

УДК 615.212.7: 543.544.5.068.7



ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО КАППА-ОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА – СОЕДИНЕНИЯ RU-1205 ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

А.А. Спасов¹, Л.А. Смирнова^{1,3}, О.Ю. Гречко¹, Н.В. Елисеева¹, Ю.В. Лифанова¹,
А.И. Ращенко¹, О.Н. Жуковская², А.С. Морковник², В.А. Анисимова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

² Научно-исследовательский институт физической и органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2

³ Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр» 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: j_semenova_pharm@mail.ru

Получено 21.01.2021

Принята к печати 24.04.2021

Цель. Исследование фармакокинетических свойств соединения RU-1205, с ранее выявленным каппа-агонистическим и анальгетическим действием, при однократном пероральном введении, а также сопоставление взаимосвязи между его фармакокинетическими и обезболивающими свойствами.

Материалы и методы. Фармакокинетические параметры RU-1205 после перорального введения в дозе 50 мг/кг исследовали с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с определением концентрации соединения по предварительно построенному калибровочному графику. Рассчитывали показатели площади под фармакокинетической кривой, клиренса, периода полувыведения, время пребывания в организме молекулы препарата, общего (кажущегося) объём распределения, а также показатель абсолютной биодоступности. Изучали тканевое распределение и экскрецию RU-1205. Осуществляли прогноз возможных метаболитов соединения RU-1205 с помощью программы «PALLAS 3.00». Исследование анальгетической активности проводили на модели центральной соматогенной боли при электрическом раздражении с оценкой динамики амплитуды напряжения соответствующей реакции «отдергивания хвоста».

Результаты. Изучаемое соединение быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации к концу первого часа исследования и определяется в плазме в течение 12 часов. Период полувыведения составляет 17,7 ч. Абсолютная биодоступность при пероральном пути – 37,3%. Установлено, что соединение выводится за 3–4 дня. Основной путь выведения внепочечный. Биотрансформация вещества вероятно протекает в основном с образованием окисленных форм исходной молекулы по реакциям первой фазы метаболической трансформации. Анальгетическое действие продолжительное: начинается через 15 минут и сохраняется в течении 12 часов с выходом на плато к 8 часу.

Заключение. Исследуемое вещество подвергается длительному процессу элиминации при пероральном введении, имеет наибольшую тропность к органам элиминации и подвергается активным процессам биотрансформации в организме животных, в результате которых, возможно, образуются активные продукты метаболизма с анальгетической активностью.

Ключевые слова: каппа-агонисты; опиоидные анальгетики; бензимидазолы; фармакокинетика; пероральный путь; биодоступность; экскреция; тканевое распределение

Список сокращений: ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; AUC – площадь под фармакокинетической кривой; Ke1 – константа элиминации; Cl – клиренс; T_{1/2} – продолжительность периода полувыведения; MRT – среднее время пребывания в организме молекулы; Vd – общий (кажущийся) объём распределения; fT – тканевая доступность; ACN – ацетонитрил; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

Для цитирования: А.А. Спасов, Л.А. Смирнова, О.Ю. Гречко, Н.В. Елисеева, Ю.В. Лифанова, А.И. Ращенко, О.Н. Жуковская, А.С. Морковник, В.А. Анисимова. Фармакокинетические свойства нового каппа-опиоидного анальгетика – соединения RU-1205 при однократном пероральном введении. *Фармация и фармакология*. 2021;9(2):149-160. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-149-160

© А.А. Спасов, Л.А. Смирнова, О.Ю. Гречко, Н.В. Елисеева, Ю.В. Лифанова, А.И. Ращенко, О.Н. Жуковская, А.С. Морковник, В.А. Анисимова, 2021

For citation: A.A. Spasov, L.A. Smirnova, O. Yu. Grechko, N.V. Eliseeva, Yu.V. Lifanova, A.I. Rashchenko, O.N. Zhukovskaya, A.S. Morkovnik, V.A. Anisimova. Pharmacokinetic properties of a new kappa-opioid analgesic RU-1205 compound at a single peroral administration. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(2):149-160. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-149-160

PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF A NEW KAPPA-OPIOID ANALGESIC RU-1205 COMPOUND AT A SINGLE PERORAL ADMINISTRATION

A.A. Spasov¹, L.A. Smirnova^{1,3}, O.Yu. Grechko¹, N.V. Eliseeva¹, Yu.V. Lifanova¹,
A.I. Rashchenko¹, O.N. Zhukovskaya², A.S. Morkovnik², V.A. Anisimova²

¹ Volgograd State Medical University

1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, Russia 400131

² Scientific Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University
Bldg. 2, 194, Stachki Ave., Rostov-on-Don, Russia, 344090

³ Volgograd Medical Research Center;

1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, Russia, 400131

E-mail: j_semenova_pharm@mail.ru

Received 21 Jan 2021

Accepted 24 Apr 2021

The aim of the study is the investigation of the pharmacokinetic properties of the RU-1205 compound, with previously identified kappa-agonistic and analgesic effects, at a single oral administration, as well as comparison of the relationship between its pharmacokinetic and analgesic properties.

Materials and methods. Pharmacokinetic parameters of RU-1205 after the oral administration at the dose of 50 mg/kg were investigated using the method of High Performance Liquid Chromatography with determination of the concentration of the compound according to the previously constructed calibration schedule. The indices of the area under the pharmacokinetic curve, clearance, half-life, residence time of the drug molecule in the body, a total (apparent) volume of distribution, as well as the indicator of absolute bioavailability, were calculated. The tissue distribution and excretion of RU-1205 were studied. Potential metabolites of RU-1205 were predicted using the PALLAS 3.00 program. The study of the analgesic activity was carried out on a model of central somatogenic pain with electrical stimulation, with the dynamics assessment of the voltage amplitude of the corresponding reaction of the «tail-flick» reflex.

Results. The compound under study is rapidly adsorbed from the gastrointestinal tract, reaching a maximum concentration by the end of the first hour of the study, and is determined in plasma within 12 hours. Its half-life is 17.7 hours. The absolute oral bioavailability is 37.3%. It was found out that the compound is withdrawn within 3–4 days. The main route of excretion is extrarenal. Biotransformation of a substance probably proceeds mainly with the formation of oxidized forms of the initial molecule by reactions of the first phase of metabolic transformation. The analgesic effect is long-lasting: it starts after 15 minutes and lasts for 12 hours with flattening of the curve by the 8th hour.

Conclusion. When administered orally, the test substance undergoes a long process of elimination, has the greatest tropism for the elimination organs and undergoes active biotransformation processes in the body of animals. As a result of it, active metabolic products with an analgesic activity are, possibly, formed.

