новых, более мощных и безопасных противоэпилептических препаратов всегда была важной задачей. Согласно классическим подходам, скрининг потенциальных противоэпилептических веществ на противосудорожные свойства проводится на мышах и крысах с использованием модели первично-генерализованных судорог, включающей судороги, вызванные электрическими (максимальный электрошоковый тест, МЭШ) и химическими (коразоловый тест) стимулами [2].

Методика МЭШ моделирует первично-генерализованные судороги «большие» (Grand mal) судорожные припадки и вызывает у животных максимальную тоническую экстензию задних конечностей. Тест с коразолом моделирует «малые» (Petit mal) припадки и вызывает у животных клонические судороги. Эти тесты являются базисными тестами при оценке действия веществ с противосудорожной активностью [2, 3].

Темгиколурил (тетраметилтетраазабициклооктандион) (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-

(3.3.0) октандион-3,7) — разработанный и производимый в России атипичный дневной анксиолитик, лишённый побочных эффектов типичных бензодиазепиновых транквилизаторов. Темгиколурил представляет собой класс атипичных атарактиков, производных бициклических бис-мочевин. Препарат проявляет широкий спектр психотропных свойств, а именно транквилизирующий, тимолептический, антипсихотический, ноотропный, корригирующий, а также антиангинальный, вегетотропный, анальгезирующий и другие эффекты, которые обусловлены различными механизмами действия [4]. Темгиколурил не метаболизируется в печени, не связывается с белками плазмы и полностью выводится из организма в химически неизменённом виде в течение суток, преимущественно с мочой. Темгиколурил не вызывает нарушений, характерных для традиционных транквилизаторов (вялость, сонливость, мышечная релаксация, снижение активности, ухудшение внимания, памяти и др.); не кумулирует и не вызывает привыкания [5].

Ранее темгиколурил показал потенциальные противосудорожные свойства при экспериментальной фокальной корковой эпилепсии, вызванной аппликацией пенициллина на сенсомоторную кору бодрствующих крыс [6]. Изучение темгиколурила в комбинации с другими противосудорожными препаратами по данным теста МЭШ показало, что комбинация противосудорожных средств с темгиколурилом оказалась более эффективной, чем использование антиконвульсантов по отдельности [7].

Цель исследования / Objective

Оценка потенциальных противосудорожных эффектов темгиколурила в средних терапевтических дозах на моделях первично-генерализованной эпилепсии, вызванной коразолом и максимальным электрошоком на животных.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперимент проведён на 42 белых беспородных крысах обоего пола массой $217 \pm 9,1$ г, возраст — 2–3 мес. и 42 белых беспородных мышах массой $29 \pm 2,0$ г, возраст — 1 мес. Мы строго следовали протоколу, используемому в нашей лаборатории для оценки потенциальных противосудорожных свойств новых химических соединений, описанному ранее [8]. Экспериментальных животных содержали в условиях вивария (с естественным режимом освещения; при температуре 22–24 °C; относительной влажности воздуха 40–50 %) с использованием стандартной диеты (ГОСТ Р 50258-92). Исследования проводили в соответствии с правилами Качественной лабораторной практики (GLP) при проведении доклинических исследований в РФ [9], а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986) [10]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского федерального университета.

Мы воспроизвели коразоловую (пентилентетразоловая) модель на крысах и тест максимального электрического шока на мышах. Для каждой экспериментальной модели мы разделили животных (42 мыши и 42 крысы) на 7 групп по 6 животных в каждой. Группа 1 — контрольная; в группах 2, 3 и 4 животные получали однократно только темгиколурил в средне-терапевтических дозах (10, 50 и 100 мг/кг); в группах 5, 6 и 7 животные получали референс-препараты в средне-терапевтических дозах (вальпроевая кислота (400 мг/кг), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (2 мг/кг), леветирацетам (54 мг/кг)). Животным контрольной группы вводили эквивалентные объёмы изотонического раствора хлорида натрия. Препараты вводили внутривенно за 30 мин начала эксперимента.

При коразоловой (пентилентетразоловой) модели противосудорожную активность темгиколурила определяли по предотвращению судорог при подкожном введении коразола в дозе 80 мг/кг [2]. Интенсивность противосудорожной активности оценивали по следующим показателям: латентный период — время до возникновения судорог после введения коразола (мин); число судорог на животное; длительность судорог (мин); летальность животных в группе (число животных). Противосудорожным действием считали уменьшение числа судорог, длительности судорог и летальности.

Противосудорожную активность темгиколурила определяли по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка максимального электрошока (электрическая стимуляция путём наложения на глазные яблоки мышей корнеальных электродов). Параметры МЭШ — переменный или прерывистый ток постоянной частоты 60 Гц 50 мА, продолжительность — 0,2 сек. Каждое животное получало электрический стимул, вызывающий у мышей тоническое разгибание (экстензию) задних конечностей у мышей.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением средней арифметической M и её стандартного отклонения. Результаты представлены как $M \pm \delta$. Для оценки достоверности различий в выборках, имеющих нормальное распределение (что подтверждается тестом Шапиро–Уилка на нормальность) использовали параметрический t -критерий Стьюдента. Различие считали статистически значимым при уровне вероятности 95 % и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Пентилентетразоловая (коразоловая) модель: было выявлено, что в группах животных, которым вводили референс-препараты (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2 мг/кг, вальпроевая кислота 400 мг/кг), судороги вообще не развивались. В группах животных, которым вводили темгиколурил (в дозах 10, 50 и 100 мг/кг), латентный период уменьшился по сравнению с контролем ($5,6 \pm 0,4$; $4,3 \pm 0,3$; $3,3 \pm 0,3$ и $10,1 \pm 3,3$ соответственно) ($p < 0,05$) (табл. 1)

Внутрибрюшинное введение темгиколурила в дозе 10, 50 и 100 мг/кг не влияло на число судорог, но темгиколурил достоверно уменьшал продолжительность судорожного приступа по отношению к контролю ($17 \pm 2,84$): в дозе 10 мг/кг в 5,6 раз ($3,2 \pm 0,1$); в дозе 50 мг/кг — в 6,2 раза ($2,7 \pm 0,4$), а в дозе 100 мг/кг в 8,9 раз ($1,9 \pm 0,2$) ($p \leq 0,05$). Темгиколурил в дозах 10 и 50 мг/кг полностью предотвращал гибель крыс в пентилентетразоловой (коразоловой) модели судорог. Летальность животных наблюдали только в группе, животные которой получали темгиколурил в дозе 100 мг/кг, что составило 33,3 % ($n = 2$) и не отличалось от контрольной группы — 33,3 % ($n = 2$) (табл. 1). Летальность в группе контроля подтвердила данные литературы [6] и наши предыдущие выводы [8].

Тест максимального электрошока (МЭШ): темгиколурил в дозах 10, 50 и 100 мг/кг проявлял противосудорожное действие, аналогичное действию референс-препаратов (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, вальпроевая кислота и леветирацетам): темгиколурил полностью купировал судороги, вызванные МЭШ. Соответственно, такие параметры, как латентный период, число судорог, длительность судорог и летальность были равны нулю, в отличие от группы контроля

Таблица 1

Характеристика противосудорожного эффекта темгиколурила на пентилентетразоловой модели крыс в сравнении с референс-препаратами

Table 1

Characteristics of anticonvulsant effects of temgicoluril on the pentylenetetrazole model in rats as compared to those of reference anticonvulsants

Группы животных (n = 6)	Доза (мг/кг)	Латентный период (мин)	Число судорог на животное	Продолжительность судорог (мин)	Летальность (число животных)
Контроль		10,1±3,3	2±0,1	17±2,84	2
Темгиколурил	10	5,6±0,4*	2±0,1	3,2±0,1*	0
	50	4,3±0,3*	2±0,1	2,7±0,4*	0
	100	3,3±0,3*	3±0,3	1,9±0,2*	2
Бромдигидрохлор-фенилбензодиазепин	2	0	0	0	0
Вальпроевая кислота	400	0	0	0	0
Левитирацетам	54	14,7±7	1±0,02	0,18±0,017	0

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий в сравнении с контрольной группой.
Note: * — $p < 0.05$, the significance of differences compared with the control group.

Таблица 2

Характеристика противосудорожного эффекта темгиколурила в тесте максимального электрошока на мышах в сравнении с референс-препаратами

Table 2

Characteristics of anticonvulsant effects of temgicoluril on the maximum electroshock model in mice as compared to those of reference anticonvulsants

Группы животных (n = 6)	Доза (мг/кг)	Латентный период (мин)	Число судорог на животное	Продолжительность судорог (мин)	Летальность (число животных)
Контроль		10,1±3,3	15,7±1,5	1±0,1	0
Темгиколурил	10	0	0	0	0
	50	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
Бромдигидрохлор-фенилбензодиазепин	2	0	0	0	0
Вальпроевая кислота	400	0	0	0	0
Левитирацетам	54	0	0	0	0

(латентный период составил 10,1±3,3; число судорог на животное — 15,7±1,5; длительность судорог — 1±0,1). Летальных исходов во всех группах не было (табл. 2).

Закключение / Conclusion

Полученные результаты свидетельствует о потенциальной противосудорожной активности тем-

гиколурила (в дозах 10, 50 и 100 мг/кг) на моделях первично-генерализованной эпилепсии, вызванной электрическим (тест максимального электрошока) и химическим (тест антагонизма с коразолом) воздействиями. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего углублённого изучения противосудорожных свойств темгиколурила.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding the presented article.

Участие авторов

Александрова Э. Г. — анализ и интерпретация результатов, написание рукописи; *Абакумова Т. Р.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование рукописи; *Мишин А. Р.* — участие в проведении экспериментов и курирование данных; *Зиганшина Л. Е.* — концептуализация, методология, общее руководство, ресурсы и редактирование рукописи. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Authors' participation

Aleksandrova EG — analysis and interpretation of results, manuscript writing; *Abakumova TR* — model development, analysis and interpretation of results, manuscript editing; *Mishin AR* — participation in conducting experiments and data curation; *Ziganshina LE* — conceptualization, methodology, general supervision, resources, and manuscript editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Александрова Эльвира Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: elvira_alex_75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8206-9866>

РИНЦ SPIN-код: 7364-8836

Elvira G. Aleksandrova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology of the Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: elvira_alex_75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8206-9866>

RSCI SPIN code: 7364-8836

Абакумова Татьяна Рудольфовна — к. м. н., доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-5859>

РИНЦ SPIN-код: 1331-7001

Tatyana R. Abakumova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology of the Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-5859>

RSCI SPIN code: 1331-7001

Мишин Артур Рамилевич — магистрант кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

Artur R. Mishin — master's student of the Department of fundamental and clinical Pharmacology of the Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Зиганшина Лилия Евгеньевна — д. м. н., профессор, ведущий координатор Центра трансляции доказательных медицинских знаний института методологии профессионального развития ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация; профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Российская Федерация; Директор Кокрейн Россия, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1999-0705>

РИНЦ SPIN-код: 6061-7223

Liliya E. Ziganshina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lead Coordinator of the Center for the Translation of Evidence-Based Medical Knowledge FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of general and clinical Pharmacology Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; Director Cochrane Russia, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1999-0705>

RSCI SPIN code: 6061-7223

Список литературы / References

1. Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P. Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Front Epidemiol*. 2023 Aug 30;3:1273163. doi: 10.3389/fepe.2023.1273163.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А.С. М.: Издательство Гриф и К; 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ed by Mironov AS. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)].
3. White HS, Patel S, Meldrum BS. Anticonvulsant profile of MDL 27,266: an orally active, broad-spectrum anticonvulsant agent. *Epilepsy Res*. 1992 Sep;12(3):217-26. doi: 10.1016/0920-1211(92)90076-6.
4. Зимакова И.Е., Карпов А.М., Тагирова Т.С. и др. Анализ разнообразия эффектов транквилизатора Мебикара в экспериментальной и клинической медицине. *Казанский медицинский журнал*. 1995;76(2):85-87. [Zimakova IE, Karpov AM, Tagirova TS, et al. Analysis of the variety of effects of the tranquilizer mebicar in experimental and clinical medicine. *Kazan medical journal*. 1995;76(2):85-87. (In Russ.)]. doi: 10.17816/kazmj97048.
5. Зимакова И.Е., Заиконникова И.В., Лебедев О.В. и др. Мебикар — дневной транквилизатор широкого применения. *В помощь практическому врачу*. 1990;(2):45-48. [Zimakova IE, Zaikonnikova IV, Lebedev OV, et al. Mebicar — dnevnoi trankvilizator shirokogo primeneniya. *Vpomoshch' prakticheskomu vrachu*. 1990;(2):45-48. (In Russ.)].
6. Rekhtman MB, Torshin VI, Darinskii NV. Vliianie mebikara na fokal'nuiu épilepticheskuiu aktivnost' [Effect of mebicar on focal epileptic activity]. *Biull Eksp Biol Med*. 1981 Feb;91(2):178-81. Russian. PMID: 7225554.
7. Zalesov VS, Kolla VE, Khvolis EA. Protivosudorozhnaia aktivnost' nekotorykh antikonvulsantov i trankvilizatorov pri ikh sovmestnom primenenii [Anticonvulsive activity of anticonvulsants and tranquilizers when used together]. *Farmakol Toksikol*. 1985 Jul-Aug;48(4):25-8. Russian.
8. Abakumova TR, Karpenko AI, Khaziakhmetova VN, Ziganshina LE. Anticonvulsant Activity of Dimephosphonum. *NanoBioScience*. 2019;9(2):235-237. doi: 10.1007/s12668-019-0609-9.
9. Приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 199n dated April 1, 2016 "On approval of the rules of laboratory practice". (In Russ.)]. Доступно по <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71366108/>. Ссылка активна на 28.02.2025.
10. Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.)». [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes ETS N123 (Strasbourg, March 18, 1986). (In Russ.)]. Доступно по <https://rm.coe.int/168007a6a8>. Ссылка активна на 28.02.2025.



Антиметастатическая активность ингибитора матричной металлопротеиназы 2-го типа, производного фенилсульфонил-L-пролина АЛ-828, на модели карциномы лёгкого Льюис у самцов мышей линии C57BL/6

Григоркевич О. С., Коваленко Л. П., Мокров Г. В., Колик Л. Г., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Матричные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу цинк-зависимых ферментов, которые играют важную роль в регуляции физиологических и патологических процессов человека, особенно при злокачественных опухолях. Гиперэкспрессия ММП 2-го типа (ММП-2, желатиназа А) опухолевыми клетками приводит к метастазированию. Разработка селективных ингибиторов ММП в качестве средств для лечения онкологических заболеваний считается одним из перспективных направлений современной фармакологии. Ранее с использованием фармакофорного подхода сконструировано и синтезировано соединение 1-([4-(4-хлорбензоил)амино]фенил)сульфонил-L-пролин, получившее лабораторный шифр АЛ-828, обладающее ингибиторной активностью по отношению к ММП-2.

Цель работы. Изучение противоопухолевой и антиметастатической активности соединения АЛ-828 в сравнении с противоопухолевым препаратом первой линии гемцитабином.

Методы. Исследование проводили на экспериментальной модели эпидермоидной карциномы лёгкого Льюис (LLC) на мышах линии C57BL/6. АЛ-828 вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг с 1-го по 14-й день развития опухоли. В качестве препарата сравнения использовали противоопухолевый препарат гемцитабин, который вводили в дозе 50 мг/кг, в/б, на 2-й день и 9-й день развития опухоли. Противоопухолевый эффект регистрировали на 7-, 9-, 15-й, а также на 21-й день развития опухоли, индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) определяли на 21-й день развития опухоли. В эксперименте измеряли среднюю продолжительность жизни (СПЖ) и выживаемость. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана–Мейера.

Результаты. АЛ-828 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг при курсовом введении не вызывал торможения роста опухоли (ТРО) в отличие от гемцитабина в дозе 50 мг/кг, который статистически значимо сокращал рост опухоли на всех этапах регистрации на уровне 60 %. У животных-опухоленосителей, которым вводили АЛ-828 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг, ИИМ составил 48,3 и 39,2 % соответственно. У гемцитабина индекс ингибирования метастазирования был равен 75,8 %. Если в группе активного контроля до 50 % животных демонстрировали лёгкую и тяжёлую степень метастазирования в лёгких, то на фоне гемцитабина и АЛ-828 не менее 90 % животных характеризовались лёгкой степенью поражения лёгких.

Заключение. Таким образом, АЛ-828 при курсовом системном введении проявлял антиметастатическую активность на модели эпидермоидной карциномы лёгкого Льюис.

Ключевые слова: индекс ингибирования метастазирования; торможение роста опухоли; ингибитор ММП-2; АЛ-828; гемцитабин

Для цитирования:

Григоркевич О. С., Коваленко Л. П., Мокров Г. В., Колик Л. Г., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л. Антиметастатическая активность ингибитора матричной металлопротеиназы 2-го типа, производного фенилсульфонил-L-пролина АЛ-828, на модели карциномы лёгкого Льюис у самцов мышей линии C57BL/6. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2):9–17. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-9-17>. EDN: XGWNFS

Поступила: 20.05.2025. **В доработанном виде:** 20.06.2025. **Принята к печати:** 28.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Antimetastatic activity of the phenylsulfonyl-L-proline derivative AL-828, a matrix metalloproteinase-2 inhibitor, in a male C57BL/6 mouse model of Lewis lung carcinoma

Oksana S. Grigorkevich, Larisa P. Kovalenko, Grigory V. Mokrov, Larisa G. Kolik, Tatiana A. Gudasheva, Vladimir L. Dorofeev
Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of zinc dependent enzymes that play a key role in regulating both physiological and pathological processes in humans, particularly in oncological diseases. MMP-2 (gelatinase A) overexpression promotes metastatic progression in tumor cells. The development of selective MMP inhibitors as anticancer agents represents a promising approach in modern pharmacology. Previously, the compound 1-([4-(4-chlorobenzoyl)amino]phenyl)sulfonyl-L-proline, which received the laboratory code AL-828, was designed and synthesized using the pharmacophoric approach, possessing inhibitory activity against MMP-2.

Objective. Antitumor and antimetastatic activity of AL-828 compared with gemcitabine as the first-line antitumor drug.

Methods. This study was conducted on an experimental model of Lewis lung carcinoma (LLC) in C57BL/6 mice. AL-828 was administered intraperitoneally (i.p.) at doses of 10 and 30 mg/kg from day 1 to day 14 of tumor development. The antitumor drug gemcitabine was administered intraperitoneally as a reference

drug at a dose of 50 mg/kg on days 2 and 9 of tumor development. The antitumor effect was assessed on days 7, 9, 15, and 21 of tumor development, and the metastasis inhibition index (MII) was measured on day 21 of tumor development. In this study, the average lifespan and survival rates were measured. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method.

Results. AL-828 at doses of 10 and 30 mg/kg did not cause inhibition of tumor growth (ITG), whereas gemcitabine at a dose of 50 mg/kg significantly reduced tumor growth at all stages of registration at the level of 60 %. AL-828 at a doses of 10 and 30 mg/kg, AL-828 showed antimetastatic effects, with MII values of 48.3 % and 39.2 %, respectively. Gemcitabine showed an MII of 75.8 %. Lungs from 50 % of the control group exhibited both light and high colonization potential with metastases. In contrast, the administration of either gemcitabine or AL-828 resulted in only light colonization potential in 90 % of treated animals.

Conclusion. Systemic course administration of AL-828 demonstrated antimetastatic activity in a model of LLC.

Keywords: metastasis inhibition index; tumor growth inhibition; MMP-2 inhibitor; AL-828; gemcitabine

For citations:

Grigorkevich OS, Kovalenko LP, Mokrov GV, Kolik LG, Gudasheva TA, Dorofeev VL. Antimetastatic activity of the phenylsulfonyl-L-proline derivative AL-828, a matrix metalloproteinase-2 inhibitor, in a male C57BL/6 mouse model of Lewis lung carcinoma. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):9–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-9-17>. EDN: XGWNFS

Received: 20.05.2025. **Revision received:** 20.06.2025. **Accepted:** 28.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу цинк-зависимых ферментов, которые играют важную роль в регуляции физиологических и патологических процессов в организме человека за счёт своей способности разрушать основные белковые компоненты внеклеточного матрикса, который составляет основу соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ [1].

Хорошо известно, что матриксная металлопротеиназа 2-го типа (ММП-2, желатиназа А) способна принимает участие в процессе онкогенеза [2]. Так, например, у больных раком гортани была выявлена гиперэкспрессия ММП-2 опухолевыми клетками. Интенсивность экспрессии ММП-2 при этом была связана с метастазированием лимфатических узлов [3]. Продукция ММП-2 опухолевыми клетками обеспечивает их инвазивный потенциал, поэтому разработка селективных ингибиторов ММП в качестве средств для лечения онкологических заболеваний считается одним из перспективных направлений современной фармакологии.

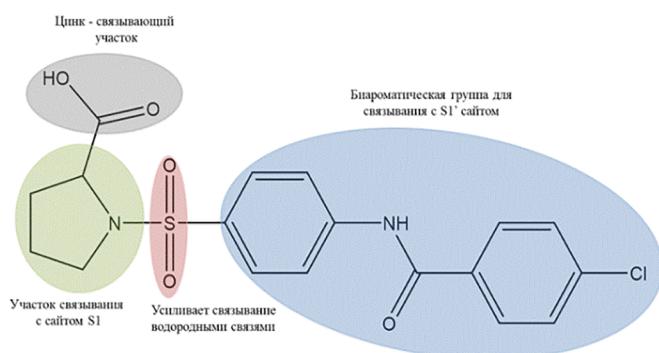


Рис. 1. Ингибитор ММП-2, 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин, соединение АЛ-828. S1-S1' — подсайты ММП-2 [5]

Fig. 1. MMP-2 inhibitor, 1-({4-[(4-chlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-L-proline, compound AL-828. S1-S1' — MMP-2 subsites [5]

Ранее в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в отделе химии с использованием фармакофорного подхода было сконструировано и синтезировано соединение 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин, получившее шифр АЛ-828 (рис. 1), которое показало ингибиторную активность по отношению к ММП-2 ($K_i = 4,5 \times 10^{-5}$ М) [4] и обладало выраженной кардиопротективной активностью в модельных экспериментах, воспроизводящих острый инфаркт миокарда у крыс [6].

Цель данной работы — изучение противоопухолевой и антиметастатической активности соединения АЛ-828 в сравнении с противоопухолевым препаратом первой линии гемцитабином.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Эксперименты выполнены на 80 мышах-самцах линии C57BL/6 массой 25–30 г на момент начала эксперимента (Филиал «Столбовая» ФГБУ науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»). Животных содержали в стандартных условиях вивария (температура воздуха 20–22 °С, относительная влажность 30–70 %, 12-часовой цикл свет/темнота) в пластиковых клетках (полипропилен, 420x280x160 мм, ЕС) с подстилкой из опилок по 12 животных в клетке с предоставлением гранулированно-экструдированного корма (ГОСТ34566-2019) для содержания мышей, крыс и хомяков (Россия) и фильтрованной водопроводной воды *ad libitum*. Эксперименты с животными проводили в соответствии с «Руководством по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (Приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года № 33). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Протокол № 5 от 19.04.2022 г.).

