

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА, ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА И ТКАНЕВОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НОВОГО АНТИВИРУЛЕНТНОГО СРЕДСТВА ФТОРТИАЗИНОН

М.В. Савицкий^{1,*}, Н.Е. Москалева^{1,2}, Н.А. Зигангирова³, А.В. Соловьёва³,
А.Б. Шеремет³, Н.Е. Бондарева³, Н.Л. Лубенец³, Н.В. Пятигорская¹, С.А. Апполонова¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Центр цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения, ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 18

В настоящем исследовании была изучена фармакокинетика, тканевое распределение и метаболизм нового лекарственного средства, обладающего антивирулентной активностью, — фтортиазинона — в крови, печени, почках и лёгких мышей после однократного внутривенного введения в дозе 400 мг/кг. Установлено, что фтортиазинон хорошо проникает в периферические ткани, длительно находится в организме и в основном метаболизируется с образованием глюкуронида фтортиазинона.

Ключевые слова: фтортиазинон, фармакокинетика, тканевая доступность, ВЭЖХ-МС/МС, глюкуронид

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа профинансирована Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития исследовательских центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» (соглашение № 075-15-2022-304).

Для цитирования: Савицкий М.В., Москалева Н.Е., Зигангирова Н.А., Соловьёва А.В., Шеремет А.Б., Бондарева Н.Е., Лубенец Н.Л., Пятигорская Н.В., Апполонова С.А. Экспериментальная фармакокинетика, изучение метаболизма и тканевого распределения нового антивирулентного средства фтортиазинон. *Биомедицина*. 2023;19(1):73–84. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-1-73-84>

Поступила 17.08.2022

Принята после доработки 06.10.2022

Опубликована 10.03.2023

EXPERIMENTAL PHARMACOKINETICS, METABOLISM AND TISSUE DISTRIBUTION STUDIES OF FLUOROTHIAZINON, A NOVEL ANTIVIRULENCE DRUG

Mark V. Savitskii^{1,*}, Natalia E. Moskaleva^{1,2}, Nailya A. Zigangirova³, Anna V. Soloveva³,
Anna B. Sheremet³, Natalia E. Bondareva³, Nadezhda L. Lubenec³,
Natalia V. Pyatigorskaya¹, Svetlana A. Appolonova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, build. 2

² World-Class Research Centers of Digital Biodesign and Personalized Healthcare,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, build. 2

³ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya
of the Ministry of Health Care of Russia
123098, Russian Federation, Moscow, Gamalei Str., 18

We studied the pharmacokinetics, tissue availability and metabolism of fluorothiazinon, a novel antivirulence drug, in mouse blood, liver, kidneys and lungs by administering the substance intragastrically at dose of 400 mg/kg. Fluorothiazinon was established to exhibit good tissue availability and long residential time. This drug is metabolized mainly by glucuronidation.

Keywords: fluorothiazinon, pharmacokinetics, tissue distribution, HPLC-MS/MS

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of a World-Class Research Centers “Digital Biodesign and Personalized Healthcare” No. 075-15-2022-304.

For citation: Savitskii M.V., Moskaleva N.E., Zigangirova N.A., Soloveva A.V., Sheremet A.B., Bondareva N.E., Lubenec N.L., Pyatigorskaya N.V., Appolonova S.A. Experimental Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue Distribution Studies Fluorothiazinon, a of Novel Antivirulence Drug. *Journal Biomed.* 2023;19(1):73–84. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-1-73-84>

Submitted 17.08.2022

Revised 06.10.2022

Published 10.03.2023

Введение

В ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» был разработан новый антивирулентный препарат фтортиазинон (ФТ) (4-(3-этоксигидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4-дифторфенил)-карбоксамид)(рис. 1)—низкомолекулярный ингибитор системы секреции третьего типа, фактора вирулентности многих патогенных грамотрицательных бактерий. Подобные антивирулентные средства лишают бактерии патогенных свойств, благодаря чему такие бактерии теряют свою способность инфицировать и размножаться в организме, чем отличаются от антибиотиков, которые оказывают селективное давление на жизнедеятельность патогенов [2]. В долгосрочной перспективе антивирулентные средства могут преодолеть распространяющуюся антибиотикорезистентность инфекционных возбудителей, а также ограничить распространение вирулентных генов [7]. ФТ показал свою *in vivo* и *in vitro* активность в отношении *Chlamydia trachomatis*,

Salmonella enterica серовар *Typhimurium*, а также мультирезистентных *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [4, 6, 11–14].

Важной частью доклинических и клинических исследований оригинального лекарственного средства является изучение его фармакокинетики — количественной характеристики процессов всасывания, распределения, метаболизма и экскреции. Впервые фармакокинетика ФТ была исследована на мышах при внутрибрюшинном введении в дозе 100 мг/кг и на кроликах при внутривенном и пероральном введении в дозе 50 мг/кг [6, 13]. На основании полученных данных были установлены общие закономерности фармакокинетики фтортиазинона, заключающиеся в длительном нахождении в системном кровотоке и большом периоде полувыведения. Тем не менее, многие вопросы, связанные с метаболизмом и распределением ФТ по органам и тканям, оставались открытыми.