Keywords: kappa agonists; opioid analgesics; benzimidazoles; pharmacokinetics; peroral route; bioavailability; excretion; tissue distribution

List of abbreviations: HPLC – High Performance Liquid Chromatography; RCF – relative centrifugal field; AUC – area under the curve; K_{el} – elimination constant; Cl – clearance; $T_{1/2}$ – half-life of a drug; MRT – mean residence time; V_d – Volume of distribution; AVD – apparent volume of distribution; TA – tissue availability; ACN – acetonitrile; GIT – gastrointestinal tract; MAPK – mitogen-activated protein kinase

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий опиоидные анальгетики продолжают оставаться основой фармакотерапии сильных болевых синдромов. Однако глобальный опиоидный кризис требует смены устоявшейся общепринятой практики клинического использования опиоидов с необходимостью замены части традиционно используемых наркотических анальгетиков, обладающих узким терапевтическим индексом, выраженным наркотическим потенциалом, а также неоптимальной фармакокинетикой [1,2]. Неселективные агонисты опиоидных рецепторов (например, морфин), особенно в инъекционных лекарственных

формах, имеют достаточно высокой риск немедицинского использования в связи с выраженным наркотическим потенциалом (за счет активации преимущественно μ -опиоидных рецепторов). Это существенно затрудняет их нормативную доступность, осложняет работу медицинского персонала за счет сложных правил учета наркотических анальгетиков, повышения степени контроля в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 681 от 30 июня 1998 года (ред. от 03.12.2020), и тем самым значительно лимитирует их клиническое применение, не обеспечивая в полной мере потребность пациентов в разрешенных для использования сильнодействующих анальгетиках [3].

Для решения проблемы наркогенности опиоидных обезболивающих средств предложено несколько направлений, одним из которых является поиск и разработка новых опиоидных анальгетиков с более безопасным профилем рецепторной активности, обусловленным избирательностью действия препарата на различные подтипы опиоидных рецепторов, что позволит обеспечить повышение эффективности проводимой анальгезии совместно с минимизацией побочных эффектов [4, 5]. Парциальные агонисты и смешанные агонисты-антагонисты различных субпопуляций опиоидных рецепторов (бупренорфин, буторфанол, налбуфин), разрабатываемые с целью повышения селективности рецепторного профиля, нашли лишь ограниченное применение в клинической практике, поскольку сохранили ряд негативных свойств традиционных опиатов, в частности наркогенность [6].

Изучение обезболивающих свойств RU-1205 на экспериментальных ноцицептивных моделях показало, что исследуемое соединение по анальгетической активности превосходит морфин и буторфанол [7] и, в отличие от препаратов сравнения, не вызывает угнетения дыхания и не обладает фармакологическими свойствами, которые можно расценить как специфические предикторы способности вещества формировать физическую зависимость, вызывать аверсию или аддикцию [8, 9]. Согласно современной концепции терапии выраженной хронической боли, неинвазивные лекарственные формы опиоидных анальгетиков признаны наиболее эффективными и безопасными препаратами, обеспечивающими наилучшее качество жизни пациентов (кроме заключительных стадий заболевания). Одним из важных преимуществ тестируемого вещества является его эффективность при различных способах введения, в том числе и при пероральном приеме. Это открывает перспективы создания на его основе эффективной пероральной таблетированной лекарственной формы, в отличие от буторфанолола, который подвергается интенсивному метаболизму в печени и используется в медицинской практике только в виде раствора для инъекций [10].

Одной из необходимых стадий доклинических исследований, на этапе создания новых оригинальных лекарственных средств препаратов, является изучение фармакокинетических параметров разрабатываемого соединения. Данные параметры позволят решить целый спектр прикладных вопросов, таких как изучение степени всасывания и скорости адсорбции, биотрансформации, проницаемости лекарственных веществ через тканевые барьеры и распределения между кровью и периферическими тканями, выведения изучаемых препаратов, а также оценку биодоступности при внесосудистом введении лекарственного вещества [11].

ЦЕЛЬ. Исследование фармакокинетических свойств соединения RU-1205 при однократном пероральном введении, а также изучение корреляции

между его фармакокинетическими и обезболивающими свойствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследования проводились на половозрелых крысах-самцах, массой 200-230 г в количестве 74 особей, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» ПАМН (Санкт-Петербург, Россия). Животные до начала эксперимента подверглись адаптационному карантину в течение 14 дней в виварии кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Крысы имели круглосуточный доступ к кормушкам и поилкам *ad libitum*, и содержались в стандартизированных условиях вивария (Постановление от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»). Животных содержали группами по 5 особей при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22°C. За 12 часов до эксперимента животных лишали еды, но при этом имелся свободный доступ к воде. Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (ONRP), протокол № 2077-2018 от 30 октября 2018 г.).

Исследуемые вещества

Соединение RU-1205 представляет собой (дигидрохлорид 2-(4-фторфенил)-9-[2-(морфолин-4-ил)этил]-9H-имидазо[1,2-a]-бензимидазола) (рис. 1) в виде субстанции синтезированной в НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета г. Ростов-на-Дону. Чистота соединения составляла не менее 99,46%.

Дизайн исследования

На первом этапе исследования проводилось изучение фармакокинетических свойств соединения RU-1205 в дозе 50 мкг/кг при однократном внутрижелудочном введении методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Животные случайным образом были разделены на 7 групп – контрольную, получавшую растворитель 0,9% раствор натрия хлорида в объеме 100 мкл на 100 г веса животного, и 6 групп, получавших соединение RU-1205 в дозе 50 мкг/кг (n=6). Для внутрижелудочного введения использовался атравматический зонд №14 (Kent Scientific, США). С целью определения фоновых пиков перед экспериментом производился забор крови у всех 42 животных с последующим получением образцов плазмы объемом 1,5–2 мл. После введе-

ния соединения RU-1205 через 30 минут, 1, 2, 4, 8, 12 часов животные подвергались декапитации с помощью гильотины (OpenScience, Россия) с последующим забором крови и органов. Декапитация и забор материала у животных из группы контроля производились через 20 минут после введения растворителя. Образцы крови стабилизировали 5% водным раствором цитрата натрия («Полисинтез», Россия) (рН 6,0) с последующим центрифугированием в режиме 15 мин при 3000 об/мин, RCF=604g (ELMI, Латвия) для получения плазмы. Для преципитации белков плазмы и извлечения исследуемого вещества к образцам крови добавляли ацетонитрил в соотношении 1:1. Исследуемые органы (головной мозг, печень, почки, сердце, легкие, сальник и мышечная ткань) подвергались измельчению и гомогенизации (Silent Crusher, Германия) до получения 20% водного гомогената.