Вещество. Соединение АЛ-828 1-((4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил)сульфонил-L-пролин синтезировано в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» как описано ранее [5]. Хроматографическая чистота по данным ОФ ВЭЖХ при λ 220 нм равна 90 % τ = 19,20 мин (1 мг/мл на колонке Диасфер-С16, 5 мкм («BioChemMack», Россия); подвижная фаза А (0,5 мл раствор ТФУ в 50 мл ацетонитрила и 950 мл воды), подвижная фаза Б (0,5 мл раствор ТФУ в ацетонитриле). Градиент: от 0 до 100 % Б (0–30 мин), 100 % Б (30–35 мин), от 100 до 0 % Б (35–36 мин), 0 % Б (36–40 мин); 0,9 мл/мин); $[\alpha]_{22D} = -84^\circ$ при $c = 0,1$ % (m/v) в МеОН. Т.пл. = 215–217 °С.

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.56, 1.85 (уш. м, 4 Н, ProC β H $_2$, , ProC γ H $_2$); 3.16, 3.36 (два м, 2 Н, ProC δ H $_2$); 4.10 (дд, 1 Н, ProC α H, 3J = 7.8 Гц; 3J = 4.4 Гц); 7.64 (д, 2 Н, C3'H, C5'H, 3J = 8.8 Гц); 7.83 (д, 2 Н, C3'H, C5'H, 3J = 8.8 Гц); 8.00 (д, 2 Н, C2'H, C6'H, 3J = 8.8 Гц); 8.02 (д, 2 Н, C2'H, C6'H, 3J = 8.8 Гц); 10.69 (с, 1 Н, NH). Н-ESI [M+H] $^+$ – 409,17; 411,03 m/z.

В качестве препарата сравнения использовали гемцитабин в форме лиофилизата («Биокад», Россия).

Противоопухолевая активность на модели эпидермоидной карциномы лёгкого Льюис (англ. Lewis Lung Carcinoma; LLC). Исследование противоопухолевой и антиметастатической активности АЛ-828 проведено на экспериментальной модели эпидермоидной карциномы лёгкого Льюис, полученной из банка клеточных культур НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей научного медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина. Взвесь опухолевых клеток LLC (50 мг в 0,5 мл раствора Хэнкса на мышь) перевивали 80 самцам мышей линии C57BL/6 подкожно в область подмышечной впадины. Максимальная прививочная доза составляла не менее 5×10^6 клеток/мышь. День подкожной прививки клеток опухолевого штамма считался нулевым днём развития опухоли. В настоящей работе в качестве позитивного контроля был выбран гемцитабин (2' дезокси 2',2' дифторцитидин гидрохлорид), который вошёл в первую линию противоопухолевой терапии и успешно применяется в клинической практике при лечении многих видов злокачественных новообразований, в частности немелкоклеточного рака лёгких [7]. Лиофилизат гемцитабина растворяли в изотоническом растворе натрия хлорида (ООО «Мосфарм», Россия) и вводили внутривенно (в/б) в дозе 50 мг/кг на 2-й день и 9-й день развития опухоли. Суммарная доза в 100 мг/кг гемцитабина является субтерапевтической, её выбрали с целью лимитирования токсического действия. Животным опытных 3-й и 4-й групп вводили АЛ-828 с 1-го по 14-й день развития опухоли в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг, выбранных на основе пилотных исследований фармакологической активности ингибиторов ММП-2, который разводили в 1 % водном

крахмале (по ОФС.1.3.0001 ГФ РФ 15 издания «Реактивы. Индикаторы»). В экспериментальных группах было по 10 животных:

1) группа активного контроля с LLC: животные, не получавшие лекарственную терапию; животным с LLC 14 дней в/б вводили 1 % водный крахмал;

2) группа животных, которым вводили в/б гемцитабин двукратно на 2-й и 9-й дни развития опухоли (суммарная доза 100 мг/кг);

3) группа животных с LLC, которым вводили в/б в течение 14 дней АЛ-828 в дозе 10 мг/кг (суммарная доза 140 мг/кг);

4) группа животных с LLC, которым вводили в/б в течение 14 дней АЛ-828 в дозе 30 мг/кг (суммарная доза 420 мг/кг).

Были изучены следующие параметры: ингибирование роста опухоли по объёму, средняя продолжительность жизни (СПЖ), индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) по сравнению с активным контролем. Противоопухолевый эффект регистрировали на 7-, 9-, 15-й, а также на 21-й день развития опухоли (7-й день после окончания 2 недельного введения АЛ-828). Расчёт объёма опухоли проводили после измерения трёх её размеров по формуле: $V = A \times B \times C$ на 7-, 9-, 15-й, а также на 21-й день развития LLC. Измерение объёма опухоли проводили инженерным микрометром.

Торможение роста опухоли (ТРО, %) вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО \%} = [(V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}}] \times 100 \%,$$

где $V_{\text{контроля}}$ — средний объём опухолей в группе активного контроля, (мм 3);

$V_{\text{опыта}}$ — средний объём опухолей в опытной группе, (мм 3).

Согласно методическим рекомендациям, критерии противоопухолевой активности препарата должны учитываться через 7 дней после окончания его введения и ТРО должно быть не менее 70 % [8].

Метастазы в 5 лопастях правого и одной доли левого лёгкого мышей выявляли под лупой с 8-кратным увеличением (Magnifer Lamp 8608 E-D XВ с кольцевой люминесцентной подсветкой). При оценке интенсивности метастазирования использовали следующие показатели: частоту метастазирования LLC вычисляли в процентах (по отношению числа животных с метастазами к общему числу животных в группе); подсчитывали среднее количество метастазов у одного животного в группе; величину различия метастазирования опухоли между активным контролем и опытными группами оценивали по индексу ингибирования метастазирования. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) определялся по формуле:

$$\text{ИИМ} = (A_k \times B_k) - (A \times B) / (A_k \times B_k) \times 100 \%,$$

где A_k и A — частота метастазирования в лёгких у мышей контрольной группы и опытной;

Вк и В — среднее число метастазов в лёгких в контрольной и опытной группах.

Степень метастатического поражения лёгких в зависимости от количества и размера метастазов, согласно методическим рекомендациям [9], оценивали по следующим критериям: к лёгкой степени метастатического поражения относится (ЛСП): 0) отсутствие у ряда животных-опухоленосителей метастазов в лёгких; 1) количество метастазов меньше 10 с диаметров не больше 1 мм; 2) количество метастазов от 10 до 30 с диаметром 1 мм.

К высокой степени метастатического поражения относится (ВСП): 3) количество больше 30 метастазов различных размеров, однако отсутствуют сливные; 4) тяжёлое поражение лёгочной ткани, менее 100 штук, однако отсутствуют сливные метастазы; 5) массивное поражение лёгких, более 100 метастазов, наличие сплошных опухолевых узлов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 12. Проверка на нормальность распределения была определена с применением критерия Шапиро—Уилка. Все регистрируемые характеристики животных представлены в таблицах в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для проверки гипотезы об однородности групп исследования с нормальным распределением в исследуемой популяции проводили тестирование отсутствия различий между группами при помощи t-критерия Стьюдента. В случае распределения, отличающегося от нормального, для сравнения показателей использовались непараметрический критерий Манна—Уитни. Оценку гомогенности дисперсий проводили по тесту Левена. Значимость влияния факторов при гомогенной дисперсии определялась с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующей обработкой методом множественных сравнений по Тьюки. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана—Мейера, для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости использовался F-критерий Кокса. Результаты считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Согласно данным, представленным в табл. 1, противоопухолевый препарат гемцитабин приводил к значимому торможению роста опухоли на всех сроках регистрации. Например, на 7-, 9-, 15-й и 21-й день после начала введения препарата ТРО составило 60 %. Соединение АЛ-828 при курсовом введении не приводило к статистически значимому торможению роста опухоли (ТРО) ни на одном сроке наблюдения. Увеличение дозы АЛ-828 до 30 мг/кг не приводило к усилению ТРО.

В табл. 2 представлены данные оценки антиметастатической активности АЛ-828. У препарата сравне-

ния гемцитабина ИИМ составил 75,8 %. У животных-опухоленосителей, которым вводили АЛ-828 в дозе 10 мг/кг, ИИМ составил 48,3 %, а в дозе 30 мг/кг — 39,2 %. Таким образом, соединение АЛ-828 в использованном диапазоне доз проявило статистически значимую антиметастатическую активность, уступающую однако по выраженности эффекта гемцитабину.

В табл. 3 представлены данные, характеризующие степень поражения лёгких в зависимости от количества и размера метастазов. В активном контроле животных с LLC наблюдали до 50 % животных с лёгкой и тяжёлой степенью метастазирования в лёгких. На фоне использования гемцитабина или соединения АЛ-828 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг не менее 90 % животных характеризовались лёгкой степенью поражения лёгких.

Согласно данным, представленным в табл. 4 и на рис. 2, в эксперименте не выявлено значимых изменений увеличения средней продолжительности жизни (УПЖ). УПЖ у животных, получавших гемцитабин в суммарной дозе 100 мг/кг составило 47 %. При курсовом введении соединения АЛ-828 в дозе 10 мг/кг УПЖ составило 0 %, при введении АЛ-828 в дозе 30 мг/кг — 28,2 %.

Медиана выживаемости по методу Каплан—Мейера (рис. 2) у животных активного контроля составила 14 дней, при введении гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг — 14 дней. При курсовом введении АЛ-828 в дозе 10 мг/кг медиана выживаемости составила 14 дней, а при введении АЛ-828 в дозе 30 мг/кг — 9 дней.

Таким образом, курсовое введение АЛ-828 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг и гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг не вызывает значимого увеличения средней продолжительности жизни и медианы выживаемости животных-опухоленосителей опытных групп по сравнению с активным контролем.

Согласно экспериментальным исследованиям, ММП участвуют в возникновении и развитии солидных опухолей, в основном за счёт деградации внеклеточного матрикса, регуляции полиморфизма генов, стимулирования эпителиально-мезенхимальной трансформации и индукции экспрессии молекул адгезии. При солидных опухолях ММП способствуют инвазии и метастазированию опухолевых клеток, однако функция ММП заключается не только в разрушении внеклеточного барьера, но и в стимулировании миграции опухолевых клеток, воздействуя на многочисленные сигнальные пути, такие как пролиферация клеток, инвазия сосудов и апоптоз [1].

Экспериментальные исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что ММП-1, -2, -7, -8, -9, -12 и -26 участвуют в патогенезе рака лёгких [10]. Ингибиторы матриксных металлопротеиназ активно изучаются в качестве возможных средств для лечения солидных опухолей. Поскольку ММП являются цинк-зависимыми протеазами, конструкция ингибиторов ММП в основном основана на их связывании с ионом цинка в активном центре ферментов [1, 2]. Однако первые ингибиторы ММП (например, батимастат и маримастат) не прошли

Таблица 1

Влияние АЛ-828 и гемцитабина на рост LLC у мышей-опухоленосителей C57BL/6

Table 1

Effect of AL-828 and gemcitabine on tumor growth in C57BL/6 mice with LLC

Группы	Изменение объёма опухоли LLC							
	7-е сутки развития		9-е сутки развития		15-е сутки развития		21-е сутки развития	
	VLLC мм ³	TPO [^] %	VLLC мм ³	TPO [^] %	VLLC мм ³	TPO [^] %	VLLC мм ³	TPO [^] %
Контроль, LLC	288,6±43,3	—	565,6±37,8	—	2208,7±478,9	—	3649,5±588,4	—
Гемцитабин, 50 мг/кг, в/б	110,6±14,6*	61,7	268,9±32,2*	52,5	867,3±212,7*	60,7	1457,6±240*	60,0
АЛ-828, 10 мг/кг, в/б	279,6±34,3	3,1	428,3±65,4	24,3	931,9±205,0	57,8	2535,3±433,1	30,5
АЛ-828, 30 мг/кг, в/б	239,7±45,2	16,9	352,8±58,3	37,6	1629,6±296,5	26,2	3423,1±547,5	6,2

Примечания: * — $p < 0,05$ по критерию Тьюки; ^ — TPO — торможение роста опухоли; Расчёт объёма опухоли проводили после измерения 3 её размеров по формуле: $V = A \times B \times C$; TPO вычисляли по формуле $TPO \% = (V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}} \times 100 \%$; количество животных в каждой группе — 10.
Notes: * — $p < 0,05$ statistically significant difference in comparison to control group, Tukey's test; ^ — TPO — the inhibition of tumor growth; The tumor volume was calculated after measuring its 3 sizes using the formula: $V = A \times B \times C$; TPO was calculated using the formula $TPO \% = (V_{\text{control}} - V_{\text{experiment}}) / V_{\text{control}} \times 100 \%$; the number of animals in each group is 10.

Таблица 2

Влияние АЛ-828 и гемцитабина на развитие процессов метастазирования у мышей C57BL/6 с LLC

Table 2

Effect of AL-828 and gemcitabine on metastasis in experiment in C57BL/6 mice with LLC

Группы	Параметры метастазирования на 21 сутки развития LLC		
	Количество животных с метастазами	Количество метастазов на 1 мышь (M±m)	ИИМ, % [^]
Контроль	100	32,5±2,9	—
Гемцитабин 50 мг/кг, в/б	90	9,0±1,5*	75,8
АЛ-828, 10 мг/кг, в/б	100	16,8±1,3*	48,3
АЛ-828, 30 мг/кг, в/б	100	19,8±1,0*	39,2

Примечания: * — $p < 0,05$ по критерию Тьюки; ^ — ИИМ — индекс ингибирования метастазирования, рассчитывали по формуле: $ИИМ = (A_k \times B_k) - (A \times B) / (A_k \times B_k) \times 100 \%$, где A_k и A — частота метастазирования в лёгких у мышей контрольной группы и опытной; B_k и B — среднее число метастазов в лёгких в контрольной и опытной группах; количество животных в каждой группе — 10.
Notes: * — $p < 0,05$ statistically significant difference in comparison to control group, Tukey's test; ^ — ИИМ — metastasis inhibition index, calculated using the formula: $ИИМ = (A_k \times B_k) - (A \times B) / (A_k \times B_k) \times 100\%$, where A_k and A — the frequency of metastasis in the lungs in mice of the control and experimental groups; B_k and B — average number of metastases in the lungs in the control and experimental groups; the number of animals in each group is 10.

Таблица 3

Влияние АЛ-828 и гемцитабина на тяжесть метастатического поражения мышей C57BL/6 с LLC

Table 3

Effect of AL-828 and gemcitabine on metastatic burden severity in C57BL/6 mice with LLC

Группы	Степень поражения лёгких метастазами (%)					
	Нет метастазов	ЛСП [^]		ВПС ^{^^}		
		1	2	3	4	5
Контроль	—	—	50	40	10	—
Гемцитабин 50 мг/кг, в/б	10	40	50	—	—	—
	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	—	—	—
АЛ-828 10 мг/кг, в/б	—	20	70	10	—	—
	—	$p < 0,05$		$p < 0,05$		
АЛ-828 30 мг/кг, в/б	—	—	100	—	—	—
	—	$p < 0,05$		$p < 0,05$		

Примечания: $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой по тесту Манна–Уитни; ^ — ЛСП — лёгкая степень метастатического поражения; ^^ — ВСП — высокая степень метастатического поражения; количество животных в каждой группе — 10.
Notes: $p < 0,01$ statistically significant difference in comparison to control group, Mann–Whitney test; ^ — ЛСП — low colonization potential; ^^ — ВСП — high colonization potential; the number of animals in each group is 10.

Таблица 4

Средняя продолжительность жизни после введения АЛ-828 и гемцитабина у мышей C57BL/6 с LLC

Table 4

Average lifespan of C57BL/6 mice with LLC after AL-828 and gemcitabine administration

Группы	СПЖ [^] , дни	УПЖ, %
Контроль LLC	11,7±3,7	—
LLC + гемцитабин 50 мг/кг, в/б	17,2±9,2	47
LLC + АЛ-828 10 мг/кг, в/б	11,6±5,7	0
LLC + АЛ-828 30 мг/кг, в/б	15,0±3,4	28,2

Примечания: [^] — СПЖ — средняя продолжительность жизни; УПЖ — увеличение средней продолжительности жизни, рассчитывали по формуле: $УПЖ = (СПЖ_{опыта} - СПЖ_{контроля}) / СПЖ_{контроля} \times 100 \%$; количество животных в каждой группе — 10.
Notes: [^] — СПЖ — average lifespan. УПЖ — increase in average lifespan, calculated using the formula: $УПЖ = (СПЖ_{experiment} - СПЖ_{control}) / СПЖ_{experiment} \times 100 \%$; the number of animals in each group is 10.

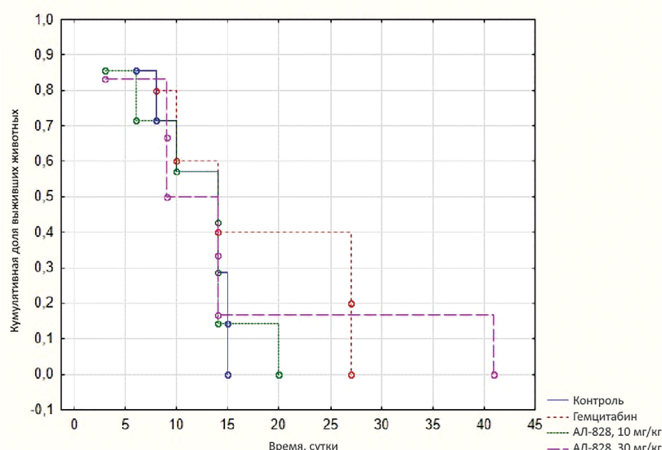


Рис. 2. Влияние АЛ-828 и гемцитабина на продолжительность жизни у мышей C57BL/6 с LLC (метод Каплан–Мейера)

Fig. 2. Effect of AL-828 and gemcitabine on survival rate of C57BL/6 mice with LLC (Kaplan–Meier method)

клинические испытания из-за низкой биодоступности при пероральном введении и серьёзных побочных эффектов [1, 2].

В данной работе было проведено исследование по выявлению противоопухолевой и антиметастатической активности ингибитора ММП-2, 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин, соединения АЛ-828, которое ранее проявило кардиопротективную активность в дозе 30 мг/кг [11]. По данным литературы, диапазон доз для изучения противоопухолевой и антиметастатической активностей ингибиторов ММП варьируется от 10 мг/кг до 120 мг/кг [12–14], поэтому для пилотных исследований АЛ-828 были отобраны дозы 10 мг/кг и 30 мг/кг для курсового введения.

В настоящее время в доклинических исследованиях наиболее оправданным и целесообразным признано

использование перевиваемых опухолей, поскольку они отличаются относительным постоянством строения и биологических свойств, а также позволяют проводить скрининговые исследования. Моделированию злокачественного процесса в опытах *in vivo* даёт возможность получить наиболее полную информацию о новом соединении с предполагаемой противоопухолевой активностью, регистрировать динамику роста первичной опухоли и процесс метастазирования [15]. Фармакологическую оценку эффективности нового ингибитора ММП-2 осуществляли на эпидермоидной карциноме лёгкого Льюис, характеризующейся интенсивным метастазированием [16, 17]. При подкожной прививке мышам максимального количества опухолевых клеток (5×10^6 клеток/мышь) эпидермоидной карциномы лёгкого Льюис (LLC, 3LL) на 7-й день после окончания введения АЛ-828 в дозах 10 и 30 мг/кг, а также гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг не достигнуто эффективного торможения роста опухоли, которое, согласно методическим рекомендациям, должно быть не менее 70 %, через 7 дней после окончания введения препаратов [9].

Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами исследований противоопухолевой активности ингибиторов ММП-2. Так, например, батимастат вызывал торможение роста опухоли на модели LLC всего лишь на 25 % [14].

При изучении антиметастатических свойств, согласно «Методическим указаниям по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей» [9] соединения, обладающие антиметастатической активностью, должны эффективно ингибировать процесс спонтанного метастазирования перевиваемых опухолей при подкожной или внутримышечной их прививке в присутствии первичного опухолевого узла на 35–75 %. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) на 7-й день после окончания введения соединения АЛ-828 в дозе 10 и 30 мг/кг составил 48 и 39 % соответственно. При двукратном введении гемцитабина в дозе 50 мг/кг определено выраженное подавление метастазирования: на 7-й день после окончания введения ИИМ составил 76 %. Анализ данных по антиметастатической активности ингибиторов ММП-2 свидетельствует об эффективном подавлении метастазирования при моделировании карциномы лёгких [14, 18, 19], что согласуется с полученными данными.

Заключение / Conclusion

Таким образом в опытах *in vivo* впервые установлены антиметастатические свойства ингибитора ММП-2, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения его фармакологической активности в более широком диапазоне доз с использованием других экспериментальных моделей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Григоркевич О. С. — синтез соединения АЛ-828, выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Коваленко Л. П.* — дизайн эксперимента, выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов; *Мокров Г. В.*, *Коллик Л. Г.* — обсуждение результатов, редактирование текста; *Гудашева Т. А.* — постановка задачи, координация работы исследователей, редактирование текста; *Дорофеев В. Л.* — обсуждение результатов, редактирование текста.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' participation

Grigorkevich OS — synthesis of the compound AL-828, execution of experimental work, analysis and interpretation of results, manuscript writing; *Kovalenko LP* — experimental design, execution of experimental work, analysis and interpretation of results; *Mokrov GV*, *Kolik LG* — discussion of results, manuscript editing; *Gudasheva TA* — task formulation, coordination of researchers' work, manuscript editing; *Dorofeev VL* — discussion of results, manuscript editing.

Compliance with ethical standards

This article does not describe any studies involving human subjects.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Григоркевич Оксана Сергеевна — н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: grigorkevich_os@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7702-0569>

РИНЦ SPIN-код: 9149-3541

Oksana S. Grigorkevich — Research Scientist of the Fine Organic Synthesis Laboratory of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: grigorkevich_os@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7702-0569>

RSCI SPIN code: 9149-3541

Коваленко Лариса Петровна — д. б. н., в. н. с. группы иммунофармакологии лаборатории лекарственной токсикологии отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>

РИНЦ SPIN-код: 5185-4250

Larisa P. Kovalenko — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Research Scientist of Group of Immunopharmacology Laboratory Drug Toxicology Department of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>

RSCI SPIN code: 5185-4250

Мокров Григорий Владимирович — к. х. н., руководитель лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
РИНЦ SPIN-код: 8755-7666

Grigory V. Mokrov — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Head of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
RSCI SPIN code: 8755-7666

Колик Лариса Геннадьевна — д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Larisa G. Kolik — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor RAS, Head of laboratory of medicinal toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
RSCI SPIN code: 4970-0006

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Список литературы / References

1. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739.
2. Dufour A, Overall CM. Missing the target: matrix metalloproteinase antitargets in inflammation and cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2013 Apr;34(4):233-42. doi: 10.1016/j.tips.2013.02.004.
3. Song Z, Wang J, Su Q, et al. The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021 Sep-Oct;87(5):521-528. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.10.009.
4. Григорьев О.С., Мокров Г.В., Золотов Н.Н., и др. Поиск селективных ингибиторов матричной металлопротеиназы 2-го типа в ряду производных бензоиламино(фенилсульфонил)-замещенных циклических аминокислот. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(11):22-27. [Grigorovich OS, Mokrov GV,

- Zolotov NN, et al. Searching for selective inhibitors of matrix metalloproteinase type 2 in a series of benzoylamino (phenylsulfonyl)-substituted cyclic amino acid derivatives. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020;23(11):22-27. (In Russ.). doi: 10.29296/25877313-2020-11-04.
5. Григорьев О.С., Мокров Г.В., Дябина А.С. и др. Дизайн, синтез и фармакологическая активность нового ингибитора матричной металлопротеиназы-9. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(1):8-14. [Grigorovich OS, Mokrov GV, Dyabina AS, et al. Design, synthesis and pharmacological activity of a new inhibitor of matrix metalloproteinase-9. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018;52(1):8-14. (In Russ.).]
6. Мирошкина И.А., Григорьев О.С., Цорин И.Б., и др. К механизму действия селективного ингибитора матричной металлопротеиназы 2 типа 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил)-L-пролина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(11S):107a. [Miroshkina IA, Grigorovich OS, Tsorin IB, et al. On the action mechanism of the selective matrix metalloproteinase type 2

inhibitor, 1-({4-[(4-chlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-L-proline. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2023;86(11S):107a. (In Russ.)). doi: 10.30906/ekf-2023-86s-107a.

7. Гуроров С.Л., Семенов Н.Н., Личиницер М.Р. Роль гемцитабина (гемзара) в терапии неоперабельного немелкоклеточного рака легкого. *Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН*. 1999;10(2):37-41. [Gutorov SL, Semenov NN, Lichinitser MR. Gemcytabine (gemsar) in therapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 1999;10(2):37-41. (In Russ.)].

8. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К; 2012. С. 642-656. [Treschalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK, et al. Methodical recommendations for the pre-clinical study of the antitumor activity of drugs. In the book: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. / ed by AN Mironov. Moscow: Grif i K; 2012. P. 642-656. (In Russ.)].

9. Зуева Е.П., Козлов А.М., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина; 2005. С. 637-651. [Zueva EP, Kozlov AM, Gerasimova GK. Metodicheskie ukazaniya po doklonicheskomu izucheniyu sredstv, obladayushih sposobnostyu ingibirovat process metastazirovaniya i povishat effektivnost citostaticheskoy terapii zlokachestvennih opuholey. Rukovodstvo po eksperimentalnomu doklonicheskomu izucheniyu novih pharmacologicheskikh veshchestv / ed by RU Khabriev. M.: Medicina; 2005. P. 637-651. (In Russ.)].

10. Li M, Yan T, Cai Y, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their association with clinical characteristics of solid tumors. *Gene*. 2023 Jan 20;850:146927. doi: 10.1016/j.gene.2022.146927.

11. Крыжановский С.А., Ионова Е.О., Столярук В.Н., и др. Изучение кардиопротективных эффектов ингибитора металлопротеиназ 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролина на модели острого инфаркта миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;168(11):582-587. [Kryzhanovsky SA, Ionova EO, Stolyaruk VN, et al. Cardioprotective Effects of Metalloproteinase Inhibitor 1-({4-[(4-Chlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-L-Proline in Modeled Acute Myocardial Infarction. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2019;168(11):582-587. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-020-04770-4.

12. Devy L, Huang L, Naa L, et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase-14 blocks tumor growth, invasion, and angiogenesis. *Cancer Res*. 2009 Feb 15;69(4):1517-26. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3255

13. Winer A, Janosky M, Harrison B, et al. Inhibition of Breast Cancer Metastasis by Presurgical Treatment with an Oral Matrix Metalloproteinase Inhibitor: A Preclinical Proof-of-Principle Study. *Mol Cancer Ther*. 2016 Oct;15(10):2370-2377. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0194.

14. Prontera C, Mariani B, Rossi C, et al. Inhibition of gelatinase A (MMP-2) by batimastat and captopril reduces tumor growth and lung metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma. *Int J Cancer*. 1999 May 31;81(5):761-6. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990531)81:5<761::aid-ijc16>3.0.co;2-1.

15. Додохова М.А., Акименко М.А., Воронова О.В., и др. Сравнительный анализ использования моделей меланомы B16 и эпидермальной карциномы легкого Льюис для проведения доклинических исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):66-76. [Dodokhova MA, Akimenko MA, Voronova OV, et al. Comparative analysis of the use of B16 melanoma and epidermoid Lewis lung carcinoma models for preclinical studies of compounds with a putative antitumor effect. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):66-76. (In Russ.)]. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-66-76.

16. Ophir R, Pecht M, Keisari Y, et al. Thymic humoral factor-gamma 2 (THF-gamma 2) immunotherapy reduces the metastatic load and restores immunocompetence in 3LL tumor-bearing mice receiving anticancer chemotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1996 May;18(2):209-36. doi: 10.3109/08923979609052733.

17. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Никитин С.В., и др. Коррекция уровня сывороточных проонкогенных цитокинов и метастазирования производными 5-оксипиримидина и доксорубином после удаления первичного опухолевого узла у мышей с метастазирующим раком лёгкого LLC. *Биомедицинская химия*. 2023;69(1):39-45. [Kovalenko LP, Korzhova KV, Nikitin SV, et al. Correction of serum prooncogenic cytokines and metastases by 5-hydroxypyrimidine derivatives and doxorubicin after removal of a primary tumor node in mice with the Lewis lung epidermoid carcinoma. *Biomed Khim*. 2023;69(1):39-45. (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20236901039.

18. Lee SJ, Sakurai H, Oshima K, et al. Anti-metastatic and anti-angiogenic activities of a new matrix metalloproteinase inhibitor, TN-6b. *Eur J Cancer*. 2003 Jul;39(11):1632-41. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00375-7.

19. Fujino H, Kondo K, Ishikura H, et al. Matrix metalloproteinase inhibitor MMI-166 inhibits lymphogenous metastasis in an orthotopically implanted model of lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2005 Sep;4(9):1409-16. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0031.



Изучение фармакологического действия лекарственного препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл у здоровых добровольцев

Захаров К. А.¹, Василюк В. Б.¹, Гончаров А. С.², Арнаутков В. С.³,
Глобенко А. А.⁴, Капашин А. В.⁴, Пасько М. А.⁴

¹ ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ООО «Серта клиник», Москва, Российская Федерация

³ РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

⁴ АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Установление фармакодинамической эквивалентности лекарственных препаратов Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл (АО «Валента Фарм», Россия) и Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмбХ, Германия) в рамках оценки антацидного действия у здоровых добровольцев.

Материал и методы. Проведено открытое сравнительное перекрёстное исследование по изучению фармакодинамики исследуемого препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл и референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг при однократном приёме в одинаковой дозе 1600 мг. Добровольцы были рандомизированы в 2 группы по 25 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов в периодах 1 и 2 исследования. Отмывочный период между приёмами составил 7 дней. В течение 1 часа после приёма препаратов проводилось измерение значения pH в теле желудка при помощи зонда. На основании полученных данных рассчитывались 90 % доверительные интервалы (ДИ) для отношения предельных средних значений параметра AUC_{ABL} , отражающего площадь изменения pH над исходным значением (above the baseline). Оценка безопасности проводилась на основании выявления нежелательных явлений (НЯ), физического осмотра, мониторинга основных параметров жизнедеятельности, лабораторных показателей и данных электрокардиограммы.

Результаты. Из 50 добровольцев, рандомизированных в исследование, 48 человек приняли препараты в обоих периодах исследования, 2 добровольца выбыли из исследования до приёма препарата во втором периоде. Расчёт 90 % ДИ параметра AUC_{ABL} проводился с использованием смешанной линейной модели (MIXED), а также обобщённой линейной модели (GLM). Предельное среднее значение основного фармакодинамического параметра AUC_{ABL} , рассчитанное при помощи GLM, при приёме исследуемого препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл составило 68,81, а для референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг — 68,42. Отношение средних значений параметра AUC_{ABL} исследуемого препарата к референтному составило 100,57 %, 90 % ДИ 82,44–122,69 %, что подтверждает гипотезу не меньшей эффективности. В ходе исследования у 2 участников исследования было зарегистрировано 3 случая развития НЯ: 2 случая ринореи у одного добровольца и 1 случай сонливости. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте возникновения НЯ не отмечалось.

Заключение. В ходе проведения исследования была установлена фармакодинамическая эквивалентность исследуемого препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл и референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг. Препараты показали сходный профиль безопасности, статистических различий в частоте и тяжести НЯ не обнаружено.

Ключевые слова: Антарейт; магалдрат; антациды; фармакодинамика; биоэквивалентность; кислотозависимые заболевания

Для цитирования:

Захаров К. А., Василюк В. Б., Гончаров А. С., Арнаутков В. С., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Изучение фармакологического действия лекарственного препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл у здоровых добровольцев. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2):18–26. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-18-26>. EDN: GDAIOZ

Поступила: 15.05.2025. **В доработанном виде:** 15.06.2025. **Принята к печати:** 23.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Evaluation of the pharmacological effect of Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml) in healthy volunteers

Konstantin A. Zakharov¹, Vasily B. Vasilyuk¹, Alexander S. Goncharov², Vladimir S. Arnautov³, Alexander A. Globenko⁴, Aleksey V. Kapashin⁴, Maksim A. Pasko⁴

¹ Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Serta Clinic LLC, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

⁴ Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to evaluate the pharmacodynamic equivalence of the drugs Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml; Valenta Pharm JSC, Russia) and Riopan® (chewable tablets, 800 mg; Takeda GmbH, Germany) based on their antacid activity.

Material and methods. An open-label, two-period two-sequence crossover study was conducted to evaluate the pharmacodynamics of the test drug Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml) and the reference drug Riopan® (chewable tablets, 800 mg), both administered as a single oral dose of 1600 mg.

A total 50 healthy volunteers were randomized into two groups ($n = 25$) according to treatment sequence with a 7-day washout period between administrations. Gastric pH was continuously monitored for 1 hour after dosing using an intragastric pH probe placed in the gastric corpus. The main pharmacodynamics parameter was the area under the pH-time curve above baseline (AUC_{ABL}). Equivalence was determined by calculating the 90 % confidence interval (CI) for the ratio of marginal means of AUC_{ABL} between the two formulations. Safety was assessed through monitoring of adverse events (AEs), physical examinations, vital signs measurement, laboratory tests and electrocardiogram (ECG) findings.

Results. A total of 48 out of 50 randomized subjects completed both periods of the study. Two volunteers discontinued before receiving the drug in period 2. The 90 % CI for the AUC_{ABL} was calculated using a mixed-effects model (MIXED) and a generalized linear model (GLM). The marginal mean AUC_{ABL} values were 68,81 for Antareit®, oral suspension, 800 mg/10 ml and 68,42 for Riopan®, chewable tablets, 800 mg based on GLM analysis. The AUC_{ABL} ratio (test drug / reference drug) was 100,57 % (90 % CI: 82,44–122,69 %), indicating non-inferiority. Three AEs occurred in two subjects: two cases of rhinorrhea in one volunteer and one case of somnolence following drug administration. There were no statistically significant differences in the frequency of AEs between treatments.

Conclusion. The study established pharmacodynamic equivalence between the test drug Antareit®, oral suspension, 800 mg/10 ml and the reference drug Riopan®, chewable tablets, 800 mg. The safety profiles of both treatments were found to be similar, with no significant differences observed in either the incidence or severity of AE.

Keywords: Antareit; magaldrate; antacids; pharmacodynamics; bioequivalence; acid-related diseases

For citations:

Zakharov KA, Vasilyuk VB, Goncharov AS, Arnautov VS, Globenko AA, Kapashin AV, Pasko MA. Evaluation of the pharmacological effect of Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml) in healthy volunteers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-18-26>. EDN: GDAIOZ

Received: 15.05.2025. **Revision received:** 15.06.2025. **Accepted:** 23.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются одной из самых распространённых патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данная группа заболеваний включает в себя состояния, характеризующиеся повышенной секрецией соляной кислоты, такие как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера—Эллисона, рефлюкс-гастрит, эрозивный гастрит, НПВП-гастропатии и др. [1–3]. В 2019 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 1 188 551 случаев язвенной болезни, среди которых 101 680 случаев заболевания было выявлено впервые. В США ежегодно регистрируются от 350 000 до 450 000 новых случаев язвенной болезни, а симптомы данного заболевания на протяжении жизни отмечают 7–10 % американцев [4]. По данным метаанализа, включающего данные 96 клинических исследований, проведённых в 37 странах, общая распространённость ГЭРБ в популяции составила 13,98 %. При этом были выявлены различия в распространённости данного заболевания среди европейских и азиатских стран. Так, установленная частота встречаемости ГЭРБ в странах Азии составила 12,92 %, тогда как в странах Европы данный показатель составил 14,12 %, а в странах Северной Америки — 19,55 %. Анализ данных многоцентрового эпидемиологического исследования МЭГРЕ, проведённого в 2006–2007 годах в шести городах Российской Федерации (Казани, Кемерово, Красноярске, Рязани, Санкт-Петербурге и Саранске), показал, что распространённость ГЭРБ составляет не менее 13,3 %. Не редки случаи сочетания нескольких нозологий, связанных с повышением кислотности. Ряд клинических наблюдений показал, что

частота развития ГЭРБ у пациентов с подтверждённой язвой двенадцатиперстной кишки может достигать 50 % [5–9].

Изжога является одним из основных проявлений КЗЗ. Как правило, для её купирования применяются антацидные и антисекреторные препараты различных терапевтических групп. АО «Валента Фарм» разработало лекарственный препарат Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл, действующим веществом которого является магалдрат. Разработанный препарат относится к группе антацидных средств, но в отличие от комбинированных препаратов, содержащих отдельные соли алюминия и магния, представлен единой молекулой. Фармакологические свойства магалдрата обусловлены не столько присутствием в составе атомов алюминия и магния, сколько его уникальной слоистой структурой, за счёт чего он обладает высокой адсорбирующей способностью. Магалдрат способен нейтрализовывать соляную кислоту, не вызывая феномена вторичной гиперсекреции. Помимо этого, препарат обладает обволакивающим и цитопротективным действием, а также способен связывать желчные кислоты и их производные. Важно отметить, что магалдрат оказывает своё действие исключительно в просвете ЖКТ, не подвергается кишечной абсорбции и не достигает системного кровотока [10–12]. В связи с данной особенностью, определить концентрацию действующего вещества в крови не представляется возможным. С целью установления фармакодинамической эквивалентности разработанного АО «Валента Фарм», Россия препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл и референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмБХ, Германия) было проведено сравнительное исследование их фармакологического действия, основанного на измерении внутрижелудочного pH.

Материалы и методы / Materials and methods

Настоящее исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH GCP (R2), Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79), а также в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Перед началом исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования № 226 от 20 апреля 2023 г., одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 331 от 11 апреля 2023 г.), а также одобрения локальных этических комитетов исследовательских центров (ЛЭК). Участие в исследовании являлось добровольным. До проведения каких-либо процедур исследования все добровольцы подписывали информированное согласие и имели право отказаться от участия в исследовании в любой момент.

В исследование включались здоровые добровольцы (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 45 лет европеоидной расы, соответствующими следующим критериями включения: индекс массы тела от 18 до 30 кг/м², при массе тела мужчин более 55 кг и женщин более 45 кг; pH желудка в диапазоне от 1 до 3 на протяжении часа измерения в периоде скрининга, измеренный не менее чем через 3 часа после последнего приёма пищи; уровень систолического артериального давления (САД) от 100 до 139 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) от 60 до 89 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 ударов в минуту; отсутствие данных о курении (никогда не курили или бросили курить более 6 месяцев до начала исследования); согласие на использование адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования; отрицательный тест на беременность для добровольцев женского пола.

Основными критериями не включения являлись: отягощённый аллергический анамнез; непереносимость действующего и/или вспомогательных веществ; непереносимость или аллергические реакции на местные анестетики, применяемые во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС); хронические заболевания органов и систем организма; заболевания пищевода и/или желудка, анамнестические сведения о хирургических вмешательствах на данных органах; состояния, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты pH-метрии; перенесённые острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до проведения скрининга; приём антацидов или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов за 24 часа, либо ингибиторов протонной помпы за 72 часа

до проведения скрининга; регулярный приём любых лекарственных препаратов в течение 2 недель до проведения скрининга или приём (включая однократный) стероидных, а также ulcerогенных препаратов за 4 недели до проведения скрининга; донорская сдача крови или плазмы менее чем за 3 месяца до прохождения скрининга; использование гормональных контрацептивов менее чем за 2 месяца до начала скрининга; беременность или период лактации, а также положительный тест на β-ХГЧ, взятый у женщин на визите скрининга; приём более чем 10 единиц алкоголя (1 единица алкоголя эквивалентна 330 мл пива, 150 мл вина или 40 мл крепких алкогольных напитков) в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; положительный результат анализа крови на ВИЧ, *Treponema pallidum*, гепатиты В и С; положительный анализ мочи на содержание наркотических и сильнодействующих веществ; положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе или на алкоголь в слюне; искривление носовой перегородки, обструкция носоглотки, делающие невозможной установку зонда для pH-метрии; хронические запоры; тяжёлые челюстно-лицевые травмы в анамнезе, положительный экспресс-тест на SARS-CoV-2, а также прочие условия, которые, по мнению исследователя, препятствовали включению добровольца в исследование или могли привести к досрочному выбыванию добровольца из исследования.

Проведённое исследование было спланировано и проведено как открытое рандомизированное исследование с перекрёстным дизайном. Оно состояло из периода скрининга, периодов исследования 1 и 2, а также визита последующего наблюдения, который проводился в виде телефонного контакта с добровольцем. Длительность периода скрининга составила от 1 до 28 дней, отмывочный период между приёмами препаратов в периодах 1 и 2 составил 7 дней, период последующего наблюдения проводился через 7±2 дней после последнего приёма препарата исследования. Для исключения патологии верхних отделов ЖКТ на этапе скрининга всем участникам исследования была выполнена ЭГДС. Процедуры скрининга завершили 59 добровольцев, из которых 50 участников были рандомизированы в 2 группы по 25 человек. Приём препаратов осуществлялся по перекрёстной схеме: здоровые добровольцы, во время одного из периодов принявшие препарат Антарейт®, суспензия для приема внутрь, 800 мг/10 мл (Т — исследуемый препарат), в ходе другого периода принимали препарат Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (R — препарат сравнения) и наоборот. Таким образом, добровольцы, рандомизированные в группу 1 принимали препарат по схеме TR, а добровольцы из группы 2 — по схеме RT. Препараты принимались в одинаковой однократной дозе 1600 мг (2 пакетика суспензии или 2 жевательные таблетки).

Приём препаратов осуществлялся в условиях стационара. Для решения вопроса о возможности приёма препарата исследования перед каждым дозированием производилась рН-метрия. Зонд для рН-метрии аппарата Гастроскан-24 устанавливался в желудке на расстоянии 5–10 см дистальнее нижнего пищеводного сфинктера. Дискретность измерения рН соответствовала 1 измерению в секунду. Оценка рН проводилась при условии получения его стабильных показателей в течение 10 мин: диапазон должен был соответствовать значениям от 1 до 3 включительно. Если данное условие не выполнялось, то допускалось повторное проведение процедур. В случае выполнения данного условия добровольцы принимали препараты исследования. Время приёма препаратов принималась за точку «0». Длительность рН-метрии составляла 1 час, после чего производилось удаление зонда.

На рис. 1 представлена графическая схема исследования.

Расчёт фармакодинамических параметров, а также статистический анализ проводились с использованием статистического пакета MetidNCA (Metida.jl, среда вычислений Julia 1.8.5). Анализ показателей безопасности и оформление результатов выполнялись при помощи программы R v.4.4.1 (среда вычислений RStudio v.2024.4.2.764).

Для расчёта базального (исходного) уровня рН учитывалось среднее значение рН в течение 5 минут,

непосредственно предшествовавших приёму препарата, умноженное на поправочный коэффициент 0,9 (для исключения «нулевой площади»). Далее из каждого значения рН, полученного в интервале от 0 до 60 минут после приёма препарата, вычиталось значение исходного уровня. Таким образом, основным оцениваемый фармакодинамический показатель — AUC_{ABL} отражал площадь превышения рН над исходным значением, полученным до приёма препарата исследования.

В связи с тем, что исследуемый препарат не всасывается в ЖКТ и действует исключительно в просвете желудка в исследовании оценивалась фармакодинамическая эквивалентность исследуемых препаратов. По данным Яковлева Г.А. и соавт. (2018 г.) измерение среднего арифметического рН желудочного сока не отражает изменение желудочной кислотности во времени, с связи с чем при планировании исследования в качестве первичной фармакодинамической точки был выбран параметр AUC_{ABL} , оценивающий площадь изменения рН над исходным уровнем [13]. Выбранный параметр является наиболее подходящим для оценки фармакодинамического эффекта, так как он учитывает колебания рН, которые могут иметь клиническое значение. В исследовании проводилось тестирование гипотезы не меньшей эффективности, которая предполагала, что отношение среднего арифметического значения параметра AUC_{ABL} для исследуемого и ре-

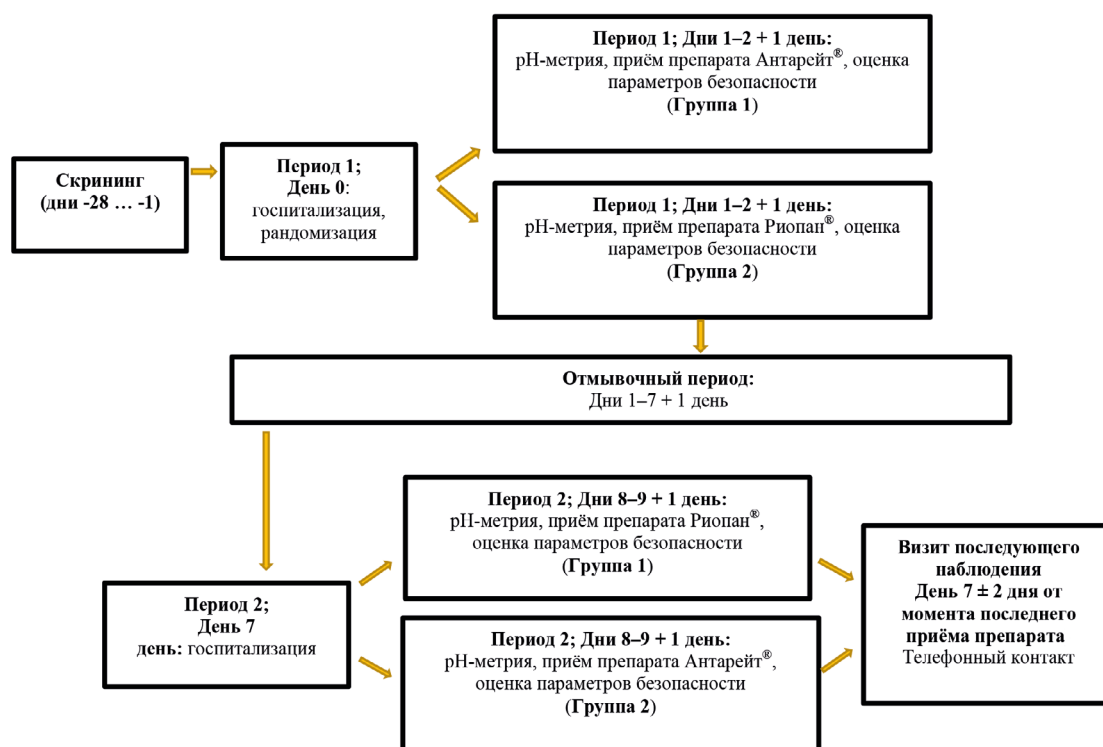


Рис. 1. Графическая схема исследования фармакодинамики препаратов Антарейт® и Риопан®
Fig. 1. Graphical representation of the pharmacodynamics study of Antareit® and Riopan®

ферентного препаратов было равно или составляло менее 1,0 — граница не меньшей эффективности (non-inferiority margin). Граница не меньшей эффективности была выбрана по аналогии с исследованиями фармакокинетической биоэквивалентности и предусматривала величину различий между $AUC_{ABL(T)}$ и $AUC_{ABL(R)}$ не более 20 %. Расчёт и анализ фармакодинамического критерия AUC_{ABL} проводился при помощи построения двустороннего 90 % доверительного интервала (ДИ) с использованием смешанной линейной модели (MIXED) для добровольцев (50 человек), принявших препарат хотя бы в 1 из периодов исследования, а также при помощи общей линейной модели (GLM) для субъектов с полным количеством измерений (48 человек), принявших исследуемые препараты в обоих периодах исследования.