Изучение тканевой биодоступности является неотъемлемой частью фармакокинетических исследований новых соединений. После получения результатов можно судить об интенсивности распределения веществ между периферическими тканями и органом мишенью (для соединения RU-1205 органом-мишенью является головной мозг). При изучении тканевой доступности соединения RU-1205 была исследована концентрация соединения в головном мозге, органах элиминации (печень, почки), в особенно васкуляризованных тканях (сердце, легкие), умеренно кровоснабжаемых тканях (мышцы, для эксперимента выбрана четырехглавая мышца бедра), в слабо васкуляризованных тканях (сальник) [12].

Количественное определение соединения RU-1205 в плазме крови и гомогенатах органов изучалось по ранее разработанной методике [13] с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с диоднолучным детектированием на жидкостном хроматографе (Shimadzu, Япония). Определение осуществлялось установкой, состоящей из хроматографической колонки SUPELCOSIL LC-18 (5мкм 100 x 4,6мм) с диоднолучным ультрафиолетовым детектором (температура термостатирования 50°C). Для приготовления подвижной фазы использовался ацетонитрил (УФ210) (Россия) в соотношении 1:1 с буферной системой (однозамещенный фосфат калия 50 мМоль, рН=5.0). Длина волны при детектировании составляла 205 нм, скорость потока подвижной фазы 1мл/мин. Концентрация соединения RU-1205 в пробах определялась по предварительно построенному калибровочному графику. Для этого строили зависимость стандартных концентраций (0.5; 1; 5; 10; 25 мкг/мл) от площадей хроматографических пиков по методу абсолютных стандартов. Коэффициентом регрессии (R^2) составлял 0,998.

Для оценки фармакокинетических свойств соединения RU-1205 с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 (США) рассчитывались следующие фармакокинетические параметры:

1. AUC (Area Under the Curve) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (модельно-независимым методом статистических моментов [14]);
2. Kel – константа элиминации;
3. Cl – клиренс;
4. $T_{1/2}$ – продолжительность периода полувыведения;
5. MRT – среднее время пребывания в организме молекулы соединения RU-1205;
6. Vd – общий (кажущийся) объем распределения.

Оценка интенсивности проникновения соединения RU-1205 в различные органы и ткани проводилась с использованием параметра тканевой доступности (fT), который представляет собой отношение значения AUC органа/ткани к AUC плазмы крови.

На втором этапе исследования проводилось изучение экскреции соединения RU-1205 методом ВЭЖХ в пробах мочи и кала при однократном внутривенном введении. Эксперименты проводились на 20 половозрелых крысах-самцах, случайным образом разделенных на контрольную и опытные группы (n=10). Опытной группе однократно вводилось соединение RU-1205 в дозе 50 мг/кг внутривенно при помощи атравматического зонда, животные из группы контроля получали растворитель – 0,9% раствор натрия хлорида. После 24, 48, 72 и 96 часов в метаболических камерах «Термопласт» (Италия) проводился забор проб. Образцы подвергались пробоподготовке и анализу, описанным выше методом ВЭЖХ.

На третьем этапе изучалась динамика анальгетической активности в зависимости от концентрации соединения RU-1205 в плазме крови при однократном внутривенном введении в тесте электрического раздражения корня хвоста. Исследования проводились на 12 половозрелых крысах-самцах (n=6). Соединения RU-1205 вводилось однократно внутривенно в дозе 5 мг/кг при помощи атравматического зонда, животным контрольной группы – 0,9% раствор натрия хлорида. В течение 12-ти часов проводилось изучение анальгетической активности в тесте электрического раздражения корня хвоста при нанесении стимуляции через подкожные электроды (прямоугольные импульсы с частотой 100 Гц, длительностью 10 мсек, продолжительность стимуляции 1 сек) (Электростимулятор лабораторный ЭСЛ-2, Россия) при постепенном последовательном увеличении напряжения [15,16]. Величина болевого порога (до проявления спинального рефлекса «отдергивания хвоста») оценивалась, как показатель напряжения, выражаемый в вольтах. О наличии анальгетических свойств соединения RU-1205 судили на основании изменения амплитуды напряжения по сравнению с показателями контрольных животных.

Для прогнозирования возможных метаболитов соединения RU-1205 использовали программу «PALLAS 3.00» (CompuDrug Chemistry Ltd.).

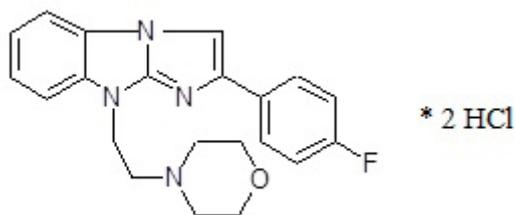


Рисунок 1 – Структурная формула соединения RU-1205

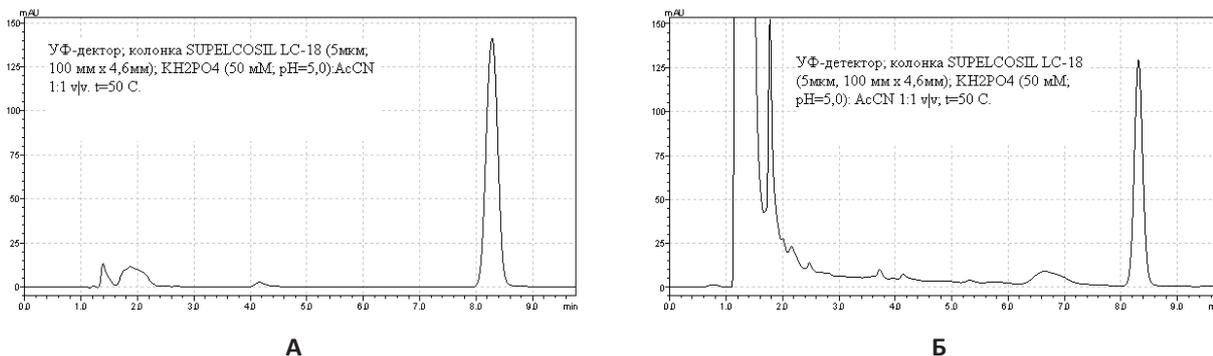


Рисунок 2 – Хроматограмма субстанции соединения RU-1205 в концентрации 5 мкг/мл в водном растворе (А) и биологическом материале (Б). время удерживания – 8,00–8,83 мин.