В качестве дополнительных фармакодинамических параметров оценивались: процент времени (в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого внутрижелудочное значение pH превышало значение 4,0; максимальное и минимальное значения pH; среднее (среднеквадратичное) значение pH; процент времени (в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого внутрижелудочное значение pH превышало значение 3,0; медиана времени, когда pH был выше значения 3,0; медиана времени, когда pH был выше значения 4,0.

Оценка безопасности исследуемых препаратов проводилась на основании частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ), серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), мониторинга изменений основных жизненно важных показателей (САД, ДАД, ЧСС, частоты дыхательных движений), температуры тела, изменения лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), а также показателей электрокардиографии (ЭКГ).

Результаты / Results

Средний возраст добровольцев составил $31,26 \pm 6,45$ лет, масса тела — $73,88 \pm 12,38$ кг, рост — $1,77 \pm 0,08$ м, показатель индекса массы тела (ИМТ) — $23,41 \pm 2,56$ кг/м². Всего было рандомизировано 50 добровольцев, среди которых было 36 мужчин и 14 женщин. В группу 1 (последовательность TR) было распределено 17 мужчин

и 8 женщин, в группу 2 (последовательность RT) — 19 мужчин и 6 женщин. При сравнении антропометрических показателей и половой принадлежности между группами 1 и 2 статистически значимых различий выявлено не было.

В ходе исследования 2 добровольца досрочно были из исследования завершив полностью только один период. Причиной выбывания в обоих случаях явился отзыв добровольного согласия на участие в исследовании.

Так как анализ смешанной модели проводился на неполных данных (отсутствовали 2 наблюдения выбывших добровольцев), а также с учётом того, что оценка GLM показала более консервативные результаты (большая дисперсия), финальный результат и вывод был основан на оценке, полученной при помощи GLM — предельное среднее значение параметра AUC_{ABL} для препарата Антарейт® (Т) составило 68,81 и 68,42 — для препарата Риопан® (R).

Отношение предельных средних значений (Т/R) параметра AUC_{ABL} составило 100,57 %. Полученные данные подтвердили гипотезу не меньшей эффективности, так как 90 % ДИ отношения параметра AUC_{ABL} исследуемого препарата к референтному препарату не опустился ниже 80 % и составил 82,44–122,69 %. Таким образом, исследуемые препараты были признаны эквивалентными. Сводные результаты оценки фармакодинамической эквивалентности представлены в табл. 1.

Динамика изменения pH на протяжении часа после приёма препаратов исследования представлена на рис. 2.

При анализе вторичных фармакодинамических точек были получены следующие результаты:

- Средний показатель максимального pH при приёме препарата Риопан® составил $6,16 \pm 1,60$, а при приёме препарата Антарейт® — $5,74 \pm 1,58$;
- Средний показатель минимального pH для препарата Риопан® составил $1,06 \pm 0,39$, а для препарата Антарейт® — $1,05 \pm 0,50$;
- Средний показатель среднего pH для препарата Риопан® составил $2,86 \pm 1,19$, а для препарата Антарейт® — $2,87 \pm 1,24$;
- Средний показатель среднеквадратичного pH для препарата Риопан® составил $3,15 \pm 1,27$, для препарата Антарейт® — $3,11 \pm 1,25$;

Таблица 1

Результаты оценки фармакодинамической эквивалентности (биоэквивалентности) препаратов Антарейт® [Т] и Риопан® [R]

Table 1

Results of the pharmacodynamic equivalence (bioequivalence) assessment of Antareit® [T] and Riopan® [R] drugs

Отношение предельных средних значений (Т/R), %	90 % доверительные интервалы, %		CV [Power], %	Гипотеза не меньшей эффективности подтверждена
	Нижняя граница	Верхняя граница		
100,57	82,44	122,69	63,26 [58,3] %	ДА

Обсуждение / Discussion

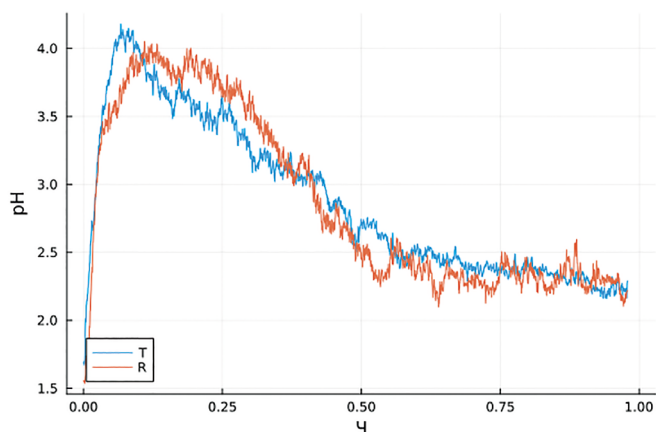


Рис. 2. Усреднённый фармакодинамический профиль для препаратов Антарейт® [Т] и Риопан® [R] после дозирования

Fig. 2. Average pharmacodynamic profile for Antareit® [T] and Riopan® [R] after dosing

- Средний показатель времени (процент в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого значение pH превышало 4,0, для препарата Риопан® составил $24,50 \pm 23,30$ %, а для препарата Антарейт® — $26,50 \pm 27,60$ %;

- Средний показатель времени (процент в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого значение pH превышало 3,0, для препарата Риопан® составил $36,30 \pm 29,40$ %, а для препарата Антарейт® — $39,90 \pm 29,40$ %;

- Средний показатель времени, в течение которого значение pH превышало 4,0, для препарата Риопан® составил $14,70 \pm 14,00$ мин, а для препарата Антарейт® — $15,90 \pm 16,60$ мин;

- Средний показатель времени, в течение которого значение pH превышало 3,0, для препарата Риопан® составил $21,80 \pm 17,70$ мин, а для препарата Антарейт® — $23,90 \pm 19,10$ мин.

Анализ безопасности проводился для всех рандомизированных добровольцев. Так как 2 добровольца выбыли из исследования до приёма препаратов в периоде 2, экспозиция магалдрата для них составила 1600 мг. Для остальных 48 добровольцев экспозиция магалдрата составила 3200 мг. В ходе исследования было зарегистрировано 3 случая развития НЯ у 2 добровольцев: 2 случая ринореи у одного добровольца и 1 случай сомнолентности. Все зарегистрированные НЯ были лёгкой степени тяжести и разрешились самостоятельно без последствий для здоровья добровольцев. Связь между приёмом препаратов и появлением ринореи была расценена как сомнительная. Развитие НЯ в виде сомнолентности было расценено исследователями, как возможно связанное (по ВОЗ) с приёмом препарата. При этом статистически значимых различий между группами по частоте возникновения НЯ не отмечалось.

Связь гастроэзофагеального рефлюкса с развитием изжоги имеет длительную историю изучения. В исследовании *Smith JL, et al.*, проведённом в 1989 г., была показана положительная корреляция ($r = 0,77$) между pH вводимого в пищевод раствора и временем до появления боли от изжоги у пациентов с ГЭРБ. Введение растворов с pH 1 и 1,5 вызывало боль у всех участников исследования, 80 % пациентов испытывали боль при введении раствора с pH 2,0, и только у половины испытуемых боль возникала при введении растворов с pH 2,5–6 [14]. В другом исследовании было установлено, что уровень кислотности пищевода, был выше у пациентов с высокими баллами интенсивности боли, по сравнению с пациентами, отмечавшими более низкую интенсивность болевого синдрома [15]. В исследовании *Bredenoord AJ, et al.* по итогам 24-часового мониторинга pH, было показано, что клинические симптомы изжоги чаще проявлялись при снижении pH пищевода ниже 4 [16]. Впоследствии было установлено, что появление изжоги также может быть спровоцировано действием пепсина, желчных кислот и их производных, которые при наличии гастро-эзофагеального рефлюкса, могут попадать в пищевод [17–18]. Необходимо отметить, что магалдрат не только снижает уровень кислотности, но также способен связывать желчные кислоты и ферменты, тем самым устраняя факторы риска повреждения слизистой оболочки.

Среди алюминий-содержащих соединений в качестве антацидов наиболее часто применяют гидроксид алюминия, магний-алюминиево-гидроксидный комплекс, гидроталцит и магалдрат [19]. Магалдрат, в отличие от большинства алюминий-содержащих препаратов, является солидным соединением, которое не абсорбируется в просвете ЖКТ, в связи с чем риск поступления в организм алюминия значительно снижается. Исследование *Rauch H, et al.* показало, что приём магалдрата и гидроксида алюминия в терапевтических дозах на протяжении 6 дней не приводил к выраженному повышению уровня алюминия в крови. При этом определяемая концентрация алюминия при приёме магалдрата была значительно ниже ($p < 0,05$) [20]. В 2024 г. *Castillo MJB, et al.* провели исследование, в котором здоровые добровольцы женского пола принимали суспензию, содержащую 500 мг альгината натрия, 267 мг бикарбоната натрия и 800 мг магалдрата. Образцы крови отбирались за 36 часов до и в течение 12 часов после приёма исследуемого препарата. Результаты исследования показали отсутствие абсорбции алюминия, а также неизменное содержание магния в крови добровольцев [21]. Таким образом, имеющиеся данные подтверждают низкий риск развития токсических эффектов при приёме магалдрата.

Закключение / Conclusion

В ходе исследования оценивалась динамика изменения желудочного pH после приёма лекарственного препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл, 800 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с референтным препаратом Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмбХ, Германия). На основании рассчитанных 90 % ДИ для отношения средних значений фармакодинамического параметра AUC_{ABL} исследуемого и референтного препаратов

была подтверждена их фармакодинамическая эквивалентность. При этом оба препарата показали благоприятный и сопоставимый профиль безопасности. Согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии № 85 от 03.11.2016 г., установление биоэквивалентности, включая фармакодинамическую эквивалентность, позволяет экстраполировать данные доклинических и клинических исследований референтного препарата на исследуемый препарат и подтвердить его безопасность и эффективность по всем зарегистрированным показаниям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм» и исследовательских центров на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

Участие авторов

Глобенко А. А., Капашин А. В. — концепция и дизайн исследования; Захаров К. А., Василюк В. Б., Гончаров А. С., Арнаутков В. С. — сбор и статистическая обработка данных; Паско М. А., Капашин А. В. — написание текста; Глобенко А. А., Капашин А. В., Арнаутков В. С. — редактирование рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors of the article are employees of the pharmaceutical company “Valenta Pharm” JSC and the research centers where this study was conducted. The article was published with the financial support of “Valenta Pharm” JSC.

Authors' participation

Globenko AA, Kapashin AV — study concept and design; Zakharov KA, Vasilyuk VB, Goncharov AS, Arnautov VS — data collection and statistical processing; Pasko MA, Kapashin AV — writing the manuscript; Globenko AA, Kapashin AV, Arnautov VS — editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Захаров Константин Анатольевич — заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0557-0382>

Konstantin A. Zakharov — Deputy Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0557-0382>

Василюк Василий Богданович — д. м. н., управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
РИНЦ SPIN-код: 1459-5548

Vasiliy B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
RSCI SPIN code: 1459-5548

Гончаров Александр Сергеевич — врач-терапевт ООО «Серта клиник», Москва, Российская Федерация
e-mail: goncharofff_a@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>

Alexander S. Goncharov — Physician, Serta Clinic LLC, Moscow, Russian Federation
e-mail: goncharofff_a@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>

Арнаутов Владимир Сергеевич — ассистент кафедры биохимии имени академика Т.Т. Березова РУДН, Москва, Российская Федерация
e-mail: mail@pharmcat.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3554-8941>
РИНЦ SPIN-код: 2459-0178

Vladimir S. Arnautov — Assistant of the Department of Biochemistry named after Academician T.T. Berezov RUDN University, Moscow, Russian Federation
e-mail: mail@pharmcat.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3554-8941>
RSCI SPIN code: 2459-0178

Глобенко Александр Александрович — Руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
РИНЦ SPIN-код: 8135-0575

Alexander A. Globenko — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
RSCI SPIN code: 8135-0575

Капашин Алексей Валерьевич — руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Aleksey V. Kapashin — Head of the Group for Development and Analysis of the Clinical trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Паско Максим Андреевич — специалист группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
РИНЦ SPIN-код: 9153-0244

Maksim A. Pasko — Specialist of the Group for Development and Analysis of the Clinical trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
RSCI SPIN code: 9153-0244

Список литературы / References

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013;(2):65-72. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Role and Place of Antacids in Modern Algorithms of Treatment of Acid-related Diseases. *Farmateka*. 2013;(2):65-72. (In Russ.)].
2. Иванова О.И., Минушкин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2015;(13):30-37. [Ivanova OI, Minushkin ON. Antacids in the modern treatment of acid-base disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(13):30-37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-30-37>.
3. Вьючнова Е.С., Никушкина И.Н., Одинцова А.Н., и др. Современные представления о роли антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(3):73-75. [Vyuchnova ES, Nikushina IN, Odintsova AN, et al. The current concepts of the role of antacid preparations in the treatment of acid-dependent diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;3(3):73-75. (In Russ.)].
4. Переходов С.Н., Милуков В.Е., Бартош Н.О., Красноперова М.С. Современная оценка эпидемиологии и осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*, 2024;28(2):230-245. [Perehodov SN, Milyukov VE, Bartosh NO, Krasnoperova MS. Modern

assessment of epidemiology and complications of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):230-245. (In Russ.)]. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-230-245.

5. Garg V, Narang P, Taneja R. Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J Int Med Res*. 2022 Mar;50(3):3000605221086457. doi: 10.1177/03000605221086457.

6. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48-56. [Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(1):48-56. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201322.

7. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Маруфханов Х.М. Современный взгляд на проблему гастро — эзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] : монография. *Издательство «Дурдона»*. — Бухара. 2021. [Mavlyanov IR, Orziev ZM, Nurboev FE, Marufkhanov KhM. A Modern View on the Problem of Gastroesophageal Reflux Disease. Monograph. *Durdona Publishing House*. Bukhara. 2021. (In Russ.)].

8. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.

9. Claret DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018 May-Jun;115(3):214-218.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-фармакологическое эссе. *Лечащий врач*. 2018;(2):67-73. [Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA. Magaldrate as an antacid with multi-target effect: clinical-pharmacological essay. *Lechashchij vrach*. 2018;(2):67-73. (In Russ.)].
11. Булгаков С.А. Клиническое применение антацида магалдрат в лечении кислотозависимых заболеваний. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(3):38-44. [Bulgakov SA. Clinical application of magaldrate antacid in the treatment of acid-dependent diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(3):38-44. (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2019803138.
12. Булгаков С.А. Антацид магалдрат в лечении дуоденальной язвы и других кислотозависимых заболеваний. *Вестник ДГМА*. 2018;2(27):80-84. [Bulgakov SA. Antacid magaldrate in treatment of duodenal ulcer and other acid-related diseases. *BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY*. 2018;2(27):80-84. (In Russ.)].
13. Яковлев Г.А., Кайбышева В.О., Никонов Е.Л., и др. Суточная рН-метрия пищевода и желудка: ошибки интерпретации данных и их клиническое значение. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(3):11-17. [Yakovlev GA, Kaibysheva VO, Nikonov EL, et al. 24-hour esophageal and gastric pH monitoring: interpretation errors and their clinical significance. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(3):11-17. (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2018703111.
14. Smith JL, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1989 Mar;96(3):683-9.
15. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Oct;33(10):1023-9. doi: 10.1080/003655298750026697.
16. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, et al. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut*. 2006 Mar;55(3):313-8. doi: 10.1136/gut.2005.074690.
17. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;5(7):383-92. doi: 10.1038/ncpgasthep1160.
18. Miwa H, Kondo T, Oshima T. Gastroesophageal reflux disease-related and functional heartburn: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 Jul;32(4):344-52. doi: 10.1097/MOG.0000000000000282.
19. Reinke CM, Breikreutz J, Leuenberger H. Aluminium in over-the-counter drugs: risks outweigh benefits? *Drug Saf*. 2003;26(14):1011-25. doi: 10.2165/00002018-200326140-00003.
20. Rauch H, Fleischer F, Böhrer H, et al. Serum aluminium levels of intensive care patients treated with two different antacids for prevention of stress ulceration. *Intensive Care Med*. 1989;15(2):84-6. doi: 10.1007/BF00295982.
21. Burgos Castillo MJ, Cruz Palacios MJ, Iorgatchof Xavier K, et al. Evaluation of Aluminum and Magnesium Absorption Following the Oral Administration of an Antacid Suspension Containing Magaldrate in Healthy Women Under Fed Conditions. *Adv Ther*. 2024 Nov;41(11):4089-4097. doi: 10.1007/s12325-024-02969-9.



Фармакокинетика метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией

Селезнёв С. В., Шулькин А. В., Мыльников П. Ю., Ененков Н. В.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Метопролол — селективный бета-адреноблокатор, наиболее часто применяющийся при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ).

Цель: оценить фармакокинетику метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Материалы и методы. Выполнено открытое когортное исследование на базе кафедры госпитальной терапии Рязанского государственного медицинского университета в Рязанском областном клиническом кардиологическом диспансере. В исследование были включены 45 пациентов, из них 29 с неконтролируемой АГ и 15 с контролируемой АГ. Все пациенты регулярно принимали любые два антигипертензивных препарата (АГП) (лизиноприл, амлодипин, метопролола тартрат) в сочетании с индапамидом в течение месяца. Утром натощак перед приёмом АГП (C_{0h}) и через 2 ч (C_{2h}) после приёма метопролола тартрата у всех больных проводился забор биообразцов венозной крови для оценки концентрации анализируемого вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты. Анализ C_{0h} и C_{2h} метопролола тартрата не выявил статистически значимых различий при контролируемой и неконтролируемой АГ. У 93 % пациентов C_{0h} , а у 57,8 % C_{2h} находились ниже нижней границы терапевтического диапазона (ТД), без статистически значимых различий при контролируемой и неконтролируемой АГ. При этом медиана суточной дозы метопролола тартрата составила 50 (25; 75) мг, которая, согласно руководству по дозированию данного препарата при АГ, является недостаточной (рекомендованная суточная доза 100 мг).

Заключение. Таким образом, фармакокинетика метопролола тартрата не внесла существенного вклада в достижение контроля артериального давления. При этом концентрации метопролола тартрата в большинстве случаев находятся ниже ТД, что связано с низкой дозой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; метопролола тартрат; фармакокинетика; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования:

Селезнёв С. В., Шулькин А. В., Мыльников П. Ю., Ененков Н. В. Фармакокинетика метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2):27–35. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-27-35>. EDN: BFFMIT
Поступила: 24.04.2025. В доработанном виде: 27.05.2025. Принята к печати: 21.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025.

Pharmacokinetics of metoprolol tartrate in patients with and without controlled arterial hypertension

Sergey V. Seleznev, Aleksey V. Shchulkin, Pavel Yu. Mylnikov, Nikita V. Enenkov
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Abstract

Background. Metoprolol is a selective beta-blocker that is most commonly used in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases, including hypertension (AH).

Objective. To evaluate the pharmacokinetics of metoprolol tartrate in patients with controlled and uncontrolled AH.

Materials and methods. An open cohort study was conducted at the Hospital Therapy Department of the Ryazan State Medical University in the Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary. The study included 45 patients, including 29 with uncontrolled AH and 15 with controlled AH. All patients regularly take any two antihypertensive drugs (AHD) (lisinopril, amlodipine, and metoprolol tartrate) along with indapamide for a month. In the morning before and 2 h after taking metoprolol, venous blood samples were collected to assess the concentration of the analyzed substance (C_{0h} and C_{2h} , respectively) using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Results. Analysis of C_{0h} and C_{2h} of metoprolol tartrate did not show statistically significant differences in patients with controlled and uncontrolled AH. In 93 % of patients, C_{0h} and in 57.8 %, C_{2h} were below the lower limit of the therapeutic range, without statistically significant differences in controlled and uncontrolled AH. The median daily dose of metoprolol tartrate was 50 (25; 75) mg, which is insufficient according to the AH guidelines (the recommended dose is 100 mg).

Conclusion. Thus, the pharmacokinetics of metoprolol tartrate did not make a significant contribution to achieving blood pressure control. In most cases, metoprolol tartrate concentration is below the therapeutic range, which is associated with a low drug dose.

Keywords: arterial hypertension; metoprolol tartrate; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

For citations:

Seleznev SV, Shchulkin AV, Mylnikov PYu, Enenkov NV. Pharmacokinetics of metoprolol tartrate in patients with and without controlled arterial hypertension. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):27–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-27-35>. EDN: BFFMIT
Received: 24.04.2025. Revision received: 27.05.2025. Accepted: 21.06.2025. Published: 30.06.2025.

Введение / Introduction

Метопролол — селективный β -адреноблокатор, наиболее часто применяющийся при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибируя β_1 -адренорецепторы, метопролол вызывает снижение сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) [1].

Метопролол должен быть введен в схему лечения артериальной гипертензии (АГ) при наличии особых клинических ситуаций (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) [2, 3] и использоваться в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами (АГП) [4]. Метопролола сукцинат улучшает прогноз при хронической сердечной недостаточности (снижает смертность от всех причин на 34 % и риск госпитализации вследствие декомпенсации на 19 %) [5], снижает смертность при инфаркте миокарда [6–8].

Фармакокинетика метопролола зависит от лекарственной формы и генетически обусловленной активности ферментов метаболизма [9, 10], а также полиморфизма бета-адренорецепторов [11].

На российском фармакологическом рынке наиболее популярны хорошо растворимый метопролол в виде тартратной соли с немедленным высвобождением (IR) и сукцинатной соли с контролируемым высвобождением (CR/XL) [12]. Фармакокинетические параметры, полученные на стадии равновесной концентрации, при применении метопролола сукцината (CR/XL) в дозе 50–400 мг однократно в сутки и метопролола тартрата в различных режимах дозирования выявили четкие различия в показателях максимальной концентрации (C_{max}), минимальной концентрации, а также площади под кривой зависимости концентрации от времени и индекса флуктуации. Как было показано, C_{max} была значительно ниже при применении метопролола сукцината по сравнению с метопролола тартратом [9].

Метопролола тартрат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь. Биодоступность составляет около 50 % вследствие метаболизма в печени. Пиковая концентрация достигается через 1–2 часа после приема [10]. Объем распределения метопролола тартрата находится в диапазоне от 3,2 до 5,6 л/кг. Данный препарат связывается с белками плазмы, в основном с альбумином [1].

Метопролола тартрат интенсивно метаболизируется в печени ферментом цитохрома P450 CYP2D6 [13], затем подвергается окислительному дезаминированию и O-деметилированию с образованием нескольких неактивных метаболитов, таких как альфа-гидрокси-метопролол и 4'-гидрокси-метопролол [1]. Генетические полиморфизмы CYP2D6 приводят к разной скорости метаболизма метопролола тартрата. Медленные метаболизаторы имеют более высокие уровни в плазме и более длительный период полувыведения метопролола, сверхбыстрые метаболизаторы —

более низкие уровни в плазме и более короткий период полувыведения [10]. Метопролола тартрат и его метаболиты в основном выводятся с мочой (95 %) [14]. Почечный клиренс метопролола тартрата около 1 л/ч/кг, период полувыведения — от 3 до 7 часов [1].

Одним из возможных способов оптимизации терапии является контролирование фармакокинетики метопролола тартрата и проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [15]. Опубликованы единичные работы по исследованию концентрации метопролола в образцах плазмы крови и мочи, определена высокая вариабельность концентрации препарата в зависимости от характера метаболизма [16, 17]. Поэтому мы предположили, что достижение или недостижение контроля АД при приеме метопролола тартрата может быть связано с недостижением его концентрации терапевтического диапазона (ТД).

Цель исследования / Objective

Оценить фармакокинетику метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено клиническое одноэтапное контролируемое открытое когортное исследование на базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера, период исследования: февраль 2022 г. — февраль 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;
- установленный диагноз АГ на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденных Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- обязательное соблюдение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденными Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- регулярный прием любых двух АГП (лизиноприла, амлодипина, валсартана, метопролола) в сочетании с индапамидом в течение месяца, возможно, в фиксированных комбинациях, в стабильных дозировках;
- фертильные пациентки женского пола должны были использовать надлежащие методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерий исключения — беременность.

В данной работе приведен анализ данных 45 пациентов, получавших в составе антигипертензивной терапии метопролола тартрат.

Проводилось плановое обследование, которое включало антропометрию с расчётом индекса массы тела (ИМТ), измерение АД, ЧСС, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, эхокардиографию, суточное мониторирование АД (СМАД).

На основании результатов СМАД, все участники были разделены на две группы:

1) пациенты с контролируемой АГ, у которых среднесуточное систолическое АД (САД) <135 мм рт. ст., среднесуточное диастолическое АД (ДАД) <85 мм рт. ст., среднее ночное САД <120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД <80 мм рт. ст.;

2) пациенты с неконтролируемой АГ, у которых, по данным СМАД, имелся хотя бы один из следующих маркеров плохого контроля АД: среднесуточное САД ≥135 мм рт. ст., среднесуточное ДАД ≥85 мм рт. ст., среднее ночное САД ≥120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД ≥80 мм рт. ст.

Демографическая характеристика пациентов, получающих метопролола тартрат, представлена в табл. 1.

Пациенты с контролируемой и неконтролируемой АГ, получающие метопролола тартрат, статистически значимо не отличались по полу, возрасту, медиане ИМТ, основным сопутствующим заболеваниям (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, фибрилляция предсердий,

сахарный диабет 2 типа, заболевания почек, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта).

Сопутствующая терапия пациентов, получающих метопролола тартрат, представлена в табл. 2. Следует отметить статистически значимо большую частоту приёма антикоагулянтов у пациентов с неконтролируемой АГ.

После рандомизации утром перед и через 2 ч после приёма метопролола тартрата проводился забор биообразцов венозной крови и анализ равновесной концентрации ($C_{0ч}$) и концентрации через 2 часа после приёма препарата ($C_{2ч}$) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (Thermo Fisher Scientific). Применяли валидированную методику для аналитического диапазона 1–1000 нг/мл, описанную ранее [18].

Полученные результаты обрабатывали с использованием программ StatSoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Распределение полученных данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении для оценки статистически значимых различий использовался t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — тест Манна–Уитни. Значения частот сравнивались с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 1

Демографическая характеристика и сопутствующая патология пациентов с неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензией, получающих метопролола тартрат

Table 1

Demographic characteristics and concomitant pathology of patients with uncontrolled and controlled arterial hypertension receiving metoprolol tartrate

Показатель	Все пациенты (n = 45)	Неконтролируемая АГ (n = 29)	Контролируемая АГ (n = 16)	P (точный критерий Фишера)
Демографическая характеристика				
Мужчины, %	17 (37,8 %)	11 (37,9 %)	6 (37,5 %)	1
Средний возраст, лет	64,3 (11)	63,5 (10,9)	65,6 (11,4)	0,66
Медиана ИМТ, кг/м ²	29,7 (26,4; 36,1)	34,9 (28,2; 38,0)	29,3 (25,6; 34,2)	0,11
Сопутствующая патология				
Ишемическая болезнь сердца, %	10 (22,2 %)	4 (13,8 %)	6 (37,5 %)	0,13
Хроническая сердечная недостаточность, %	23 (51,1 %)	14 (48,3 %)	9 (56,3 %)	0,75
Перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения, %	7 (15,6 %)	5 (17,2 %)	2 (12,5 %)	1
Фибрилляция предсердий, %	17 (37,8 %)	10 (34,5 %)	7 (43,8 %)	0,74
Сахарный диабет 2 типа, %	8 (17,8 %)	7 (24,1 %)	1 (6,3 %)	0,22
Заболевания почек и мочевыводящих путей, %	16 (35,6 %)	11 (37,9 %)	5 (31,3 %)	0,75
Заболевания желудочно-кишечного тракта, %	17 (37,8 %)	11 (37,9 %)	6 (37,5 %)	1

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Note: АГ — including hypertension.

Таблица 2
Сопутствующая терапия пациентов, получающих метопролола тартрат при неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензии

Table 2

Concomitant therapy of patients receiving metoprolol tartrate for uncontrolled and controlled hypertension

Показатель	Все пациенты (n = 45)	Неконтролируемая АГ (n = 29)	Контролируемая АГ (n = 16)	P (точный критерий Фишера)
Лизиноприл	37 (82,2 %)	25 (86,2 %)	12 (75 %)	0,427
Валсартан	7 (15,6 %)	3 (10,3 %)	4 (25 %)	0,225
Амлодипин	43 (95,6 %)	27 (93,1 %)	16 (100 %)	0,540
Индапамид	39 (86,7 %)	25 (86,2 %)	14 (87,5 %)	1,000
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов	4 (8,9 %)	2 (6,9 %)	2 (12,5 %)	0,600
Петлевые диуретики	2 (4,4 %)	2 (6,9 %)	0 (0 %)	0,530
Моксонидин	5 (11,1 %)	4 (13,8 %)	1 (6,3 %)	0,640
Антиагреганты	13 (28,9 %)	11 (37,9 %)	2 (12,5 %)	0,090
Гиполипидемическая терапия	28 (62,2 %)	18 (62,1 %)	10 (62,5 %)	1,000
Оральные антикоагулянты	18 (40 %)	8 (27,6 %)	10 (62,5 %)	0,030
Антиаритмические препараты IC	5 (11,1 %)	4 (13,8 %)	1 (6,3 %)	0,640
Антиаритмические препараты III	3 (6,7 %)	2 (6,9 %)	1 (6,3 %)	1,000
Противодиабетические препараты	3 (6,7 %)	3 (10,3 %)	0 (0 %)	0,540
Блокаторы протонной помпы	9 (20 %)	7 (24,1 %)	2 (12,5 %)	0,450

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.
Note: АГ — including hypertension.

Полученные результаты представлены в таблицах в виде среднего и стандартного отклонения (M (SD)) для данных с нормальным распределением или медианы (Me), верхних и нижних квартилей (Q1; Q2) для данных с распределением, отличным от нормального.

Результаты / Results

Значения дневного и ночного САД и ДАД по данным СМАД, в группе неконтролируемой АГ статистически значимо превышали таковые у пациентов с

контролем АД, при этом сопоставление ЧСС у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

Режим приёма, $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ метопролола тартрата представлен в табл. 4.

Разовая и суточная дозы, а также режим приёма метопролола не различались. Также не были выявлены и статистически значимые различия $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ в сравниваемых группах. Следует отметить низкую медиану суточной дозы анализируемого препарата —

Таблица 3
Данные суточного мониторинга артериального давления у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией, получающих метопролола тартрат

Table 3

Data of 24-hour blood pressure monitoring in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension receiving metoprolol tartrate

Показатель	Все пациенты (n = 45)	Неконтролируемая АГ (n = 29)	Контролируемая АГ (n = 16)	P (точный критерий Фишера)
Медиана дневного САД, мм рт. ст.	134 (120; 142)	141 (135; 148)	119,5 (114,3; 124,3)	<0,001
Медиана дневного ДАД, мм рт. ст.	73 (66; 81)	78 (71; 85)	63,5 (60; 72,5)	<0,001
Медиана ночного САД, мм рт. ст.	120 (106; 137)	129 (120; 145)	105,5 (95; 113)	<0,001
Медиана ночного ДАД, мм рт. ст.	64 (55; 73)	70 (62; 75)	53,5 (51,8; 59,3)	<0,001
Медиана минимальной ЧСС днём, ударов в минуту	59 (56; 65)	59 (57; 67)	59 (54,5; 63,3)	0,38
Медиана максимальной ЧСС днём, ударов в минуту	112 (103; 123)	113 (103; 124)	112 (102,5; 120,5)	0,87
Медиана минимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	56 (52; 62)	56 (53; 68)	56 (50,8; 62)	0,56
Медиана максимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	92 (83; 100)	92 (83; 99)	92,5 (84,5; 103)	0,91

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.
Notes: АГ — including hypertension; САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate.

Таблица 4

Режим дозирования, $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ метопролола тартрата при неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензией

Table 4

Dosage regimen, $C_{0ч}$ and $C_{2ч}$ of metoprolol tartrate in uncontrolled and controlled hypertension

Показатель		Все пациенты (n = 45)	Неконтролируемая АГ (n = 29)	Контролируемая АГ (n = 16)	P (точный критерий Фишера)
Медиана разовой дозы, мг		25 (12,5; 25)	25 (12,5; 25)	25 (12,5; 31,3)	0,961
Режим приёма	1 раз в день утром	2 (4,4 %)	2 (6,9 %)	0 (0 %)	0,530
	2 раза в день (утро, вечер)	34 (75,6 %)	19 (65,5 %)	15 (93,8 %)	0,060
	3 раза в день (утро, обед, вечер)	9 (20 %)	8 (27,6 %)	1 (6,3 %)	0,120
Медиана суточной дозы, мг		50 (25; 75)	50 (25; 75)	50 (25; 62,5)	0,930
$C_{0ч}$, нг/мл		1,8 (0; 5)	2,5 (0; 5,9)	0,6 (0; 3,9)	0,330
$C_{2ч}$, нг/мл		16,3 (3,8; 28,7)	21,5 (1,6; 29,2)	14,8 (6,8; 23,2)	0,853
Примечание: АГ — артериальная гипертензия. Note: АГ — including hypertension.					

50 (25; 75) мг, которая существенно ниже рекомендованной (100 мг), согласно руководству по применению метопролола тартрата при АГ [1].

На следующем этапе исследования мы провели оценку соответствия $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ терапевтическому диапазону (ТД) у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ (табл. 5). Согласно данным литературы, нижняя граница ТД равняется 25 нг/мл, верхняя — 500 нг/мл, токсическая концентрация более 650 нг/мл [19].

Нами выявлено, что у 93 % пациентов $C_{0ч}$ регистрировалась ниже нижней границы ТД, и лишь у 3 пациентов (6,7 %) — в ТД. Доля пациентов с $C_{2ч}$ в ТД была выше — 42,2 %. Лишь 1 пациент имел и $C_{0ч}$, и $C_{2ч}$ в границах ТД. Не зарегистрировано ни одного случая превышения верхней границы ТД ни для $C_{0ч}$, ни для $C_{2ч}$. Статистически значимых различий по частоте соответствия/несоответствия $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ ТД

у пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ выявлено не было (табл. 5).

У ряда пациентов метопролола тартрат в сыворотке крови выявлен не был (концентрация ниже уровня количественного определения), в связи с этим мы сопоставили данные СМАД у пациентов с $C_{0ч}$ метопролола тартрата ниже и выше уровня количественного определения (табл. 6), а также с $C_{2ч}$ ниже и выше уровня количественного определения (табл. 7).

Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий между показателями АД и ЧСС у пациентов, имеющих $C_{0ч}$ ниже уровня количественного определения и $C_{0ч}$ выше уровня количественного определения, а также $C_{2ч}$ ниже уровня количественного определения и $C_{2ч}$ выше уровня количественного определения.

Таблица 5

Соответствие $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ метопролола тартрата терапевтического диапазона у пациентов с неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензией

Table 5

Correspondence of $C_{0ч}$ and $C_{2ч}$ of metoprolol tartrate therapeutic range in patients with uncontrolled and controlled arterial hypertension

Показатель	Все пациенты (n = 45)	Неконтролируемая АГ (n = 29)	Контролируемая АГ (n = 16)	P (точный критерий Фишера)
$C_{0ч}$ ниже нижней границы ТД	42 (93,3 %)	27 (93,1 %)	15 (93,8 %)	1
$C_{0ч}$ в ТД	3 (6,7 %)	2 (6,9 %)	1 (6,3 %)	1
$C_{0ч}$ выше верхней границы ТД	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1
$C_{2ч}$ ниже нижней границы ТД	26 (57,8 %)	14 (48,3 %)	12 (75 %)	0,11
$C_{2ч}$ в ТД	19 (42,2 %)	15 (51,7 %)	4 (25 %)	0,11
$C_{2ч}$ выше верхней границы ТД	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1
$C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ в ТД	1 (2,2 %)	1 (3,4 %)	0 (0 %)	1
$C_{0ч}$, $C_{2ч}$ ниже нижней границы ТД	37 (82,2 %)	25 (86,2 %)	12 (75 %)	0,42
$C_{0ч}$ ниже нижней границы ТД, $C_{2ч}$ в ТД	7 (15,6 %)	3 (10,3 %)	4 (25 %)	22
Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ТД — терапевтический диапазон. Notes: АГ — including hypertension; ТД — therapeutic range.				

Таблица 6

Артериальное давление и частота сердечных сокращений у пациентов с C_{0n} ниже и выше уровня количественного определения

Table 6

Blood pressure and heart rate in patients with C_{0n} below and above the quantification level

Показатель	C_{0n} метопролола ниже уровня количественного определения ($n = 20$)	C_{0n} метопролола выше уровня количественного определения ($n = 25$)	P
Медиана дневного САД, мм рт. ст.	136,5 (119,8; 148)	131 (120; 138)	0,36
Медиана дневного ДАД, мм рт. ст.	72 (66,8; 81,3)	74 (66; 81)	0,92
Медиана ночного САД, мм рт. ст.	119 (108,3; 143,5)	120 (106; 131)	0,94
Медиана ночного ДАД, мм рт. ст.	61,5 (54,8; 73,3)	64 (55; 70)	0,97
Медиана минимальной ЧСС днём, ударов в минуту	58,5 (53; 64)	59 (58; 66)	0,43
Медиана максимальной ЧСС днём, ударов в минуту	116 (101,3; 122,3)	111 (105; 124)	0,99
Медиана минимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	54,5 (50,5; 62,8)	57 (53; 62)	0,31
Медиана максимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	95 (83,8; 104,8)	91 (83; 99)	0,63
Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. Notes: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate.			

Таблица 7

Артериальное давление и частота сердечных сокращений у пациентов с C_{2n} выше и ниже уровня количественного определения

Table 7

Blood pressure and heart rate in patients with C_{2n} above and below the quantification level

Показатель	C_{2n} метопролола ниже уровня количественного определения ($n = 10$)	C_{2n} метопролола выше уровня количественного определения ($n = 25$)	P
Медиана дневного САД, мм рт. ст.	139,5 (133,3; 147,3)	131 (119; 141,5)	0,19
Медиана дневного ДАД, мм рт. ст.	78,5 (68; 80,8)	73 (66; 81)	0,70
Медиана ночного САД, мм рт. ст.	125 (112; 141,5)	118 (105,5; 131,5)	0,34
Медиана ночного ДАД, мм рт. ст.	66,5 (57,5; 73)	64 (53,5; 71)	0,53
Медиана минимальной ЧСС днём, ударов в минуту	58 (54; 63)	59 (56,5; 65,5)	0,62
Медиана максимальной ЧСС днём, ударов в минуту	108 (95,3; 121,5)	113 (105; 123)	0,49
Медиана минимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	53,5 (51,3; 62,3)	56 (53; 62)	0,37
Медиана максимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	96 (83,3; 112,3)	92 (83,5; 99)	0,54
Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. Notes: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate.			

Обсуждение / Discussion

Анализ фармакокинетики лекарственных веществ (их концентрации в плазме/сыворотке крови) — ТЛМ — может использоваться для повышения эффективности и безопасности лечения за счёт поддержания концентрации лекарственного вещества в пределах ТД [20], а также с целью определения приверженности лечению [21].

В кардиологии ТЛМ применяется для контроля концентрации дигоксина в сыворотке крови. Продемонстрировано, что высокая концентрация дигоксина у пациентов с сердечной недостаточностью связана с повышением общего уровня смертности от всех причин [22].

Метопролол достаточно часто применяется при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний как препарат, благоприятно влияющий на качество жизни при стенокардии напряжения, как улучшающий

прогноз после инфаркта миокарда [2, 3], а также в особых клинических ситуациях при АГ [4]. Основной задачей метопролола является стабильное снижение симпатических влияний на сердце за счёт блокады β_1 -адренорецепторов [12], что во многом зависит от стабильности плазменных концентраций препарата [23]. В свою очередь, плазменная концентрация метопролола обусловлена особенностями всасывания, метаболизма. Так, известны генетические особенности цитохрома P450 CYP2D6, обуславливающие либо быстрый метаболизм препарата, приводящий к преждевременной деградации действующего вещества и, соответственно, недостаточной эффективности лечения, либо медленный, вызывающий высокую концентрацию препарата в биологических жидкостях с возможными симптомами передозировки при неконтролируемом приёме препарата [10]. Подтверждением данного факта являются единичные работы, показавшие высокую индивидуальную вариабельность концентрации метопролола [16].

Выполненный нами анализ концентрации метопролола тартрата в сыворотке крови не выявил статистически значимых различий $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. Следует также отметить, что $C_{0ч}$ находилась в границах ТД менее чем у 7 % обследованных, а у 93 % — находилась ниже нижней границы ТД. При этом не было зарегистрировано ни одного превышения верхней границы ТД ни для $C_{0ч}$, ни для $C_{2ч}$. У подавляющего большинства пациентов $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ находились ниже нижней границы ТД, и лишь у одного обследованного — в ТД.

В основе недостижения $C_{0ч}$ ТД потенциально могут лежать две причины: низкая доза и ускоренный метаболизм. Факт зависимости концентрации от дозы

подтверждён данными литературы [13]. Недостижение же $C_{2ч}$ ТД, учитывая имеющиеся сведения о быстром всасывании метопролола и быстром, через 1–2 часа, достижении пиковой концентрации после приёма [10], вероятнее всего является следствием низкой дозы. Согласно официальному руководству по применению метопролола тартрата [1], средняя суточная доза должна составлять 100 мг, медиана же суточной дозы у обследованных нами пациентов составила лишь 50 мг. Данный факт подтверждается также отсутствием статистически значимых различий в показателях АД и ЧСС у пациентов с концентрациями метопролола выше и ниже количественного определения.

Учитывая тот факт, что концентрации метопролола тартрата у большинства обследованных пациентов находились ниже ТД, видимо, он не вносит существенного вклада в снижение АД, а контроль АД обусловлен приёмом других АГП (лизиноприла, амлодипина и индапамида). Увеличение дозы метопролола тартрата, вероятно, позволит улучшить результаты лечения у пациентов с неконтролируемой АГ, при этом отмена данного препарата у пациентов с контролируемой АГ и концентрацией метопролола тартрата ниже нижней границы ТД не приведёт к ухудшению терапевтического эффекта, при этом позволит избежать полипрагмазии.

Заключение / Conclusion

Таким образом, фармакокинетика метопролола тартрата не вносит существенного вклада в достижение контроля АД. Концентрации метопролола тартрата в большинстве случаев находятся ниже ТД, что связано с низкой препаратом, назначаемой пациентам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Селезнёв С. В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; *Щулькин А. В.* — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; *Мыльников П. Ю.* — выполнение анализов, обработка первичных данных и их интерпретация; *Ененко Н. В.* — сбор клинического материала, обработка первичных данных.

Финансирование

Отсутствует.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Seleznev SV — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the manuscript; *Shchulkin AV* — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; *Mylnikov PYu* — performing analyses, processing primary data and their interpretation; *Enenkov NV* — collection of clinical materials, processing of primary data.

Funding

No funding of this study.

Этическое утверждение

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.). Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Ethical approval

The study was approved by the Local Ethics Committee at the Ryazan State Medical University (protocol # 11 dated 03/04/2022). All patients who participated in the study signed an informed consent.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Селезнёв Сергей Владимирович — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sv.seleznev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>

РИНЦ SPIN-код: 4532-5622

Sergey V. Seleznev — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Medical and Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: sv.seleznev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>

RSCI SPIN code: 4532-5622

Шулькин Алексей Владимирович — д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

РИНЦ SPIN-код: 2754-1702

Aleksey V. Shchulkin — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

RSCI SPIN code: 2754-1702

Мыльников Павел Юрьевич — к. б. н., ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

e-mail: dukeviperlr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

РИНЦ SPIN-код: 8503-3082

Pavel Yu. Mylnikov — PhD, Cand. Sci. (Biol.), assistant of the pharmacology department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

e-mail: dukeviperlr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

RSCI SPIN code: 8503-3082

Ененков Никита Васильевич — студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

e-mail: enenckow2013@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-9359>

РИНЦ SPIN-код: 5431-9170

Nikita V. Enenkov — student of the medical faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

e-mail: enenckow2013@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-9359>

RSCI SPIN code: 5431-9170

Список литературы / References

1. Morris J, Awosika AO, Dunham A. Metoprolol. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 29, 2024.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in *J Hypertens*. 2024 Jan 1; 42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.]. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.

3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. [Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.]. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.

4. Минушкина Л.О., Сидоренко Б.А. Метопролол в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2003;43(11):102-105. [Minushkina LO, Sidorenko BA. Metoprolol v lechenii arterial'noi gipertonii [Metoprolol in the treatment of essential hypertension]. *Kardiologiya*. 2003;43(11):102-105. (In Russ.].

5. Prakash A, Markham A. Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs*. 2000 Sep;60(3):647-78. doi: 10.2165/00003495-200060030-00011.

6. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983 Jun;67(6 Pt 2):126-32.
7. Intravenous beta-blockade during acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986 Jul 12;2(8498):79-80.
8. Sleight P. Use of beta adrenoceptor blockade during and after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med*. 1986;37:415-25. doi: 10.1146/annurev.me.37.020186.002215.
9. Lückert P, Moore G, Wieselgren I, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. *J Clin Pharmacol*. 1990 Feb;30(S2):S17-27. doi: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb03491.x.
10. Regårdh CG, Johnsson G. Clinical pharmacokinetics of metoprolol. *Clin Pharmacokinet*. 1980 Nov-Dec;5(6):557-69. doi: 10.2165/00003088-198005060-00004.
11. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Mar;77(3):127-37. doi: 10.1016/j.clpt.2004.10.006.
12. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А. Метопролол тартрат и сукцинат: от различий в составе соли к клинической эффективности. *Российский кардиологический журнал*. 2007;(3):81-85. [Belousov YuB, Leonova MV, Maneshina OA. Metoprolol tartrate and succinate: from chemical structure to clinical effectiveness differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;(3):81-85. (In Russ.)].
13. Laverdière J, Meloche M, Provost S, et al. Pharmacogenomic markers of metoprolol and α -OH-metoprolol concentrations: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics*. 2023 Jun;24(8):441-448. doi: 10.2217/pgs-2023-0067.
14. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metoprolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*. 1977 Nov;14(5):321-48. doi: 10.2165/00003495-197714050-00001.
15. Tarfiei MA, Tabrizi AB, Jouyban A. Trace extraction of metoprolol from plasma, urine and EBC samples using modified magnetic nanoparticles followed by spectrofluorimetric determination for drug monitoring purposes. *Curr Pharm Anal*. 2020;16(7):844-855. doi: 10.2174/1573412915666190328212231.
16. Houshyar J, Hashemzadeh N, Khoubnasabjafari M, et al. A cross-sectional study on metoprolol concentrations in various biological samples and their inter-correlations. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024 Aug 8;25(1):45. doi: 10.1186/s40360-024-00773-3.
17. Avataneo V, De Nicolò A, Rabbia F, et al. Therapeutic drug monitoring-guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;84(11):2535-2543. doi: 10.1111/bcp.13706.
18. Seleznev S, Shchulkin A, Mylnikov P, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Arterial Hypertension. *J Pers Med*. 2023 May 11;13(5):815. doi: 10.3390/jpm13050815.
19. Sutherland JJ, Morrison RD, McNaughton CD, et al. Assessment of Patient Medication Adherence, Medical Record Accuracy, and Medication Blood Concentrations for Prescription and Over-the-Counter Medications. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e184196. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4196.
20. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol*. 2020 Nov;38(11):1262-1277. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001.
21. Groenland EH, van Kleef MEAM, Bots ML, et al. Plasma Trough Concentrations of Antihypertensive Drugs for the Assessment of Treatment Adherence: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Jan;77(1):85-93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16061.
22. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Feb 19;289(7):871-8. doi: 10.1001/jama.289.7.871.
23. Sandberg A, Abrahamsson B, Svenheden A, et al. Steady-state bioavailability and day-to-day variability of a multiple-unit (CR/ZOK) and a single-unit (OROS) delivery system of metoprolol after once-daily dosing. *Pharm Res*. 1993 Jan;10(1):28-34. doi: 10.1023/a:1018960626925.



Выделение субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в рамках проведения клинических исследований с включением метода биоимпедансометрии

Верведа А. Б.^{1,2}, Василюк В. Б.^{1,3}, Сыраева Г. И.^{1,4}, Фарапонова М. В.¹

¹ ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУН «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины» ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Биоимпедансометрия — метод, позволяющий оценить компонентный состав тела и практически не имеющий негативных последствий для испытуемого. Авторским коллективом предложены подходы, призванные уменьшить фармакокинетическую гетерогенность выборки субъектов клинических исследований с использованием представленного метода. В свою очередь, это продиктовано результатами предыдущих исследований, показавших, что рутинные клинико-лабораторные и инструментальные показатели не позволяют решить проблемы отбора субъектов с исходно более низкой вариабельностью фармакокинетических параметров.

Цель. Целью данной работы является оценка возможности использования данных, получаемых в ходе скринингового обследования, и метода биоимпедансометрии для выделения субъектов с исходно более низким уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в ходе клинического исследования высоковарибельного лекарственного препарата ралтегравир ($n = 50$).

Методология. Для выполнения поставленной цели было выбрано четырёхпериодное исследование высоковарибельного препарата ралтегравир, проведённое в 2024 году в соответствии с регуляторными и этическими требованиями РФ. Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов R 4.4.3 и Statistica 10.0, а также Microsoft Excel 2013 для построения графиков и таблиц.

Результаты. Проведена этапная оценка информативности ряда параметров, измеряемых в рамках проведения рутинных медицинских манипуляций, измерений параметров плазменной концентрации ралтегравира, а также параметров биоимпедансометрии. Результаты двухэтапного анализа показателей добровольцев, которые в рамках клинического исследования применяли ралтегравир, позволили установить, что дополнительное к клинико-лабораторным показателям, получаемым в период скрининга, использование результатов биоимпедансометрии существенно повышает эффективность дискриминации подгрупп с различным уровнем вариабельности в обучающей выборке с 82,1 % (общая группа и подгруппы) до 97,2 % в общей группе и до 100 % в подгруппе вариабельной фармакокинетики.

Ключевые слова: высоковарибельный препарат; клинические исследования; фармакокинетические параметры; клинико-лабораторные данные; биоимпедансометрия; биоэквивалентность

Для цитирования:

Верведа А. Б., Василюк В. Б., Сыраева Г. И., Фарапонова М. В. Выделение субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в рамках проведения клинических исследований с включением метода биоимпедансометрии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2): 36–50. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-36-50>. EDN: VXDNCN

Поступила: 10.04.2025. **В доработанном виде:** 12.05.2025. **Принята к печати:** 08.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Identification of subjects with low baseline variability in pharmacokinetic parameters in clinical trials using bioimpedance analysis

Aleksey B. Verveda^{1,2}, Vasily B. Vasilyuk^{1,3}, Gulnara I. Syraeva^{1,4}, Maria V. Faraponova¹

¹ Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Actuality. Bioimpedancemetry allows the assessment of the body's components and has virtually no negative consequences. Using the presented method, the authors proposed approaches designed to reduce the clinical trial sample's pharmacokinetic heterogeneity. This is dictated by the results of previous studies that showed that routine clinical, laboratory, and instrumental indicators do not allow the selection of subjects with an initially lower variability of pharmacokinetic parameters.

Objective. This study aimed to assess the possibility of using data obtained during a screening examination and the bioimpedancemetry method to identify subjects with an initially lower level of pharmacokinetic parameter variability during a highly variable raltegravir clinical trial ($n = 50$).

Methodology. A four-period study of a highly variable raltegravir was conducted in 2024 in accordance with the Russian Federation's regulatory and ethical requirements. Mathematical and statistical analyses of the results were performed using the R 4.4.3 and Statistica 10.0 packages, as well as Microsoft Excel 2013 for plotting graphs and tables. A staged assessment of the information content of several parameters measured as part of routine medical manipulations, measurements of raltegravir plasma concentration parameters, and bioimpedancemetry parameters was performed.

Results. The results of a two-stage analysis of the parameters of volunteers who used raltegravir in a clinical trial allowed us to establish that the use of bioimpedancemetry results in addition to the clinical and laboratory parameters obtained during the screening period significantly increases the efficiency of discrimination of subgroups with different levels of variability in the training sample from 82.1% (total group and subgroups) to 97.2% in the total group and up to 100% in the variable pharmacokinetics subgroup.

Keywords: highly variable drug; clinical trials; pharmacokinetic parameters; clinical and laboratory data; bioimpedancemetry; bioequivalence

For citations:

Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV. Identification of subjects with low baseline variability in pharmacokinetic parameters in clinical trials using bioimpedance analysis. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):36–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-36-50>. EDN: VXDNCN

Received: 10.04.2025. **Revision received:** 12.05.2025. **Accepted:** 08.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Исследование биоэквивалентности в ходе клинических исследований предполагает решение задачи по сопоставлению основных фармакокинетических параметров (ФКП) исследуемого препарата (Т) и препарата сравнения (R). Нормативно определённый порядок этой процедуры предполагает участие здоровых добровольцев, количество которых существенно зависит от variability ФКП [1]. Проведение исследований с высокоvariабельными препаратами (коэффициент внутрииндивидуальной variability (CV_{intra}) более 30 %) сопряжено с рядом организационных и этических проблем, связанных с включением в проект значительного количества добровольцев [2]. Определённые в нормативно-методических документах способы снижения объёма выборки (репликативный или адаптивных дизайн) не включают, на наш взгляд, перспективное направление, оценивающее возможность потенциального уменьшения числа участников исследования — выделение лиц, особенности организма которых позволяют уменьшить разброс данных, характерный для генеральной совокупности. Важно отметить, что искусственное выделение группы лиц с особенностями всасывания, распределения и выведения препарата в организме не нарушает принципов Надлежащей клинической практики, т. к. не определены особые требования к выборке для установления степени подобия исследуемого лекарственного средства по отношению к референтному препарату, безопасность и эффективность которого доказана.

В ходе предыдущих исследований нами была показана принципиальная возможность разделения добровольцев на группы по уровню индивидуальной variability основных ФКП. Для высокоvariабельного препарата с международным непатентованным наименованием (МНН) ралтегравир с использованием гендерно-возрастных, антропометрических и клиничко-лабораторных данных на обучающей выборке в 80 % случаев проведена правильная классификация добровольцев, имеющих оптимальные и variability параметры фармакокинетики. Высо-

кая информативность показателя индекс массы тела (ИМТ) обусловила целесообразность расширения объёма рекомендуемого обследования добровольцев на этапе скрининга для решения задач предварительного отбора добровольцев, в частности проведение биоимпедансометрии, позволяющей получить дополнительные показатели, с высокой вероятностью коррелирующие с уровнем индивидуальной variability ФКП [3]. Биоимпедансный анализ (электроимпедансный анализ) получил широкое распространение как в повседневной медицинской практике, так и в экспериментах. Это связано, в первую очередь, с неинвазивностью метода, позволяющего получать информацию без проведения интвенции и риска осложнений. Метод относительно прост в реализации, недорог и имеет преимущества перед традиционными методами неинвазивного медицинского мониторинга. Он позволяет оценивать широкий спектр морфологических и физиологических показателей и основан на закономерностях, связывающих уровень электрического импеданса с параметрами компонентного состава организма, и в первую очередь предполагает оценку количества жидкости, так как определяет активную составляющую импеданса. Кроме того, на основе данных биоимпедансного анализа можно рассчитать такие характеристики, как жировая, тощая, клеточная и скелетно-мышечная масса организма и др. [4]. Таким образом, биоимпедансометрия позволяет оценить компонентный состав тела, который можно использовать в качестве методики для уменьшения гетерогенности выборки субъектов при проведении клинических исследований биоэквивалентности.

Цель / Objective

Оценить эффективность дополнительного использования метода биоимпедансометрии для выделения субъектов с низким исходным уровнем variability фармакокинетических параметров в ходе клинического исследования высокоvariабельного лекарственного препарата ралтегравир.

Материалы и методы / Materials and methods

Для выполнения поставленной цели было выбрано четырёхпериодное исследование высоковариабельного препарата ралтегравир, проведённое в 2024 году в соответствии с регуляторными и этическими требованиями РФ.

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов R 4.4.0 и Statistica 10.0, а также Microsoft Excel 2013 для построения графиков и таблиц. Для представления данных рассчитывали среднее арифметическое (Mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), коэффициент вариации (CV), медиану (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ). Приводили минимальные (Min) и максимальные (Max) значения показателя.

Для решения задачи разработки модели группировки фармакокинетических параметров при известных клинко-лабораторных показателях и данных биоимпеданса использовали дискриминантный анализ (ДА).

Дискриминацию проводили между двумя подгруппами — оптимальной фармакокинетики (ОФ) и вариабельной фармакокинетики (ВФ). Для получения подгрупп при четырёхпериодном исследовании из логарифмически преобразованного значения основных ФКП тестового препарата (Т) и референтного препарата (R) в первом или втором периодах вычитали соответствующее значение тестового препарата и референтного препарата в третьем или четвёртом периодах, получали разность для препаратов Т и R, разность для каждого добровольца по препаратам Т и R суммировали (по модулю) и ранжировали по модулю суммы. В подгруппу ОФ входила первая половина добровольцев, у которых уровни модуля суммы по препаратам Т и R для основных ФКП были ближе к нулевым значениям, а в подгруппу ВФ — более удалённые от нулевого значения. Для установления различий коэффициентов вариации в ОФ и ВФ использовали аппроксимативный F-критерий для сравнения двух коэффициентов вариации по Форману [5].

Также ДА использовали для поиска информативных переменных, позволяющих отнести наблюдения (добровольцев) в одну из исследуемых групп (ОФ или ВФ) по совокупности результатов демографических (пол (П)), возраст (В)), антропометрических исследований (масса тела (МТ)), рост (Р), индекс массы тела (ИМТ)), клинко-лабораторных показателей и данных биоимпеданса. Ввиду того, что не все признаки отвечали критерию нормальности, а также анализировали качественные переменные (пол и другие), был использован непараметрический вариант дискриминантного анализа, представленный в модуле GDA — Общие модели дискриминантного анализа (ОМДА) программы STATISTICA 10.0 [6].

На первом этапе ДА использовали для принятия решения о том, какие переменные различают (дискриминируют) исследуемые группы. В качестве критериев для отбора информативных дискриминантных переменных применяли статистику частная лямбда Уилкса (ЧЛУ). Значение ЧЛУ может изменяться от 1,0 (нет никакой дискриминации) до 0,0 (полная дискриминация), т. е. чем меньше ЧЛУ, тем информативность показателя выше. Дополнительно оценивали уровень F-критерия — чем больше значение, тем больше вклад эффекта в процедуру дискриминации.

На втором этапе с использованием ДА для каждого препарата проводили оценку эффективности классификации по совокупности всех анализируемых клинко-лабораторных показателей и данных импеданса.

Биоимпедансометрию проводили с использованием анализатора биоимпедансных обменных процессов и состава тела ABC -02 «МЕДАСС» (ООО НТЦ «Медасс»), измеряемые параметры включали в себя: окружность талии, окружность бедер, соотношение талия/бедро, ИМТ, жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса, доля активной клеточной массы, скелетно-мышечная масса, доля скелетно-мышечной массы, удельный основной обмен, общая внеклеточная жидкость, классификация по % жировой массы. В ходе интерпретации данных каждому количественному показателю биоимпеданса была поставлена балльная оценка с учётом соответствия референтным значениям показателя (меньше нижней границы референтного интервала (3 балла), между референтными границами (2 балла), больше верхней границы референтного интервала (1 балл)).

Оценку взаимосвязи показателей проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

Результаты / Results

1. Оценка вариабельности и биоэквивалентности фармакокинетических параметров добровольцев с учётом принадлежности к различным подгруппам

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата ралтегравир рассчитывали внемоделными методами [7] с использованием программы PKSolver [8].

Для изучения вариабельности ФКП были выделены 2 параметра, используемые для оценки биоэквивалентности — максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «плазменная концентрация—время» (AUC_{0-t}). Анализ показателей вариабельности ФКП (табл. 1) позволил установить, что наиболее вариабельным из изучаемых параметров был показатель C_{max} , превышающий уровень AUC_{0-t} по общему коэффициенту вариации

Таблица 1

Исходные показатели вариабельности препарата ралтегравир

Table 1

Baseline drug variability for raltegravir

Препарат / Drug	CV _{total} (T/R)	CV _{intra} (T/R)
C _{max}		
Ралтегравир / raltegravir	43,8 %/42,5 %	39,64 %/41,30 %
AUC _{0-t}		
Ралтегравир / raltegravir	35,2 %/34,7 %	17,90 %/17,19 %

Примечания: C_{max} — максимальная концентрация препарата в сыворотке крови; CV_{total} — общий коэффициент вариации; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариации.
Notes: C_{max} — the maximum concentration of the drug in the blood serum; CV_{total} — overall coefficient of variation; CV_{intra} — intra-individual coefficient of variation.

(CV_{total}) и заметно превышающий значения AUC_{0-t} по внутрииндивидуальному коэффициенту вариации (CV_{intra}), являющемуся основной характеристикой вариабельности препарата. Поэтому для дальнейшего анализа использовали только C_{max}.

В табл. 2 представлены расчётные характеристики C_{max}, включая логарифмически преобразованные значения C_{max}, а также сравнительная оценка коэффициента вариации (CV) в группах ОФ и ВФ для анализируемого препарата.

Анализ представленных в табл. 2 данных показал, что коэффициенты вариации для C_{max} логарифмически преобразованных и непреобразованных значений у исследуемых препаратов статистически значимо различались между группами ОФ и ВФ, что позволяет констатировать корректность подхода по разделению исходных данных на группы ОФ и ВФ, т. к. выраженные различия по уровню

индивидуального разброса данных ожидалось для высоковариабельных препаратов.

Дополнительно к анализу общих коэффициентов вариации была проведена оценка биоэквивалентности препаратов в сформированных группах ОФ и ВФ соответственно, а также расчёт CV_{intra}.

Результаты статистической оценки биоэквивалентности (табл. 3) свидетельствовали о том, что после разделения добровольцев на группы ОФ и ВФ, т. е. сокращение вдвое объёма выборки, для обеих групп получены значения 90 % доверительных интервалов, позволяющие прийти к заключению о биоэквивалентности препаратов, что связано с высоким уровнем сходимости фармакокинетических параметров для препаратов Т и R. Однако ширина ДИ и уровни CV_{intra} в группе ОФ были в более чем в 2 раза ниже в сравнении с ВФ.

2. Оценка информативности и дискриминационной значимости клинико-лабораторных показателей и биоимпеданса

Для оценки информативности отдельных клинико-лабораторных данных и биоимпеданса использовали ДА (ОМДА). Дискриминантный анализ выполняли с оценкой всех эффектов при построении модели.

В качестве критериев для оценки информативности отдельных показателей применяли статистику ЧЛУ, значение F-критерия и уровень статистической значимости показателя. Статистически значимым принимали уровень меньше или равно 0,05.

Показателем информативности совокупности дискриминантных переменных и полезности применения дискриминантной функции для интерпретации межгрупповых различий явился процент правильно распознанных объектов с использова-

Таблица 2

Сравнительные характеристики вариабельности значений C_{max} у добровольцев групп ВФ и ОФ для препарата ралтегравир

Table 2

Comparative characteristics of the variability of C_{max} values in volunteers of the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups for the studied drugs

Показатель Indicator	Группа Group	Расчётные параметры показателя Calculated parameters of the indicator									p ¹
		N	Mean	Me	Min	Max	LQ	UQ	SD	CV, %	
Ралтегравир / raltegravir											
C _{max} , МКГ/МЛ	ВФ / VPhK	100	1998,3	1954,2	409,7	5909,1	1241,1	2527,1	951,3	47,6	0,038*
	ОФ / OPhK	100	2407,4	2283,9	634,9	4725,5	1659,7	3145,5	925,8	38,5	
LnC _{max}	ВФ / VPhK	100	7,48	7,58	6,02	8,68	7,12	7,83	0,50	6,66	0,021*
	ОФ / OPhK	100	7,71	7,73	6,45	8,46	7,41	8,05	0,42	5,42	
<i>Примечания:</i> ¹ – p–значение аппроксимативного F–критерия; * – различия статистически значимы (p ≤ 0,05); ВФ – вариабельная фармакокинетика; ОФ – оптимальная фармакокинетика; C _{max} – максимальная концентрация препарата в сыворотке крови; CV – коэффициент вариации; Me – медиана; Mean – среднее арифметическое; Max – максимальные значения показателя; Min – минимальные значения показателя; LQ – нижний квартиль; SD – стандартное отклонение среднего результата; UQ – верхний квартиль. <i>Notes:</i> ¹ – p–value of approximation F–test; * – differences are statistically significant (p ≤ 0.05); VPhK – variable pharmacokinetics; OPhK – optimal pharmacokinetics; C _{max} – the maximum concentration of the drug in the blood serum; CV – coefficient of variation; Me – median; Mean – arithmetic mean; Max – maximum values of the indicator; Min – minimum values of the indicator; LQ – lower quartile; SD – standard deviation of the average result; UQ – upper quartile.											

Таблица 3

Результаты статистической оценки биоэквивалентности для препарата ралтегравир по параметру $C_{\max}$ в объединённой группе, группах ОФ и ВФ

Table 3

Results of statistical assessment of the bioequivalence of the studied drugs according to the $C_{\max}$ parameter in the combined group, the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups

ФКП PKP	Среднее геометрическое для тестового препарата Geometric mean for test drug (T)	Среднее геометрическое для референтного препарата Geometric mean for references drug (R)	Отношение среднего геометрического, % Geometric mean ratio, %	90 % ДИ CI, %		CV _{intra} , % (T/R)
$C_{\max}$	2 012,51	1 984,27	101,42	92,72	110,49	39,64/41,30
$C_{\max}$ ОФ / $C_{\max}$ ОPhK	2 207,10	2 244,36	98,34	89,41	108,16	23,97/23,25
$C_{\max}$ ВФ / $C_{\max}$ VPhK	1 821,48	1 746,55	104,29	89,65	121,32	52,86/55,40

Примечания: ВФ — переменная фармакокинетика; ДИ — доверительный интервал; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ФКП — фармакокинетические параметры; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариации.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; CI — confidence interval; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; PKPs — pharmacokinetic parameters; CV_{intra} — intra-individual coefficient of variation.

нием дискриминантных функций. Доля правильно распознанных объектов свидетельствует о степени соответствия дискриминантной модели эмпирическим данным. Оценку проводили в двух подгруппах: «обучающая выборка» две трети данных, на основе которых строилась дискриминантная функция и «экзаменующая выборка» — одна треть данных, которая не участвовала в формировании дискриминантных функций и использовалась только для проверки качества модели (кросс-проверка). Разде-

ление на выборки для подгрупп ОФ и ВФ проводили случайным образом.

На первом этапе анализа использовали только обязательные для получения на этапе скрининга клинические показатели: гендерно-возрастные, антропометрические, жизненно-важные показатели и параметры ЭКГ добровольцев, дискриминирующих группы ОФ и ВФ по параметру, максимальная плазменная концентрация. В табл. 4 и последующих таблицах, приведённых для характеристики

Таблица 4

Характеристика клинических показателей субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра $C_{\max}$

Table 4

Characteristics of clinical parameters of subjects taking raltegravir, discriminating between the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups for the $C_{\max}$ parameter

Показатель Indicator	Результаты дискриминантного анализа Results of discriminant analysis			Ранговое место Rank
	частная лямбда Уилкса Wilkes's partial lambda	F-статистика F-statistic	p	
САД / SBP	0,654	11,660	0,002*	1
PQ	0,786	5,994	0,023*	2
Возраст / Age	0,841	4,172	0,053	3
ТТ / BT	0,854	3,748	0,066	4
ИМТ / BMI	0,901	2,412	0,135	5
Рост / Height	0,913	2,108	0,161	6
Масса / Weight	0,916	2,023	0,169	7
ЧСС / HR	0,965	0,799	0,381	8
ЧДД / RR	0,974	0,597	0,448	9
Пол / Sex	0,983	0,388	0,540	10
QTc	0,992	0,179	0,676	11
QRS	0,992	0,174	0,681	12
ДАД/DBP	0,997	0,065	0,801	13

Примечания: F-статистика статистически значима ($p \leq 0,05$); САД — систолическое артериальное давление; ТТ — температура тела; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; ДАД — диастолическое артериальное давление.
Notes: F-statistic is statistically significant ($p \leq 0,05$); SBP — systolic blood pressure; BT — body temperature; BMI — body mass index; HR — heart rate; RR — respiratory rate; DBP — diastolic blood pressure.

информативности, показатели представлены в порядке убывания их эффективности дискриминировать группы ОФ и ВФ (в порядке уменьшения F-статистики) с присвоением соответствующих ранговых мест.

Анализ данных табл. 4 показал, что большинство клинических показателей не вносило статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также существенно (по уровню ЧЛУ) не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень). Исключение составили только показатели САД, PQ, которые вносили статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, хотя уровень ЧЛУ (0,675 и 0,786 соответственно) был недостаточно высок для отнесения к категории высокоинформативных переменных (близкий к 0). Необходимо также отметить достаточно высокий уровень информативности показателей — возраст, температура тела, ИМТ.

С использованием совокупности клинических показателей были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 5).

Анализ данных, представленных в табл. 5, показал, что использование клинических показателей позволяет достичь достаточно высокого уровня дискриминации на обучающей выборке — около 89 %, однако кросс-проверка на основе клинических признаков добровольцев, не участвовавших в по-

строении функций классификации, существенно снижает долю правильной классификации до 57 %. Использование клинических показателей, занимавших первые 5 ранговых мест, сохраняет долю правильной классификации в обучающей выборке, но снижает её до 50 % в экзаменуемой. Полученные результаты свидетельствовали о том, что только с использованием традиционных клинических показателей не представлялось возможным получить качественное разделение групп ОФ и ВФ для препарата ралтегравир.