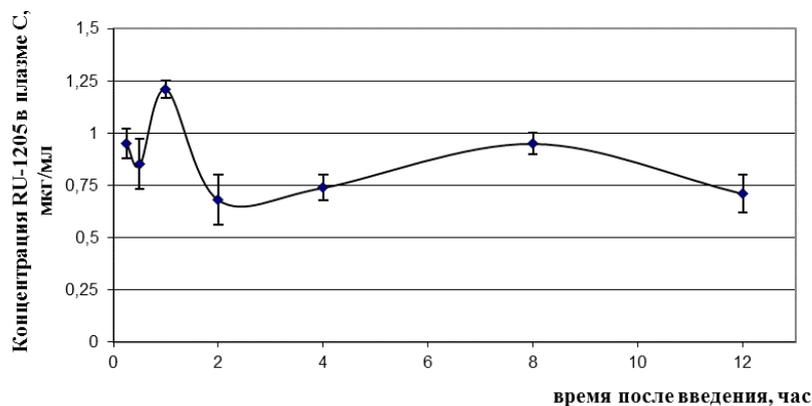


Рисунок 3 – Кинетическая кривая соединения RU-1205 в плазме крови крыс
Примечание: введение – перорально, доза 50 мг/кг

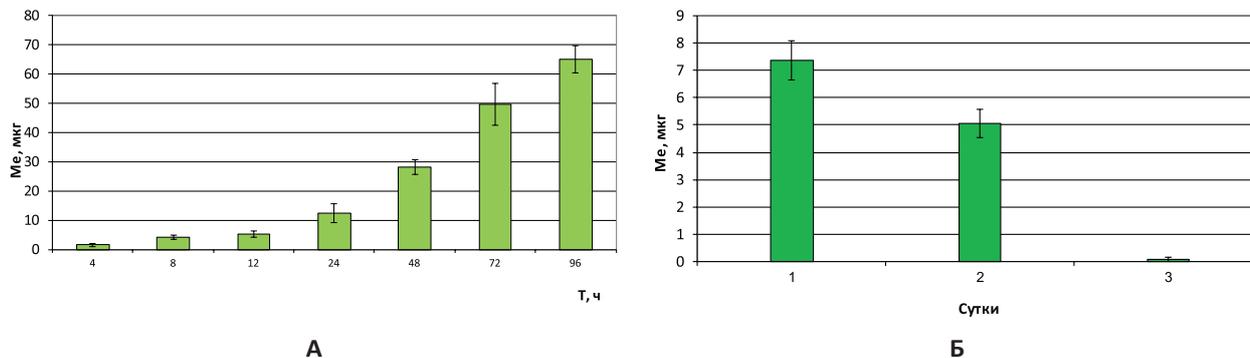


Рисунок 4 – Кумулятивная экскреция соединения RU-1205 через почки (А) и ЖКТ (Б) при внутриведочном введении

Примечание: по оси абсцисс – время, ч; по оси ординат – количество RU-1205, мкг

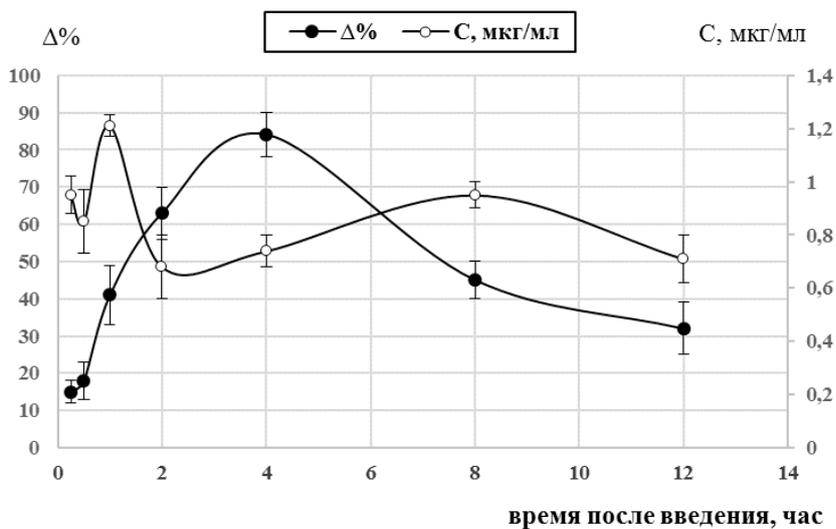


Рисунок 5 – Зависимость динамики антиноцицептивной активности RU-1205 при внутривенном введении от концентрации соединения в плазме крови и времени

Примечание: по оси абсцисс – время (часы); по оси ординат: слева – изменение порога болевой чувствительности (Δ% по отношению к контролю), справа – концентрация соединения в плазме крови (мкг/мл)

Таблица 1 – Прогноз возможных метаболитов соединения RU-1205 *in silico* (программа «PALLAS 3.00»)

<p style="text-align: center;">А</p>	<p style="text-align: center;">Б</p>	<p style="text-align: center;">В</p>
<p style="text-align: center;">Г</p>	<p style="text-align: center;">Д</p>	<p style="text-align: center;">Е</p>
<p style="text-align: center;">Ж</p>		<p style="text-align: center;">Структура соединения RU-1205</p>

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Используя разработанный метод количественного определения, были получены хроматограммы стандартных водных и плазменных растворов соединения RU-1205 (рис. 2).

Фармакокинетическая кривая изменения концентрации субстанции соединения RU-1205 в плазме крови при пероральном введении представлена на рисунке 3. Как видно из рисунка, кинетическая кривая имеет двухфазный характер динамики изменения концентрации. Первая фаза повышения концентрации характеризует процесс всасывания вещества. Быстрый этап повышения концентрации начинается с 30 минуты, а максимальная концентрация соединения в плазме ($C_{max}=1,05$ мкг/мл) достигается уже к 60 минуте исследования, что свидетельствует о быстрой адсорбции соединения RU-1205 из желудочно-кишечного тракта (рис.3). Вторая часть фармакокинетической кривой характеризует элиминацию субстанции соединения из плазмы крови вначале с резким снижением концентрации в течение второго часа исследования и последующим постепенном снижении на протяжении 12 часов, что свидетельствует о длительном процессе элиминации. Площадь под фармакокинетической кривой составила 27,56 мкг*час/мл. Продолжительный характер элиминации соединения RU-1205 также подтверждают высокие значения таких показателей, как $T_{1/2}$ и MRT, которые составляют 17,7 ч и 7,85 ч, соответственно, а также невысокий показатель – Cl – 1,81 л/час/кг.

Для характеристики распределения лекарственного вещества был рассчитан показатель кажущегося объема распределения (Vd), дающий возможность определить один из вариантов распределения соединения: нахождение в плазме крови, не выходя за пределы сосудистого русла (при показателе меньше объема плазмы); распределение во внеклеточной и внутриклеточной жидкости (при сопоставимых показателях с общим количеством жидкости в организме) или же нахождение в основном в тканях (при значениях выше общего объема жидкости организма). Полученное значение – 43,88 л/кг превосходит реальный объем жидкости в организме крыс (0,67 л/кг) более чем в 65 раз, что может указывать на интенсивное проникновение соединения в органы и ткани организма и депонирование в периферических тканях [17].