Для изучения возможности повышения качества классификации были дополнительно проанализированы лабораторные переменные, получаемые во время скрининга добровольцев — результаты клинического (КАК) и биохимического (БАК) анализа крови. Из совокупности всех 25 показателей в табл. 6 представлены наиболее информативные переменные, имеющие уровень F-статистики более 0,1.

Анализ данных табл. 6 показал, что ни один из лабораторных показателей не вносил статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также по аналогии с клиническими показателями существенно (по уровню ЧЛУ) не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень).

С использованием совокупности лабораторных показателей были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 7).

Таблица 5

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием клинических показателей на этапе скрининга добровольцев по параметру $C_{\max}$ (матрица классификации)

Table 5

Observed and predicted distribution by study groups using gender-age and anthropometric indicators at the stage of screening volunteers according to the $C_{\max}$ parameter (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение Observed distribution		Предсказанное распределение Predicted distribution		Доля правильной класси- фикации Proportion of correct classification %
Группа добровольцев Group of volunteers	Количество субъектов в группе Number of subjects per group	Группа добровольцев Group of volunteers		
		ОФ OPhK	ВФ VPhK	
Обучающая выборка				
ОФ / OPhK	18	16	2	88,9
ВФ / VPhK	18	2	16	88,9
Всего / Total				88,9
Экзаменующая выборка				
ОФ / OPhK	7	4	3	57,1
ВФ / VPhK	7	3	4	57,1
Всего / Total				57,1
Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика. Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.				

Примечания: ВФ — переменная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.

Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

Таблица 6

Характеристика лабораторных показателей субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра $C_{\max}$

Table 6

Characteristics of laboratory parameters of subjects taking raltegravir, discriminating between the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups for the $C_{\max}$ parameter

Показатель Indicator	Результаты дискриминантного анализа Results of discriminant analysis			Ранговое место Rank
	частная лямбда Уилкса Wilkes's partial lambda	F-статистика F-statistic	p	
Холестерин / Cholesterol	0,742	3,815	0,077	1
АСТ / AST	0,793	2,879	0,118	2
АЛТ / ALT	0,799	2,768	0,124	3
Гематокрит / Hematocrit	0,828	2,289	0,158	4
Гемоглобин / Hemoglobin	0,837	2,142	0,171	5
СОЭ / ESR	0,874	1,584	0,234	6
Эритроциты / Erythrocytes	0,892	1,328	0,274	7
Лейкоциты / Leukocytes	0,894	1,306	0,277	8
Общий белок / Total protein	0,901	1,211	0,295	9
Тромбоциты / Platelets	0,942	0,672	0,430	10
Глюкоза / Glucose	0,960	0,455	0,514	11
Амилаза / Amylase	0,960	0,455	0,514	12
pH	0,961	0,441	0,520	13
Мочевина / Urea	0,986	0,155	0,702	14
Общий билирубин / Total bilirubin	0,989	0,127	0,728	15

Примечания: АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.
Notes: AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; ESR — erythrocyte sedimentation rate.

Таблица 7

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием лабораторных показателей на этапе скрининга добровольцев по параметру $C_{\max}$ (матрица классификации)

Table 7

Observed and predicted distribution by study groups using gender-age and anthropometric indicators at the stage of screening volunteers according to the $C_{\max}$ parameter (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение Observed distribution		Предсказанное распределение Predicted distribution		Доля правильной классификации Proportion of correct classification %
Группа добровольцев Group of volunteers	Количество субъектов в группе Number of subjects per group	Группа добровольцев Group of volunteers		
		ОФ OPhK	ВФ VPhK	
Обучающая выборка				
ОФ / OPhK	18	17	1	94,4
ВФ / VPhK	18	0	18	100,0
Всего / Total				97,2
Экзаменующая выборка				
ОФ / OPhK	7	4	3	57,1
ВФ / VPhK	7	6	1	14,3
Всего / Total				35,7
Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика. Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.				

Анализ данных, представленных в табл. 7, показал, что использование лабораторных показателей позволяет повысить уровень дискриминации на обучающей выборке до 97 %, однако в экзаменуемой выборке доля правильной классификации существенно ниже и составляет около 36 %. Использование лабораторных показателей, занимавших первые 5 ранговых мест, снижает долю правильной классификации в обучающей выборке до 81 %, но повышает её до 43 % в экзаменуемой. Полученные результаты показывают, что большой объём исходных показателей не обеспечивает высокое качество дискриминации по результатам кросс-проверки, но использование оптимального сочетания информативных показателей позволяет повысить уровень правильной классификации.

Дополнительными показателями, которые, как правило, не используются при проведении скринин-

га в ходе клинических исследований, но, на наш взгляд, могут опосредованно характеризовать особенности фармакокинетики различных препаратов, являются данные биоимпедансометрии. Выбор данной методики был основан на результатах предыдущих исследований, в ходе которых был показан высокий уровень информативности параметра ИМТ как маркера возможности разделения добровольцев на группы по уровню индивидуальной вариабельности основных ФКП [3].

Анализ взаимосвязи показателей биоимпедансометрии и объединенных ФКП препарата ралтегравир (табл. 8) показал, что для основных параметров — $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , а также их логарифмов установлено существенное количество статистически значимых обратных связей с оценкой состава тела. Статистически значимые коэффициенты ранговой корреляции для основных ФКП установлены с базовыми показателями — окружность талии, бедра, их соотношение, а также

Таблица 8

Матрица корреляций фармакокинетических параметров субъектов, принимавших ралтегравир и показателей биоимпедансного анализа этих субъектов ($n = 50$)

Table 8

Correlation matrix of pharmacokinetic parameters of subjects taking raltegravir and bioimpedance analysis parameters of these subjects ($n = 50$)

Показатели биоимпедансного анализа / Bioimpedance Analysis Indicators	Фармакокинетические параметры / Pharmacokinetic parameters									
	$C_{\max}$	AUC_{0-t}	$\ln C_{\max}$	$\ln AUC_{0-t}$	Cl	K_{el}	$T_{\max}$	$T_{1/2}$	V_d	MRT
Окружность талии / Waist circumference	-0,341*	-0,457*	-0,377*	-0,468*	0,516*	0,178	-0,125	-0,123	0,045	-0,057
Окружность бёдер / Hip circumference	-0,247	-0,340*	-0,274	-0,342*	0,376*	0,134	-0,011	-0,121	0,036	-0,050
Соотношение талия/бедра / Waist to hip ratio	-0,257	-0,335*	-0,280*	-0,349*	0,415*	0,176	-0,155	-0,095	0,006	-0,077
ИМТ / BMI	-0,272	-0,305*	-0,277	-0,308*	0,359*	0,124	-0,109	-0,080	0,079	-0,005
Жировая масса / Fat mass	-0,275	-0,406*	-0,298*	-0,403*	0,430*	0,119	-0,056	-0,095	0,092	-0,036
Тощая масса / Lean mass	-0,382*	-0,268	-0,374*	-0,282*	0,316*	-0,025	0,101	0,052	0,155	0,124
Активная клеточная масса / Active cell mass	-0,380*	-0,281*	-0,376*	-0,293*	0,355*	0,022	0,158	-0,019	0,095	0,061
Доля активной клеточной массы / Proportion of active cell mass	-0,107	-0,008	-0,102	-0,017	0,104	0,106	0,158	-0,129	-0,105	-0,083
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	-0,326*	-0,199	-0,314*	-0,213	0,243	-0,064	0,131	0,082	0,150	0,134
Доля скелетно-мышечной массы / Proportion of skeletal muscle mass	0,036	0,201	0,060	0,191	-0,170	-0,140	0,147	0,124	0,022	0,111
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate	0,039	0,194	0,057	0,186	-0,115	0,025	0,202	-0,045	-0,124	-0,033
Общая жидкость / Total fluid	-0,386*	-0,270	-0,378*	-0,285*	0,316*	-0,027	0,103	0,053	0,156	0,126
Внеклеточная жидкость / Extracellular fluid	-0,422*	-0,331*	-0,422*	-0,346*	0,374*	-0,034	0,130	0,057	0,186	0,133
Классификация по % жировой массы / Classification by % fat mass	-0,140	-0,239	-0,160	-0,232	0,247	0,022	-0,059	-0,012	0,119	0,029

Примечания: * — корреляции статистически значимы ($p \leq 0,05$); ИМТ — индекс массы тела.

Notes: * — correlations are statistically significant ($p \leq 0,05$); BMI — body mass index.

параметрами состава тела — жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса, общая жидкость и внеклеточная жидкость. Аналогичные взаимосвязи, но имеющие прямой характер, установлены для представленных показателей биоимпеданса и общего клиренса (Cl). Необходимо отметить, что несмотря на наличие статистически значимых корреляций анализируемых показателей, теснота взаимосвязи между ними по шкале Чеддока может быть охарактеризована преимущественно как слабая (0,1–0,3) и умеренная (0,3–0,5). Дополнительные ФКП, за исключением Cl, не имели статистически значимых взаимосвязей с показателями биоимпеданса.

Характеристика информативности количественных показателей биоимпеданса приведена в табл. 9. Из 13 показателей в табл. 9 представлены наиболее информативные переменные, имеющие уровень F-статистики более 0,1.

Анализ данных табл. 9 показал, что ни один из количественных показателей биоимпеданса не вносил статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также по уровню ЧЛУ они не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень).

С использованием совокупности количественных показателей биоимпеданса были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 10).

Анализ данных, представленных в табл. 10, показал, что использование количественных показателей биоимпеданса при уровне дискриминации на обучающей выборке 72 % имеет самое низкое из анализируемых параметров значение в экзаменуемой выборке — доля правильной классификации составляет около 14 %. Использование всего двух показателей из первых 5 ранговых мест — скелетно-мышечная масса и соотношение талия/бедро — снижает долю правильной классификации в обучающей выборке до 55 %, но повышает её до 57 % в экзаменуемой, включая 71 % для лиц с ВФ. Полученные результаты показывают, что исходные показатели имеют разнонаправленный характер влияния на дискриминантную функцию, что подтверждает необходимость поиска минимизированного оптимального сочетания информативных показателей для повышения уровня правильной классификации.

Таблица 9

Характеристика количественных показателей биоимпедансометрии субъектов, принимавших препарат ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 9

Characteristics of quantitative bioimpedancemetry parameters of subjects taking the raltegravir, discriminating between the OPhK and VPhK groups for the C_{max} parameter

Показатель Indicator	Результаты дискриминантного анализа Results of discriminant analysis			Ранговое место Rank
	частная лямбда Уилкса Wilkes's partial lambda	F-статистика F-statistic	p	
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate	0,942	1,347	0,258	1
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	0,950	1,156	0,294	2
Доля скелетно-мышечной массы / Proportion of skeletal muscle mass	0,954	1,050	0,317	3
Общая жидкость / Total fluid	0,962	0,867	0,362	4
Соотношение талия/бедро / Waist to hip ratio	0,970	0,685	0,417	5
Окружность бёдер / Hip circumference	0,971	0,653	0,428	6
Тощая масса / Lean mass	0,971	0,651	0,428	7
Окружность талии / Waist circumference	0,972	0,627	0,437	8
Активная клеточная масса / Active cell mass	0,975	0,575	0,456	9
Жировая масса / Fat mass	0,990	0,229	0,637	10
Доля активной клеточной массы / Proportion of active cell mass	0,993	0,164	0,690	11

Примечания: ВФ — переменная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.

Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

Таблица 10

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием количественных показателей биоимпедансометрии добровольцев, принимавших ралтегравир, по параметру $C_{\max}$ (матрица классификации)

Table 10

Observed and predicted distributions by study groups using quantitative bioimpedance measurements in volunteers taking raltegravir, by the $C_{\max}$ parameter (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение Observed distribution		Предсказанное распределение Predicted distribution		Доля правильной классификации Proportion of correct classification %
Группа добровольцев Group of volunteers	Количество субъектов в группе Number of subjects per group	Группа добровольцев Group of volunteers		
		ОФ OPhK	ВФ VPhK	
Обучающая выборка				
ОФ / OPhK	18	13	5	72,2
ВФ / VPhK	18	5	13	72,2
Всего / Total				72,2
Экзаменующая выборка				
ОФ / OPhK	7	0	7	0,0
ВФ / VPhK	7	5	2	28,6
Всего / Total				14,3
Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика. Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.				

Таблица 11

Характеристика качественных показателей биоимпедансометрии (балльные оценки) субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра $C_{\max}$

Table 11

Characteristics of qualitative indicators of bioimpedancemetry (scores) of subjects taking raltegravir, discriminating the OPhK and VPhK groups for the $C_{\max}$ parameter

Показатель Indicator	Результаты дискриминантного анализа Results of discriminant analysis			Ранговое место Rank
	Частная лямбда Уилкса Wilkes's partial lambda	F-статистика F-statistic	p	
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate	0,676	2,870	0,096	1
Тошная масса / Lean mass	0,823	2,579	0,134	2
Жировая масса / Fat mass	0,733	2,187	0,155	3
Активная клеточная масса / Active cell mass	0,853	2,063	0,176	4
Классификация по % жировой массы / Classification by % fat mass	0,594	2,047	0,151	5
Доля скелетно-мышечной массы / Proportion of skeletal muscle mass	0,782	1,672	0,229	6
Внеклеточная жидкость / Extracellular fluid	0,838	1,164	0,345	7
ИМТ / BMI	0,899	0,677	0,526	8
Соотношение талия/бедра / Waist to hip ratio	0,960	0,253	0,780	9
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	0,973	0,164	0,851	10
Доля активной клеточной массы / Proportion of active cell mass	0,979	0,129	0,880	11
Общая жидкость / Total fluid	0,995	0,106	0,817	12

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ИМТ — индекс массы тела.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; BMI — body mass index.

Дополнительно к количественным показателям биоимпеданса осуществлялся анализ балльных оценок результатов биоимпедансного анализа, которые, на наш взгляд, должны быть более информативны, т. к. позволяют выделять качественные категории соответствия оптимальным и не оптимальным параметрам состава тела с точки зрения их влияния на ФКП. Характеристика информативности качественных показателей биоимпеданса приведена в табл. 11.

Анализ данных табл. 11 показал, что ни один из качественных показателей биоимпеданса не вносил статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также по уровню ЧЛУ они не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень). Следует отметить, что ранговые места количественных и качественных показателей существенно различались.

С использованием совокупности качественных показателей биоимпеданса были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 12).

Анализ данных, представленных в табл. 12, показал, что использование качественных показателей биоимпеданса при уровне дискриминации на обучающей выборке 94 % имеет более высокие значения в экзаменуемой выборке — доля правильной классификации составляет около 36 %. Использо-

вание всего трёх показателей из первых ранговых мест снижает долю правильной классификации в обучающей выборке до 72 %, но повышает её до 50 % в экзаменуемой. Полученные результаты в очередной раз показывают необходимость поиска оптимального сочетания информативных переменных для повышения уровня правильной классификации.

На основе полученной информации об уровне информативности клинико-лабораторных признаков и данных биоимпеданса путём отбора и итерации переменных был установлен предпочтительный перечень показателей (табл. 13), наилучшим образом дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра $C_{\max}$ (табл. 13).

Данные табл. 13 показали, что в представленном сочетании 5 из 9 переменных вносили статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также большинство признаков являлись данными биоимпедансометрии (преимущественно балльные оценки).

Данные табл. 14 свидетельствовали о практически полной дискриминации групп ОФ и ВФ с использованием совокупности клинико-лабораторных показателей и данных биоимпеданса на обучающей выборке — более 97 % в общей группе и 100 % в группе ВФ. В сравнении с данными, полученными в ходе предыдущего исследования препарата ралтегравир, когда доля правильной классификации

Таблица 12

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием качественных показателей биоимпедансометрии добровольцев по параметру $C_{\max}$ (матрица классификации)

Table 12

Observed and predicted distribution by study groups using qualitative indicators of volunteers' bioimpedance by the $C_{\max}$ parameter (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение Observed distribution		Предсказанное распределение Predicted distribution		Доля правильной классификации Proportion of correct classification %
Группа добровольцев Group of volunteers	Количество субъектов в группе Number of subjects per group	Группа добровольцев Group of volunteers		
		ОФ OPhK	ВФ VPhK	
Обучающая выборка / Training sample				
ОФ / OPhK	18	16	2	88,9
ВФ / VPhK	18	0	18	100,0
Всего / Total				94,4
Экзаменующая выборка / Examination sample				
ОФ / OPhK	7	2	5	28,6
ВФ / VPhK	7	4	3	42,9
Всего / Total				35,7
Примечания: ВФ — варибельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика. Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.				

Таблица 13

Характеристика клинико-лабораторных показателей и данных биоимпедансометрии субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра $C_{\max}$

Table 13

Characteristics of clinical and laboratory parameters and bioimpedancemetry data of subjects taking raltegravir, discriminating the OPhK and VPhK groups for the $C_{\max}$ parameter

Показатель Indicator	Результаты дискриминантного анализа Results of discriminant analysis			Ранговое место Rank
	частная лямбда Уилкса Wilkes's partial lambda	F-статистика F-statistic	p	
САДм / SBP	0,667	11,512	0,003*	1
PQ	0,738	8,164	0,009*	2
Жировая масса (баллы) / Fat mass	0,661	5,900	0,009*	3
ТТ / BT	0,819	5,092	0,034*	4
Доля скелетно-мышечной массы (баллы) / Proportion of skeletal muscle mass	0,702	4,890	0,017*	5
Тошная масса (баллы) / Lean mass	0,851	4,013	0,057	6
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	0,945	1,328	0,261	7
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate (баллы)	0,943	0,695	0,509	8
Общий белок / Total protein	0,997	0,074	0,788	9

Примечания: * — F-статистика статистически значима ($p \leq 0,05$); ВФ — переменная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; САД — систолическое артериальное давление; ТТ — температура тела.
Notes: * — F-statistic is statistically significant ($p \leq 0,05$); VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; SBP — systolic blood pressure; BT — body temperature.

Таблица 14

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием оптимизированного объема клинико-лабораторных показателей и данных биоимпедансометрии добровольцев по параметру $C_{\max}$ (матрица классификации)

Table 14

Observed and predicted distribution by study groups using the optimized volume of clinical laboratory parameters and bioimpedance data of volunteers for the $C_{\max}$ parameter (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение Observed distribution		Предсказанное распределение Predicted distribution		Доля правильной класси- фикации Proportion of correct classification %
Группа добровольцев Group of volunteers	Количество субъектов в группе Number of subjects per group	Группа добровольцев Group of volunteers		
		ОФ OPhK	ВФ VPhK	
Обучающая выборка / Training sample				
ОФ / OPhK	18	17	1	94,7
ВФ / VPhK	18	0	18	100,0
Всего / Total				97,2
Экзаменующая выборка / Examination sample				
ОФ / OPhK	7	5	2	71,4
ВФ / VPhK	7	2	5	71,4
Всего / Total				71,4
Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика. Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.				

составила 82,1 % [3], дополнительное использование результатов биоимпедансометрии существенно повысило эффективность дискриминации подгрупп с различным уровнем вариабельности в обучающей выборке.

В экзаменуемой выборке для всех подгрупп доля правильной классификации составила 71,4 %. Важно отметить, что полученная на данных 14 добровольцев точечная оценка, на наш взгляд, свидетельствует о достаточно высокой эффективности дискриминации, но доверительный интервал, рассчитанный по Клопперу–Пирсону, изменяется в пределах от 41,9 до 91,6 %. Широкий разброс данных в основном связан с небольшим объёмом анализируемой выборки. На наш взгляд, целесообразно продолжение исследований для проверки функций классификации на выборках большего объёма, сформированных как из аналогичных МНН, так и сходных фармакологических групп.

Заключение / Conclusion

Как было указано в цели исследования, метод биоимпедансометрии, в рамках настоящей работы, был использован как инструмент, оценивающий компонентный состав тела с целью уменьшить гетерогенность выборки субъектов по ФКП. Это продиктовано тем фактом, что рутинные клинико-лабораторные и инструментальные показатели не позволяют решить проблемы отбора здоровых добровольцев с исходно более низкой вариабельностью ФК параметров.

Также следует отметить тот факт, что в условиях современного фармацевтического рынка существует ряд лекарственных препаратов, которые выделяются в отдельную группу [9] за счёт своих фармакокинетических свойств, а именно показывают внутрииндивидуальную вариабельность >30 % таких параметров, как AUC и C_{max} . Поскольку высоковариабельные препараты занимают важное место в структуре воспроизведённых препаратов [10], неотъемлемой частью стратегии их вывода на рынок являются исследования биоэквивалентности. При этом планирование таких исследований, с учётом особенностей препаратов, должно проводится согласно стандартным российским и международным рекомендациям с применением нестандартных подходов. Одним из представителей высоковариабельных препаратов является противовирусный препарата, ингибирующий каталитическую активность ВИЧ-интегразы — ралтегравир.

Исходя из реферативных источников информации ралтегравир хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте после приёма внутрь. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 4 часа. Ралтегравир хорошо распределяется по организму, проникая в ткани и жидкости. Он связывается с белками плазмы на 83–92 %.

Проведённые исследования свидетельствовали о низкой информативности отдельных клинико-лабораторных показателей, оцениваемых по уровню ЧЛУ, который не приближался к нулевым значениям (показатель полной дискриминации) и был больше 0,6, что свидетельствует об отсутствии универсальных специфических признаков, позволяющих выделять лиц с низкой вариабельностью ФКП.

Использование большого объёма исходных показателей не обеспечивает высокое качество дискриминации, а напротив усиливает «зашумленность» результатов использования классификационных функций. Для повышения эффективности классификации целесообразно использование оптимального сочетания информативных показателей.

Клинико-лабораторные показатели, на наш взгляд, следует отнести к числу неспецифических признаков для решения задачи выделения субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров. Включение в состав исходных данных результатов биоимпедансометрии позволяет опосредованно более точно охарактеризовать особенности фармакокинетики различных препаратов. По данным корреляционного анализа, основные ФКП имели статистически значимые взаимосвязи с базовыми показателями — окружность талии, бедра, а также параметрами состава тела — жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса, общая жидкость и внеклеточная жидкость. Несмотря на наличие статистически значимых корреляций анализируемых показателей, теснота взаимосвязи между ними по шкале Чеддока характеризовалась преимущественно как слабая и умеренная, что также свидетельствует о недостаточной специфичности данных биоимпеданса для прогнозирования уровня ФКП. К числу показателей биоимпедансометрии с высокой эффективностью дискриминирующих лиц с оптимальной и вариабельной фармакокинетикой отнесены: жировая масса (баллы), доля скелетно-мышечной массы (баллы), тощая масса (баллы), скелетно-мышечная масса, удельный основной обмен (баллы).