Абсолютную биодоступность определяли путем сравнительного изучения динамики концентраций исследуемого вещества в плазме крови после приема при пероральном и внутривенном пути. Данный показатель рассчитывали, как отношение площади под кривой при пероральном введении лекарствен-

ного вещества к показателю площади под кривой при внутривенном пути. На основании предыдущих исследований показатель AUC при внутривенном введении RU-1205 составляет 14,76 мкг*час/мл [18], исходя из чего абсолютная биодоступность при пероральном пути соответствует 37,3%.

Основным результатом процессов распределения лекарственного вещества в организме является дальнейший транспорт его в зону потенциального действия, где оно взаимодействует со специфическими мишенями, представляющими из себя как целый орган, так и отдельные клетки или специфические молекулярные структуры, определяющие фармакологический эффект препарата. Интенсивность проникновения изучаемого вещества в периферические ткани характеризуются тканевой доступностью. Соединение RU-1205 интенсивно распределяется в тканях исследуемых органов, при этом было определено, что в распределении препарата по органам прослеживается значительная неоднородность. Анализ абсолютных величин тканевой доступности (fT) соединения RU-1205 показал, что оно имеет наименьшую тропность к сердцу, легким, селезенке, мышце. В печени и почках отмечается значительное содержание изучаемого вещества, с показателями AUC 17,65 и 82,94 мкг*час/мл, соответственно. Параметр тканевого распределения для почечной ткани составил 3,01 и 0,64 для тканей печени соответственно. Изучаемое вещество определяется в данных органах-мишенях в течение 12 часов в печени и 8 часов в почках. Наибольшее содержание отмечалось в тканях почек, что может свидетельствовать о преимущественном почечном выведении RU-1205. В высоких концентрациях соединение также определяется в жировой ткани, в сальнике, что, по-видимому, обуславливается его липофильностью. В головном мозге при пероральном введении содержание изучаемого вещества находится ниже порога определения.

При исследовании экскреции RU-1205 после перорального введения было определено, что выведение соединения происходит посредством почечной экскреции и через кишечник. Так, с мочой исследуемое соединение выводится четверо суток и двое суток с калом. Интенсивность процесса экскреции в течение последующих трех суток исследования после перорального приема соединения представлена данными кумулятивной мочевой и кишечной экскреции (рис. 4). Кумулятивная экскреция с мочой составляет 65,12 мкг, что соответствует порядка 0,65% от введенной дозы. Также было обнаружено, что в моче определяется большее количество изучаемого вещества, чем в фекалиях (Рис. 4А.). При этом было выявлено, что внепочечный (метаболический) клиренс соединения RU-1205 значительно преобладает над почечным, что по литературным данным свидетельствует об активном метаболизме изучаемого вещества в печени [19, 20].

Изучение обезболивающих свойств соединения показало, что достоверное анальгетическое действие отмечается уже через 15 минут после перорального введения RU-1205. При этом латентный период ноцицептивной реакции возрастает на 16%. Антиноцицептивное действие постепенно нарастает и достигает наивысших значений к 4-ому часу после введения, затем плавно снижается, достигая порядка 50% от максимальных показателей эффективности к 8-ми часам наблюдения (рис. 5). Наблюдаемый обезболивающий эффект носит продолжительный характер, сохраняясь в течение 12 часов.

Компьютерный прогноз метаболитов изучаемого вещества *in silico* с использованием программы «PALLAS 3.00» позволил определить семь возможных метаболитов. Данные метаболиты в основном представляют собой продукты реакций окисления, в частности 3 прогнозируемых метаболита под шифрами «а», «г» и «ж», возможно, образуются в результате реакции гидроксирования (табл.1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из перспективных групп опиоидных анальгетиков с избирательным механизмом действия без риска развития респираторной депрессии и наркотической зависимости (характерной для μ -агонистов) в последние годы рассматриваются селективные каппа-опиоидные агонисты, которые в отличие от μ - или δ -агонистов наряду с высокой обезболивающей активностью не стимулируют дофаминергическую «reward» систему [6, 21–23]. Хотя агонисты каппа-опиоидного рецептора уже давно признаны анальгетиками с низким потенциалом злоупотребления, лимитирующим фактором продвижения каппа-селективных анальгетиков первого поколения являются серьезные побочные эффекты, связанные с дисфорией, ангедонией и галлюцинациями [24].

На сегодняшний день существуют агонисты опиоидных рецепторов, которые способны оказывать антиноцицептивное действие, при этом, не вызывая нежелательных психотропных эффектов. Возможность подобной активности объясняется избирательной активацией путей передачи сигнала от опиоидного рецептора (избирательный функциональный сигналинг). Так, например, стимуляция μ -опиоидных рецепторов морфином, а κ -рецепторов селективным каппа-агонистом U 50488 вызывает активацию двух внутриклеточных каскадов G_i/o и β – аррестинового [25, 26]. Это реализуется в эффективном обезболивании, а также побочных эффектах в виде эйфории, формировании зависимости, угнетении дыхания (для морфина) и дисфории (для U 50488). Антиноцицептивные эффекты при активации любого из опиоидных рецепторов реализуются за счет активации G_i -протеинового пути, тогда как аддиктивный потенциал, дисфория и большинство других неблагоприятных сопутствующих эффектов опиоидов обуслов-

лены β – аррестиновым каскадом внутриклеточных сигналов. За последнее десятилетие были идентифицированы G_i -смещенные μ - и κ -опиоидные агонисты (PZM21, Oliceridine, Herkinorin), κ -агонисты с β -аррестин-смещенной антагонистической активностью, а также лиганды (Noribogaine), сочетающие свойства высокоэффективных G_i -активаторов и ингибиторов β -аррестина [27–29].

Механизм формирования дисфории и аверсии, индуцируемой каппа-рецепторными агонистами, состоит в активации митоген-активируемой протеинкиназы – p38-MAPK по β – аррестинового сигнальному пути [30]. Гипотеза о том, что высокоселективные каппа-рецепторные агонисты, выраженно не активирующие или же ингибирующие p38-MAPK-киназный каскад внутриклеточных сигнальных реакций, стимуляция которого реализуется в каппа-опосредованной аверсии, гипералгезии и воспалении, будут оказывать более выраженное обезболивающее действие без риска развития дисфории [31], послужила предпосылкой к разработке новой технологии поиска каппа-селективных агонистов со свойствами ингибиторов p38-MAPK и перспективой создания на их основе конкурентно-способных анальгетиков без респираторного дистресс синдрома, наркотического потенциала и дисфории. Большинство избирательных каппа-рецепторных лигандов и селективных ингибиторов p38-MAPK являются производными циклических азотсодержащих гетеросистем, к которым также относятся производные бензимидазола и конденсированные системы на его основе [32].

В результате целенаправленного комплексного изучения производных бензимидазола с помощью методов компьютерного моделирования *in silico*, а также в ходе экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* были определены основные закономерности каппа-рецепторных взаимодействий, которые были реализованы в интегральном скаффолде (2-п-фторфенилимидазо[1,2-а]бензимидазол) [33–35], и позволили выявить оригинальную молекулу – соединение под лабораторным шифром – RU-1205. Каппа-рецепторный механизм действия соединения был лабораторно подтвержден на экспериментальной модели семявыносящего протока кролика (показатель ингибирования электрически-индуцированного сокращения изолированного протока $IC_{50} = 2$ nM), а также доказан с использованием неселективного опиоидного антагониста – налоксона и каппа-селективного антагониста норбинолторфимина, которые блокировали анальгетическую активность исследуемого соединения в тестах *in vivo* [36].

При пероральном введении в дозе 50 мг/кг максимальное значение концентрации соединения RU-1205 наблюдалось через 1 час после введения – время необходимое для проникновения через стенку ЖКТ и прохождения через печеночный барьер. Изучаемое вещество длительно циркулирует в плазме крови на

протяжении 12-ти часов. Продолжительный характер элиминации соединения RU-1205 также подтверждают высокие значения периода полувыведения и среднего времени пребывания в организме молекулы соединения RU-1205. Отмечается, что абсолютная биодоступность субстанции соединения RU-1205 при пероральном введении составляет 37%. Для сравнения, применяемый в клинике агонист каппа-опиоидных рецепторов буторфанол тартрат, в эксперименте на животных имеет низкое значение биодоступности при пероральном введении, составляющее менее 10%.

Полученные результаты изучения экскреции показали, что внепочечный (метаболический) клиренс соединения RU-1205 значительно преобладает над почечным. Это согласуется с данными литературы по изучению экскреции производных бензимидазола, из которых следует, что производные бензимидазола подвергаются интенсивным метаболическим превращениям в организме. Так показано, что афобазол (фабомотизол) после введения разными способами регистрируется в моче и кале лишь в незначительных количествах [37, 38], 80% введенной дозы омепразола выводится с мочой в виде метаболитов и небольшая часть – с калом [39].

При оценке компьютерного прогнозирования возможных метаболитов RU-1205 следует отметить, что во всех образующихся соединениях радикалом у атома C² остается фторфенильный радикал, который предположительно участвует в развитии анальгетического эффекта [33]. Для всех метаболитов, кроме метаболитов «д» и «е» характерно сохранение морфолинового радикала, который также участвует в развитии обезболивания. Также на основании компьютерного анализа было установлено, что в процессе метаболизма RU-1205 возможен отрыв морфолинового радикала и, вероятно, изменение анальгетической активности (метаболит «д»).

Как в доклинических исследованиях, так и при дальнейшем клиническом применении новых препаратов целесообразно проводить поиск взаимосвязей между фармакокинетическими показателями и эффектами лекарственного средства. Обсуждение таких корреляций является важным для понимания системы взаимоотношений фармакокинетических и фармакодинамических механизмов в действии будущего препарата. Поэтому следующим этапом исследования было изучение зависимости фармакодинамических свойств (обезболивания) от фармакокинетики соединения RU-1205.

В ранее проведенных исследованиях было выявлено, что соединение оказывает дозозависимый анальгетический эффект, а среднеэффективная доза RU-1205 при пероральном пути введения составляет 5 мг/кг [8]. Основным параметром, характеризующим степень биологической доступности препарата, площадь под фармакокинетической кривой RU-1205, увеличивается с увеличением дозы линейно [40]. Учитывая чувствительность разработанного метода ВЭЖХ и

возможность сопоставления данных фармакокинетики и фармакодинамики при линейной кинетике была оценена корреляция анальгетических эффектов и фармакокинетики при разных дозах. При сопоставлении фармакокинетических и обезболивающих свойств было определено, что разница в максимальном обезболивающем эффекте и пике концентрации вещества в плазме составляет 3 часа. Данную разницу можно объяснить особенностями проникновения соединения RU-1205 через гематоэнцефалический и печеночный барьер. При данном пути введения RU-1205 проникает в головной мозг в концентрациях ниже пороговых и не определяется при изучении тканевой доступности, однако при этом наблюдается центральный анальгетический эффект, что позволяет предположить, что при биотрансформации соединения RU-1205, возможно, образуются активные метаболиты, обладающие анальгетическими свойствами. Из литературных источников известно, что для некоторых опиоидных анальгетиков характерно образование активных метаболитов [41]. Так, например, в результате глюкуронизации морфина образуются основные метаболиты морфина, один из которых – морфин-6-глюкуронид, обладает выраженными обезболивающими свойствами, превосходящими сам препарат морфин [42]. Другой опиоидный анальгетик (смешанного действия) – трамадол метаболизируется путем N- и O-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой с образованием активного метаболита – моно-O-десметилтрамадола, который вызывает более выраженную активацию мю-рецепторов по сравнению с самим трамадолом [41]. Гидроморфон- полусинтетическое производное морфина, по фармакологическим свойствам близок к морфину, в том числе в плане биотрансформации. Он также интенсивно метаболизируется посредством глюкуронизации до гидроморфон-3-глюкуронида; другие второстепенные метаболиты включают неконъюгированный и конъюгированный дигидроморфин и дигидроизоморфин, гидроморфон-3-сульфат, норгидроморфон и нордигидроизоморфин [41]. Его метаболиты дигидроморфин и норгидроморфон обладают той же потенцией, что и морфин. Метадон – опиоид, применяемый в ряде стран как анальгетик, а также при лечении наркотической зависимости (оборот препарата в России запрещен, согласно I списку Постановления Правительства РФ № 681 от 30 июня 1998 года (ред. от 03.12.2020)), представляет собой рацемическую смесь R- и S-метадона. причем R-метадон обладает почти в 50 раз более мощным анальгетическим эффектом, нежели S-метадон. В результате окислительной биотрансформации он подвергается стереоселективному метаболизму (N-деметилированию), и с участием CYP2C19 из энантиомера S-метадона образуются метаболиты α-(3S6S)-метадол и α-(3S6S)-N-десметилметадол, последний из которых обладает анальгетической активностью, сравнимой с

R-метадоном (активный энантиомер) [42]. Анальгетик оксикодон (в пероральной форме рассматривающий до недавнего времени как альтернатива морфину, за счет менее выраженного аддиктивного действия) подвергается метаболизму с N-деметилением до норноксикодона и кодеина, O-деметилением до оксиморфона через CYP3A4 и CYP2D6 соответственно [41, 42]. Оксиморфон дополнительно метаболизируется посредством глюкуронизации в 3-положении в оксиморфон-3-глюкуронид. Сам оксикодон и норноксикодон имеют более низкое сродство, а оксиморфон более высокое сродство к μ -опиоидному рецептору [43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования были изучены основные фармакокинетические параметры соединения RU-1205 при однократном пероральном введении. Исследованы