Результаты двух этапов исследования препарата ралтегравир позволили установить, что дополнительное к клинико-лабораторным показателям, получаемым в период скрининга, использование результатов биоимпедансометрии существенно повышает эффективность дискриминации подгрупп с различным уровнем вариабельности в обучающей выборке с 82,1 % (общая группа и подгруппы) до 97,2 % в общей группе и до 100 % в подгруппе вариабельной фармакокинетики. По результатам классификации в экзаменуемой выборке, как наиболее информативном показателе дискриминирующей способности рассчитанных функций, для всех подгрупп доля правильной классификации составила 71,4 %. Полученная точечная оценка, на наш взгляд,

свидетельствует о достаточно высокой эффективности дискриминации, но доверительный интервал, рассчитанный по Клопперу–Пирсону, изменялся в пределах от 41,9 до 91,6 %, что требует проведения более углублённых исследований для уточнения

принципиальной возможности реализации используемых подходов к разделению добровольцев с различными уровнями вариабельности ФКП. Данная концепция нуждается в дальнейшей проверке на других высоковариабельных препаратах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Василюк В. Б. — автор научной идеи, дизайна, общей концепции исследования, занимался обработкой, интерпретацией полученных данных и окончательной корректурой статьи; *Верведа А. Б.* — работа с математико-статистическим анализом результатов; *Сыраева Г. И.* и *Фарапонова М. В.* — литературный поиск методик оценки индивидуальной вариабельности основных фармакокинетических параметров; *Василюк В. Б.*, *Верведа А. Б.*, *Фарапонова М. В.* и *Сыраева Г. И.* — осуществили получение объектов исследования, подготовку проекта рукописи, литературный поиск по научному направлению и редакторские правки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Authors' participation

Vasilyuk VB — the author of the scientific idea, design, the general research concept, he provided processing, interpretation of the data obtained and the final article editing; *Verveda AB* — working with mathematical and statistical analysis of results; *Faraponova MV* and *Syraeva GI* — carried out a literature search for methods for assessing individual variability of the main pharmacokinetic parameters; *Vasilyuk VB*, *Verveda AB*, *Syraeva GI* and *Faraponova MV* carried out the recruitment of research objects, preparation of the draft manuscript, literature search in the scientific field and editorial changes.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Верведа Алексей Борисович — к. м. н., в. н. с. ФГБУН НИИ ПММ ФМБА России; с. н. с., научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: aleksivan02@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
РИНЦ SPIN-код: 5448-0433

Aleksey B. Verveda — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, RIIMM FMBA of Russia, Russian Federation; Senior Researcher of Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: aleksivan02@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
RSCI SPIN code: 5448-0433

Василюк Василий Богданович — д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; Управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
РИНЦ SPIN-код: 1459-5548

Vasiliy B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
RSCI SPIN code: 1459-5548

Сыраева Гильнара Ислямовна — к. м. н., заместитель управляющего по проектной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность»; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: syraevagulnara@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
РИНЦ SPIN-код: 9650-5671

Фарапонова Мария Валерьевна — заместитель управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>
РИНЦ SPIN-код: 9006-2074

Gulnara I. Syraeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Deputy CEO, Scientific Research Center Eco-Safety LLC; Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPb-SMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: syraevagulnara@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
RSCI SPIN code: 9650-5671

Maria V. Faraponova — Deputy Manager for Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>
RSCI SPIN code: 9006-2074

Список литературы / References

1. Решение № 85 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» от 03.11.2016. [Decision No. 85 "On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicines within the framework of the Eurasian Economic Union" dated 03.11.2016. (In Russ.)]
2. Shah VP, Yacobi A, Barr WH, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. *Pharm Res.* 1996 Nov;13(11):1590-4. doi: 10.1023/a:1016468018478.
3. Василюк В. Б., Верведа А. Б., Фарапонова М. В., Сыраева Г. И. Оценка влияния демографических и антропометрических показателей на вариабельность фармакокинетических параметров. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2024;(1):32-44. [Vasilyuk VB, Verveda AB, Faraponova MV, Syraeva GI Assessment of the influence of demographic and anthropometric indicators on the variability of pharmacokinetic parameters. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2024;(1):32-44. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-1-32-44. EDN: BDNQTT.
4. Торнуйев Ю.В., Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., и др. Диагностические возможности неинвазивной биоимпедансометрии. *Фунда-*

ментальные исследования. 2014;(10-4):782-788. [Tornuev YV, Nepomnyashchikh DL, Nikityuk DB, et al. Diagnostic capability of noninvasive bioimpedance. *Fundamental research.* 2014;(10-4):782-788. (In Russ.)].

5. Forkman FJ. Coefficients of Variation — an Approximate F-Test. Licentiate thesis. 2005.

6. Дискриминантный анализ [интернет]. [Discriminant analysis [Internet]. (In Russ.)]. Доступ по: <https://www.statmethods.ru/statistics-metody/diskriminantnyj-analiz/> Ссылка активна на 12.05.2025.

7. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. — Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2002 (ООО Момент). — 185. [Fundamentals of pharmacokinetics. II Miroshnichenko. Moscow : GEOTAR-MED, 2002 (LLC Moment). (In Russ.)]. ISBN 5-9231-0211-0 (в обл.).

8. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed.* 2010 Sep;99(3):306-14. doi: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007.

9. Shah VP, Yacobi A, Barr WH, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. *Pharm Res.* 1996 Nov;13(11):1590-4. doi: 10.1023/a:1016468018478.

10. Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J.* 2008;10(1):148-56. doi: 10.1208/s12248-008-9015-x.



Фармакокинетика нового потенциального антипаркинсонического средства АДК-1113 у мышей после различных режимов дозирования

Дворянинов Д. А., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Колыванов Г. Б.,
Литвин А. А., Жердев В. П., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

На мышах изучена фармакокинетика соединения АДК-1113 при разных режимах дозирования.

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики АДК-1113 после его многократного внутрибрюшинного введения.

Методы. Исследование проведено на беспородных мышах-самцах. Концентрации АДК-1113 в плазме крови животных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Оценку фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом.

Результаты. После однократного и многократного (4 раза с интервалом дозирования — 2,8 ч) внутрибрюшинного введения в дозе 10 мг/кг исследуемое вещество в плазме крови животных определялось на протяжении 4 ч. Режим введения АДК-1113 не влияет на величину его периода полувыведения и среднее время удерживания в организме. Установлено, что АДК-1113 не кумулируется в организме мышей.

Ключевые слова: фармакокинетика; антипаркинсоническое средство; АДК-1113; мыши; многократное введение; кумуляция

Для цитирования:

Дворянинов Д. А., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Жердев В. П., Дорофеев В. Л. Фармакокинетика нового потенциального антипаркинсонического средства АДК-1113 у мышей после различных режимов дозирования. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2):51–56. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-51-56>. EDN: JZWYOV

Поступила: 15.05.2025. **В доработанном виде:** 16.06.2025. **Принята к печати:** 27.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Pharmacokinetics of the new potential antiparkinsonian agent ADK-1113 after different dosage regimens in mice

Dmitriy A. Dvoryaninov, Oxana Yu. Kravtsova, Oxana G. Gribakina, Gennadiy B. Kolyvanov, Alexander A. Litvin, Vladimir P. Zherdev, Vladimir L. Dorofeev
Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

The pharmacokinetics of ADK-1113 were studied in mice treated with different dosage regimens.

Objective. This study aimed to investigate ADK-1113 pharmacokinetics after multiple intraperitoneal administrations.

Methods. This study was conducted on male outbred mice. The concentrations of ADK-1113 in the blood plasma were determined using high-performance liquid chromatography with mass-spectrometric detection. The pharmacokinetic parameters were evaluated using a model-independent method.

Results. The test substance in the blood plasma was determined for 4 h after single and multiple (four times with a dosage interval of 2.8 h) intraperitoneal administrations at a dose of 10 mg/kg. ADK-1113 administration mode did not affect its half-life or mean residence time. ADK-1113 did not accumulate in mice.

Keywords: preclinical pharmacokinetics; antiparkinsonian agent; ADK-1113; mice; multiple administration; accumulation

For citations:

Dvoryaninov DA, Kravtsova OYu, Gribakina OG, Kolyvanov GB, Litvin AA, Zherdev VP, Dorofeev VL. Pharmacokinetics of the new potential antiparkinsonian agent ADK-1113 after different dosage regimens in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):51–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-51-56>. EDN: JZWYOV

Received: 15.05.2025. **Revision received:** 16.06.2025. **Accepted:** 27.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Паркинсонизм — один из наиболее распространенных полиэтиологических синдромов в клинической неврологии, второе по частоте нейродегенеративное заболевание человека (после болезни Альцгеймера) и встречается практически повсеместно. Вполне очевидна актуальность поиска новых средств для лечения болезни Паркинсона в современной нейропсихофармакологии. В качестве потенциальных антипаркинсонических средств определен интерес представляют адамантильные производные бензимидазола, к которым относится соединение 5-этокси-2-[N-(адамант-1-ил)-N-метиламино]-этилтиобензимидазол] (в виде дигидрохлорида) с рабочим шифром АДК-1113.

Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства (ЛС) является доклиническое изучение его фармакокинетики (ФК) [1]. Ранее на мышах была изучена ФК соединения АДК-1113 при разных путях введения. После однократного внутривенного (в/в) и внутривенного (в/ж) введения в дозах 20 и 10 мг/кг соответственно исследуемое вещество в плазме крови животных определялось на протяжении 6 ч. Период полувыведения АДК-1113 из плазмы крови составил 0,7 ч после в/в введения и 1,2 ч после в/ж. Абсолютная биодоступность соединения АДК-1113 после однократного в/ж введения составила 10,1–16,3 % [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение ФК АДК-1113 после его многократного внутривенного (в/в) введения. Результаты ФК исследования после многократного введения ЛС необходимо сопоставить с данными его ФК, полученными после однократного введения. Таким образом, представляется возможным оценить изменения в выведении ЛС и предсказать уровень его стационарной концентрации (в пределах интервала дозирования) по данным, полученным после его однократного введения.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследовании использовали фармацевтическую субстанцию АДК-1113 (серия 280125), синтезированную в лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», как описано ранее [3]. Субстанция представляет собой гомогенный порошок белого цвета, хорошо растворима в воде, растворима в диметилсульфоксиде.

Исследование проводили на половозрелых (возрастом 10–12 недель) белых беспородных мышах — самцах с массой тела 20 ± 2 г. Животные содержались в лабораторном виварии при $20\text{--}22^\circ\text{C}$, относительной влажности воздуха 45–65 %, имели свободный доступ к корму и воде. Эксперименты проводили в соответствии с «Руководством по работе с лабораторными

(экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (Рекомендации коллегии Совета Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33). Исследование было одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», протокол № 9 от 02.06.2025.

Фармацевтическую субстанцию АДК-1113 вводили животным в физиологическом растворе (истинный раствор) в/в в дозе 10 мг/кг. Содержание ЛС определяли в плазме крови до введения (контроль) и через: 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2 и 4 ч после его однократного введения и при многократном введении после четвертого (всего 4 введения с интервалом дозирования — 2,8 ч). Считается, что состояние равновесия достигается через 4–5 периодов полувыведения ЛС [4]. В нашем исследовании интервал дозирования (τ) составил 2,8 ч, что составило 4 периода полувыведения АДК-1113. На каждый временной интервал использовали по 3 животных. Образцы крови получали декапитацией мышей с последующим центрифугированием при 5400 g в течение 15 мин для отделения плазмы (антикоагулянт 5 % K_2EDTA). Далее образцы плазмы крови замораживали при -50°C и хранили без добавления консервантов до анализа.

Количественное определение АДК-1113 в плазме крови животных проводили с помощью валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Линейность методики ($2,5\div 1000$ нг/мл) подтверждена высоким коэффициентом корреляции ($>0,99$, $n = 3$). Процент извлечения АДК-1113 из плазмы крови в среднем составил $76,3 \pm 3,9$ %. Нижний предел количественного определения составил 2,5 нг/мл плазмы крови. Правильность в течение одного рабочего цикла была $95,5 \div 113,3$ % и между циклами — $100,3 \div 107,9$ %, прецизионность в течение одного рабочего цикла — $2,5 \div 12,5$ % и между циклами — $5,7 \div 10,0$ %. Изучение стабильности АДК-1113 выявило, что целевое соединение устойчиво в биоматериале при комнатной температуре (4 ч), при нахождении в термостатируемом автосэмплере (8°C) в течение аналитического эксперимента, при длительном хранении при -50°C в течение 30 суток, а также, если подвергается нескольким циклам замораживания / размораживания (3 цикла) [5].

На основании данных «концентрация (С, нг/мл) — время (t, ч)» непараметрическим методом интегральных статистических моментов были рассчитаны основные ФК параметры [6, 7] («MS Excel», Microsoft Corp., США) [7].

$C_{\max}$ (нг/мл) — максимальная концентрация ЛС в плазме крови при внесосудистом введении;

$T_{\max}$ (ч) — время достижения максимальной концентрации ЛС в плазме крови при внесосудистом введении;

$AUC_{0 \rightarrow t}$ (нг×ч/мл) — площадь под ФК кривой «концентрация ЛС — время». $AUC_{0 \rightarrow t}$ рассчитывается с использованием линейно-логарифмического метода трапеций от момента введения до конкретного временного интервала;

$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (нг×ч/мл) — площадь под ФК кривой «концентрация ЛС — время» рассчитывается с использованием линейно-логарифмического метода трапеций от момента введения до бесконечности (сумма $AUC_{0 \rightarrow t}$ и экстраполируемой площади, вычисленной на основании значения последней наблюдаемой концентрации и k_{el});

C_{avg} — средняя стационарная концентрация в течение интервала дозирования;

V_d / F — кажущийся объём распределения после внесосудистого введения;

Cl / F — общий плазменный клиренс после внесосудистого введения;

k_{el} (1/ч) — константа скорости элиминации — параметр, характеризующий скорость выведения вещества из плазмы крови — абсолютное значение наклона конечного логарифмически линейного участка, идентифицированного на ФК кривой;

$t_{1/2}$ (ч) — период полувыведения — период, за который выводится половина введённой и всосавшейся дозы ЛС — рассчитывается, как $t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$;

MRT (ч) — среднее время удерживания ЛС в организме.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Усреднённые ФК профили АДК-1113 в плазме крови мышей после различных режимов введения представлены на рис. 1 в полулогарифмической системе координат. Соответствующие ФК характеристики исследуемого соединения в плазме крови животных представлены в табл. 1.

Для достижения стационарных концентраций ЛС в организме животного/человека, независимо от пути введения, используют повторяющееся дозирование через одинаковые промежутки времени (интервал дозирования — τ). Если рассматривать динамику концентрации АДК-1113 в рамках отдельного интервала дозирования (рис. 1, однократное введение), то можно отметить, что концентрация сначала быстро растёт, достигая своего максимума уже к 0,083 ч после введения, и далее падает в соответствии с соотношением скоростей всасывания и распределения/выведения.

Зная константу скорости элиминации ЛС или время его полувыведения, можно с определённой долей достоверности предсказать степень его кумуляции при повторяющемся режиме дозирования. Так, если АДК-1113 вводить с интервалом дозирования, равным времени его полувыведения (0,7 ч, табл. 1) кумуляция в стационарном состоянии будет приблизительно в два раза больше по сравнению с первой дозой, т. е. C_{max} в стационарном состоянии будет в два раза превышать аналогичный параметр после введения первой дозы.

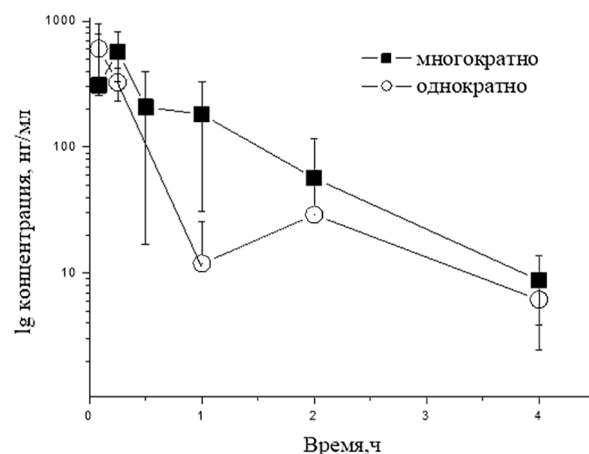


Рис. 1. Фармакокинетические профили АДК-1113 в плазме крови мышей после однократного и многократного (4 раза) внутривенного введения в дозе 10 мг/кг, ($n = 3$; среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение)

Fig. 1. Pharmacokinetic curves of ADK-1113 in the mouse blood plasma after single and multiple (4-fold) intravenous administrations in dose 10 mg/kg, ($n = 3$; mean $\pm$ SD)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры АДК-1113 в плазме крови мышей после различных режимов введения в дозе 10 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of ADK-1113 in the mouse blood plasma after different regimens of administration in dose 10 mg/kg

Параметр	Размерность	Кратность введения	
		4	1
τ	ч	2,8	—
C_{max}	нг/мл	573	604
T_{max}	ч	0,25	0,083
$AUC_{0 \rightarrow t}$	нг/мл×ч	446	257
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	нг/мл×ч	455	258
C_{avg}	нг/мл	159	—
R_{ac}	—	0,95 (для C_{max}) 1,74 (для $AUC_{0 \rightarrow t}$)	—
V_d / F	л/кг	22,3	39,0
Cl / F	л/ч/кг	22,4	39,7
k_{el}	ч ⁻¹	0,986	0,993
$t_{1/2}$	ч	0,70	0,70
MRT	ч	1,09	1,13

Для облегчения расчёта схем дозирования ЛС часто используют среднюю стационарную концентрацию в течение интервала дозирования (C_{avg}), которую можно найти по формуле [7, 8]:

$$C_{avg} = \frac{\int_0^{\tau} C(t) dt}{\tau} = \frac{AUC_{0 \rightarrow t}}{\tau}. \quad (1)$$

В нашем исследовании C_{avg} составила 159 нг/мл, что в 3,8 и 3,6 раза ниже C_{max} после однократного и 4-кратного введения АДК-1113 соответственно. Таким образом, при разработке режима многократного (хронического) введения исследуемого ЛС экспериментальным животным можно использовать интервал дозирования до 3 ч.

В то же время степень кумуляции препарата определяют R_{ac} (assimilation ratio — кумуляционное соотношение), сравнивая величины C_{max} либо AUC после первого и n -го введений ЛС соответственно [6, 9, 10]. Величина R_{ac} АДК-1113 для C_{max} составила 0,95 и для AUC_{0-t} — 1,74. Полученные данные указывают, что АДК-1113 практически не кумулируется в организме мышей. В доступной нам справочной литературе однозначных указаний о том, что то или иное значение R_{ac} является критическим с точки зрения безопасности дозирования ЛС, отсутствует. Известно, что при многократном введении ЛС может наблюдаться индукция / ингибирование ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к изменению скорости его элими-

нации. В данном исследовании установлено, что для АДК-1113 величины дозозависимых параметров, характеризующих скорость его элиминации: период полувыведения ($t_{1/2}$) и среднее время удерживания ЛС в организме (MRT) с ростом числа доз (см. табл. 1) практически не изменились. Кроме того, уменьшился кажущийся объем распределения (V_d/F) — с 39,0 до 22,3 л/кг и общий плазменный клиренс (Cl/F) — с 39,7 до 22,4 л/ч/кг. Полученные результаты указывают на то, что АДК-1113, по-видимому, не кумулируется в организме мышей.

Заключение / Conclusion

В ходе исследования оценивалась фармакокинетика нового потенциального антипаркинсонического средства АДК-1113 у мышей после различных режимов введения (однократного и 4-кратного). На основании рассчитанных фармакокинетических параметров кумулирующий эффект исследуемого соединения не выявлен.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Дворянинов Дмитрий Александрович — м. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dvoryaninov_da@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0663-1741>
РИНЦ SPIN-код: 4126-9549

Dmitry A. Dvoryaninov — Junior Research Scientist of the Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dvoryaninov_da@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0663-1741>
RSCI SPIN code: 4126-9549

Кравцова Оксана Юрьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kravtsova_ou@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
РИНЦ SPIN-код: 1733-2330

Грибакина Оксана Геннадьевна — к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: gribakina_og@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
РИНЦ SPIN-код: 6266-8161

Колыванов Геннадий Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kolyvanov_gb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
РИНЦ SPIN-код: 2538-8639

Литвин Александр Алексеевич — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: litvin_aa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
РИНЦ SPIN-код: 6193-5770

Жердев Владимир Павлович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: zherdev_vp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
РИНЦ SPIN-код: 2213-9592

Oksana Yu. Kravtsova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Pharmacokinetics Laboratory, Federal Research Center of Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kravtsova_ou@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
RSCI SPIN code: 1733-2330

Oxana G. Gribakina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Scientist of the Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: gribakina_og@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
RSCI SPIN code: 6266-8161

Gennady B. Kolyvanov — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kolyvanov_gb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
RSCI SPIN code: 2538-8639

Alexander A. Litvin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: litvin_aa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
RSCI SPIN code: 6193-5770

Vladimir P. Zherdev — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory Pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: zherdev_vp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
RSCI SPIN code: 2213-9592

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и.о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584>

Список литературы / References

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики новых лекарственных средств / Миронов А.Н. (ред.). М.: Гриф и К, 2012. С. 865-880. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy farmakokinetiki novykh lekarstvennykh sredstv. Ed by Mironov AN. Moscow: Grif and K, 2012. P. 865-880. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3BEMMg>. Ссылка активна на 16.06.2025.
2. Кравцова О. Ю., Дворянинов Д. А., Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Грибакина О. Г., Жердев В. П. Экспериментальная фармакокинетика нового противопаркинсонического средства АДК-1113. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(1):27-31. [Kravtsova OYu, Dvoryaninov DA, Kolyvanov GB, Litvin AA, Gribakina OG, Zherdev VP. Experimental pharmacokinetics of a new antiparkinsonian drug ADK-1113. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(1):27-31. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-1-27-31. END: KNFZMY.
3. Патент РФ RU 2 820 315 C1/24.06.03. Капица И.Г., Воронина Т.А., и др. Адамантильные производные бензимидазола, обладающие антипаркинсонической активностью. [Patent RUS RU 2 820 315 C1/24.06.03. Kapitsa IG, Voronina TA, et al. Adamantyl derivatives of benzimidazole, having antiparkinsonian activity. (In Russ.)].
4. Сергиенко В.И., Желлифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение.

- М.: Издательство РАМН; 2003. [Sergienko VI, Gelliff R, Bondareva IB. *Prikladnaya Pharmacokinetika*. Moscow: RAMN, 2003. (In Russ.)].
5. Кравцова О.Ю., Дворянинов Д.А., Колыванов Г.Б. и др. Количественное определение нового противопаркинсонического средства АДК-1113 в плазме крови мышей методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Экспер. и клин фармакол*. 2024;87(2):6-12. [Kravtsova OYu, Dvoryaninov DA, Kolyvanov GB, et al. Quantification of a new antiparkinsonian agent ADK-1113 in mouse blood plasma by high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Exper. Clin. Pharmacol*. 2024;87(2):6-12. (In Russ.)]. doi: 10/30906/0869-2092-2024-87-2-6-12.
6. Фармакокинетика / Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко. Ростов н/Д : Феникс, 2001. 381. [Farmacokinetika. NN Karkishenko, VV Khoronko, SA Sergeeva, VN Karkishenko. Rostov-na-Donu: Fenix, 2001. (In Russ.)]. ISBN 5-222-01504-1.
7. Мирошниченко И. И. Основы фармакокинетики / И. И. Мирошниченко. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. [Miroshnichenko II. *Osnovy farmakokinetiki*. Moscow: Geotar-Med, 2002. (In Russ.)]. ISBN 5-9231-0211-0.
8. Tsaïoun K, Kate SA ed. ADMET for medicinal chemists: a practical guide. New Jersey: John Wiley & Sons Inc., Hoboken; 2011.
9. Mensah JA, Johnson K, Reilly CA, et al. Evaluating the efficacy of prototype antiseizure drugs using a preclinical pharmacokinetic approach. *Epilepsia*. 2022 Nov;63(11):2937-2948. doi: 10.1111/epi.17402.
10. Vogel HG ed. Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology. Berlin: Springer Verlag, Heidelberg; 2011.