процессы тканевого распределения изучаемого соединения по органам организма крыс, а также его экскреция. Величина абсолютной биодоступности при данном пути введения составила 37,3%. Несмотря на то, что при разработанных хроматографических условиях соединение RU-1205 при пероральном пути введения в головном мозге не обнаруживается, наблюдаемый центральный обезболивающий эффект (реализующийся в результате проникновения через гематоэнцефалический барьер) может свидетельствовать о возможном наличии активных продуктов метаболизма с анальгетической активностью. Совокупность полученных результатов позволяет полагать, что соединение RU-1205 подвергается активным процессам биотрансформации в организме животных. На основании выявленных фармакокинетических параметров исследуемого соединения возможно планирование оптимальной схемы проведения последующих клинических испытаний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединения RU-1205 выполнен при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Госзадания, грант FENW-2020-0031 (0852-2020-0031)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Спасов – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; О.Ю. Гречко – административная организация экспериментальной работы; Л.А. Смирнова – разработка эксперимента, редактирование текста статьи; Н.В. Елисеева – анализ фактического материала, написание текста; Ю.В. Лифанова – пробоподготовка, статистическая обработка; А.И. Ращенко – проведение экспериментальной серии по изучению фармакокинетических параметров, обработка полученных результатов; А.С. Морковник – синтез соединения, редактирование текста статьи; О.Н. Жуковская, В.А. Анисимова – синтез соединения. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Harbaugh C.M., Suwanabol P.A. Optimizing Pain Control During the Opioid Epidemic // *Surg Clin North Am.* – 2019. – Vol. 99, No.5. – P. 867–883. DOI: 10.1016/j.suc.2019.06.002.
2. Арбух Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1). // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 58–67. DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67.
3. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors // *Cell Transplant.* – 2019. – V. 28(3). – P. 233–238. DOI: 10.1177/0963689718811060.
4. Палехов А.В., Введенская Е.С. Опиоидные анальгетики: проблемы сегодняшнего дня и поиск путей их решения // *Российский журнал боли.* – 2017. – Т. 3–4, № 54. – С. 89–94.
5. FDA (Food and Drug Administration). Analysis of Long-Term Trends in Prescription Opioid Analgesic Products: Quantity, Sales, and Price Trends // *FDA Report.* – 2018. – P. 1–12. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/111695/download>.
6. Prinszano T.E., Tidgewell K, Harding W.W. Kappa opioids as potential treatments for stimulant dependence // *J. AAPS.* – 2005. – Vol. 7, No.3. – P.592–599. DOI: 10.1208/aapsj070361.
7. Grechko O.Y., Litvinov R.A., Spasov A.A., Rashchenko A.I., Shtareva D.M., Anisimova V.A. Study of μ - and δ -Opioid Activities in Agents with Various κ -Receptor Selectivity // *Bull Exp Biol Med.* – 2017. – Vol. 162, No.5. – P. 632–635. DOI: 10.1007/s10517-017-3674-5.
8. Spasov A.A., Grechko O.Yu., Shtareva D.M., Rashchenko A.I., Eliseeva N.V., Anisimova V.A. Analgesic activity of the kappa opioid receptor agonist – RU-1205 in rats // *Journal of Clinical and Health Sciences.* – 2018. – Vol. 3, No.2. – P. 13–18. DOI:10.24191/jchs.v3i2.7275.
9. Spasov A.A., Grechko O.Yu., Eliseeva N.V., Litvinov R.A., Shamshina D.D. Toxic effect of single treatment with kappa-opioid agonist, RU-1205 compound, on the neurological status of wild type mice // *JSM Clinical Pharmaceutics.* – 2017. – Vol. 3. No. 1. – 1014.
10. Thigpen J.C., Odle B.L., Hariforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 44, No.5. – P. 591–609. DOI: 10.1007/s13318-019-00552-0.
11. Нормативные правовые акты в сфере обращения лекар-

- ственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Том 2. Разработка и проведение исследований лекарственных средств – М.: Ремедиум, 2017. – 308 с.
12. Su M., Dong C., Wan J., Zhou M. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion study of trans-resveratrol-3-O-glucoside and its two metabolites in rats // *Phytomedicine*. – 2019. – 152882. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152882.
 13. Смирнова Л.А., Спасов А.А., Ращенко А.И., Сучков Е.А., Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А. Аналитические особенности количественного определения производных бензимидазола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2013. – № 2 (38). – С. 9–13.
 14. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // *Фармакология и токсикология*. – 1986. – Т. 49, №5. – С. 118–127.
 15. Romita V.V., Henry J.L. Intense peripheral electrical stimulation differentially inhibits tail vs. limb withdrawal reflexes in the rat // *Brain Res*. – 1996. – Vol. 720, No.1–2. – P. 45–53. DOI: 10.1016/0006-8993(96)00105-9.
 16. Millan M.J. Kappa-opioid receptor-mediated antinociception in the rat. I. Comparative actions of mu- and kappa-opioids against noxious thermal, pressure and electrical stimuli // *J Pharmacol Exp Ther*. – 1989. – Vol. 251, No.1. – P. 334–341.
 17. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L. Volume of Distribution in Drug Design. *J Med Chem*. 2015 Aug 13;58(15):5691-8. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00201. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25799158.
 18. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans // *Pharm Res*. – 1993. – Vol. 10, No.7. – P. 1093–1095. DOI: 10.1023/a:1018943613122.
 19. Спасов А.А., Смирнова Л.А., Гречко О.Ю., Ращенко А.И., Штарева Д.М., Анисимова В.А. Фармакокинетические и обезболивающие свойства инъекционной лекарственной формы нового производного имидазобензимидазола – соединения РУ-1205 с каппа-агонистической активностью // *Биомедицинская химия*. – 2015. – Т. 61. № 5. – С. 636–639. DOI: 10.18097/PBMC20156105636.
 20. Fagerholm U. Prediction of human pharmacokinetics – renal metabolic and excretion clearance // *J Pharm Pharmacol*. – 2007. – Vol. 59, No.11. – P. 1463–1471. DOI: 10.1211/jpp.59.11.0002.
 21. Stowe C.M., Plaa G.L. Extrarenal excretion of drugs and chemicals // *Annu Rev Pharmacol*. – 1968. – Vol. 8. – P. 337–356. DOI: 10.1146/annurev.pa.08.040168.002005.
 22. Minervini V., Lu H.Y., Padarti J., Osteicoechea D.C., France C.P. Interactions between kappa and mu opioid receptor agonists: effects of the ratio of drugs in mixtures // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2018. – Vol. 235, No.8. – P. 2245–2256. DOI: 10.1007/s00213-018-4920-x.
 23. Carlezon W.A. Jr., Miczek K.A. Ascent of the kappa-opioid receptor in psychopharmacology // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2010. – Vol. 210, No.2. – P. 107–108. DOI: 10.1007/s00213-010-1849-0.
 24. Shippenberg T.S., Zapata A., Chefer V.I. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction // *Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 116, No.2. – P. 306–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.06.011.
 25. Margolis E.B., Karkhanis A.N. Dopaminergic cellular and circuit contributions to kappa opioid receptor mediated aversion // *Neurochem Int*. – 2019. – Vol. 129. – 104504. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104504.
 26. Siuda E.R., Carr R. 3rd, Rominger D.H., Violin J.D. Biased mu-opioid receptor ligands: a promising new generation of pain therapeutics // *Curr Opin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 32. – P. 77–84. DOI: 10.1016/j.coph.2016.11.007.
 27. Bruchas M.R., Chavkin C. Kinase cascades and ligand-directed signaling at the kappa opioid receptor // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2010. – Vol. 210, No.2. – P. 137–147. DOI: 10.1007/s00213-010-1806-y.
 28. Bedini A., Di Cesare Mannelli L., Micheli L., Baiula M., Vaca G., De Marco R., Gentilucci L., Ghelardini C., Spampinato S. Functional Selectivity and Antinociceptive Effects of a Novel KOPr Agonist // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – 188. DOI: 10.3389/fphar.2020.00188.
 29. Maillet E.L., Milon N., Heghinian M.D., Fishback J., Schürer S.C., Garamszegi N., Mash D.C. Noribogaine is a G-protein biased kappa-opioid receptor agonist // *Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 99. – P. 675–688. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.032.
 30. Markham A. Oliceridine: First Approval // *Drugs*. – 2020. – Vol. 80, No.16. – P. 1739–1744. DOI: 10.1007/s40265-020-01414-9. e. 537, 185–190 (2016). DOI: 10.1038/nature19112.
 31. Ehrich J.M., Messinger D.I., Knakal C.R., Kuhar J.R., Schattauer S.S., Bruchas M.R., Zweifel L.S., Kieffer B.L., Phillips P.E., Chavkin C. Kappa Opioid Receptor-Induced Aversion Requires p38 MAPK Activation in VTA Dopamine Neurons // *J Neurosci*. – 2015. – Vol. 35, No.37. – P. 12917–12931. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2444-15.2015.
 32. Bruchas M.R., Land B.B., Aita M., Xu M., Barot S.K., Li S., Chavkin C. Stress-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation mediates kappa-opioid-dependent dysphoria // *J Neurosci*. – 2007. – Vol. 27, No.43. – P. 11614–11623. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3769-07.2007.
 33. Shanware N.P., Williams L.M., Bowler M.J., Tibbetts R.S. Non-specific in vivo inhibition of CK1 by the pyridinyl imidazole p38 inhibitors SB 203580 and SB 202190 // *BMB Rep*. – 2009. – Vol. 42, No.3. – P. 142–147. DOI: 10.5483/bmbrep.2009.42.3.142.
 34. Гречко О.Ю., Спасов А.А., Анисимова В.А., Петров В.И., Васильев П.М., Елисеева Н.В., Жуковская О.Н. 2-п-фторфенилимидазо[1,2-а]бензимидазол – перспективный скаффолд для создания селективных каппа-опиоидных агонистов // В книге: XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов в 5 томах. Уральское отделение Российской академии наук. – 2016. – С. 482.
 35. Анисимова В.А., Спасов А.А., Толпыгин И.Е., Минкин В.И., Черников М.В. и др. Синтез и фармакологическая активность 9-R-2-галогенфенилимидазо[1,2-а]бензимидазолов // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2010. – Т. 44, № 7. – С. 7–13. DOI:10.30906/0023-1134-2010-44-7-7-13
 36. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В., Васильев П.М., Анисимова В.А. Новый класс агонистов каппа-опиоидных рецепторов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 5. – P. 8–9.
 37. Середенин С.Б., Виглинская А.О., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Кравцова О.Ю., Жердев В.П. Фармакокинетика афобазола у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 70, № 2. – С. 59–64.
 38. Середенин С.Б., Виглинская А.О., Можаяева Т.Я., Колы-

- ванов Г.Б., Литвин А.А., Авдюнина Н.И., Савельев В.Л., Жердев В.П. Метаболизм афобазола у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 50–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-2-50-52
39. Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К., Писарев В.В., Кондратенко С.Н., Василенко Г.Ф., Добровольский О.В. Фармакокинетика, продолжительность антисекреторного эффекта омепразола и эзомепразола, вероятные причины их изменений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – Т. 4. – С. 86–92.
40. Смирнова Л.А., Ращенко А.И., Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Сучков Е.А. Количественное определение нового агониста κ-опиоидных рецепторов производного бензимидазола // В книге: Инновации в современной фармакологии. IV съезд фармакологов России. – 2012. – С. 171–172.
41. Smith H.S. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. Clin J Pain. – 2011. – Vol. 27, No.9. – P. 824–838. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31821d8ac1.
42. Sverrisdóttir E., Lund T.M., Olesen A.E., Drewes A.M., Christrup L.L., Kreilgaard M. A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain // Eur J Pharm Sci. – 2015. – Vol. 74. – P. 45–62. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.03.020. Epub 2015 Apr 7.
43. Coller J.K., Christrup L.L., Somogyi A.A. Role of active metabolites in the use of opioids // Eur J Clin Pharmacol. – 2009. – Vol. 65, No.2. – P. 121–139. DOI: 10.1007/s00228-008-0570-y.
44. Lalovic B., Phillips B., Rislis L.L., Howald W., Shen D.D. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes // Drug Metab Dispos. – 2004. – Vol. 32, No.4. – P. 447–454. DOI: 10.1124/dmd.32.4.447.

АВТОРЫ

Спасов Александр Алексеевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7185-4826. E-mail: aspasov@mail.ru

Смирнова Людмила Андреевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией фармакологической кинетики НИИ фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0950-8519. E-mail: smirlusi@yandex.ru

Гречко Олеся Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4184-4897. E-mail: olesiaгречко@mail.ru

Елисеева Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2243-5326. E-mail: nvkirillova@rambler.ru

Лифанова Юлия Викторовна – ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9663-5067. E-mail: j_semenova_pharm@mail.ru

Ращенко Андрей Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии антиоксидантных средств НИИ фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8357-4007. E-mail: a.rashencko@yandex.ru

Жуковская Ольга Николаевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза НИИ физической и органической химии Южного федерального университета. ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2485-2139. E-mail: zhukowskaia.ol@yandex.ru

Морковник Анатолий Савельевич – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза НИИ ФОХ ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». ORCID ID: 0000-0002-9182-6101. E-mail: asmorkovnik@sfnedu.ru

Анисимова Вера Алексеевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органического НИИ ФОХ ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». ORCID ID: 0000-0002-0877-4575