Целью работы являлось изучение фармакокинетики, тканевого распределения и биотрансформации препарата ФТ после однократного внутривентриального введения мышам.

Материалы и методы

Реактивы

Стандартные образцы субстанции ФТ, таблетки ФТ и внутреннего стандарта CL-130 (4-(3-этокси-4-гидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4-трифторфенил)-карбоксамид) предоставлены ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ.

Деионизированная вода была получена при помощи установки Milli-Q («Merck KGaA», Германия). Для приготовления подвижной фазы использована муравьиная кислота (98%) «Panreac AppliChem» (США) и ацетонитрил «Chromasolv» (Германия). Ферментативный гидролиз проводился при помощи β-глюкуронидазы (*E. coli K12*) («Roche», Швейцария). Для приготовления буфера использованы калия дигидрофосфат, натрия фосфат двухосновный и азид натрия квалификации «чистые для анализа».

Лабораторные животные

Исследование проведено на взрослых мышках-самцах линии DBA массой тела 24–26 г. Животных содержали в лабораторном виварии при температуре 20–24 °С, относительной влажности воздуха 45–65% в клетках из поликарбоната со стальными решетчатыми крышками по 5 особей. Мыши получали корм без ограничения и имели свободный доступ к воде. Все манипуляции с животными проводили в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи».

Исследование фармакокинетики фтортиазинона

Для изучения фармакокинетики и тканевой доступности мышам давали препарат ФТ (таблетки) в дозе 400 мг/кг по действующему веществу в виде суспензии в воде

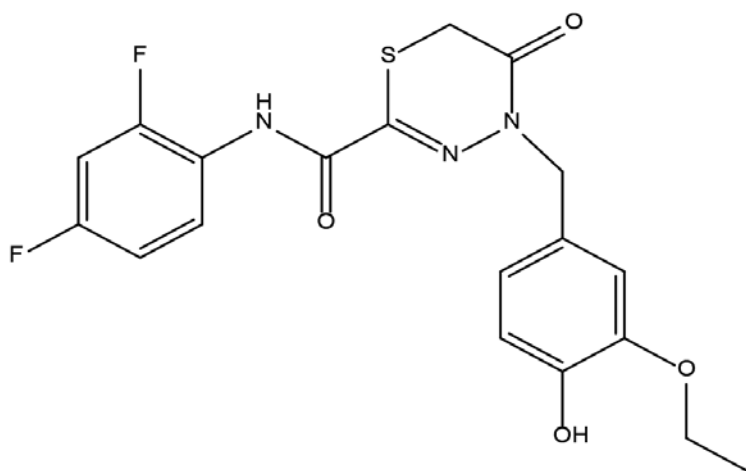


Рис. 1. Структурная формула фтортиазинона (ФТ).
Fig. 1. Skeletal formula of fluorothiazinon (FT).

посредством принудительного выпаивания через желудочный зонд. Содержание ФТ определяли через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12 и 24 ч после введения в цельной крови, печени, почках и лёгких мышей.

Отбор образцов цельной крови производили из сердца в объёме не менее 500 мкл в пробирки с антикоагулянтом и замораживали. Органы промывали дистиллированной водой, просушивали фильтровальной бумагой, взвешивали, помещали в пробирки для гомогенизации с матриксом для измельчения и добавляли физ. р-р в количестве 50% от объёма органа и гомогенизировали с использованием прибора MP Bio Fast Prep («MP Biomedicals», США). Образцы крови, печени, почек и лёгких были получены после декапитации животных. На каждую дискретную точку использовали по 5 животных.

Количественное определение фтортиазинона

Хромато-масс-спектрометрический анализ был выполнен на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II («Agilent Corp.», США), объединённом с tandemным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6470 («Agilent Corp.», США).

Для хроматографического разделения была использована аналитическая колонка Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм; 1,7 мкм) («Waters Corp.», США), температура колонки 40 °С. В качестве подвижной фазы были использованы 0,1% водный р-р муравьиной кислоты и ацетонитрил. Градиентное элюирование было выполнено следующим образом: 0,1 мин (10% В); 3,0 мин (55% В); 4,1 мин (90% В); 5,1 мин (10% В). Общее время анализа составило 7,0 мин. Скорость потока подвижной фазы — 0,3 мл/мин. Объём вводимой пробы — 3 мкл.

Масс-спектры были получены в режиме положительной ионизации в электро-спрее методом мониторинга множественных реакций (MRM). Параметры

детектора были следующими: температура источника — 150 °С, температура десольватации — 350 °С, скорость потока газа на конусе — 50 л/ч, скорость потока газа десольватации — 650 л/ч, напряжение капилляра — 4,0 кВ. Идентификация аналитов осуществлялась на основе установления характеристичных переходов: ФТ — m/z 422,0 → 151,1 и 422 → 123,0; CL-130 — m/z 440,2 → 151,1. Время удерживания ФТ составило 3,5 мин, CL-130 — 3,7 мин.

Для количественного определения был использован метод внутреннего стандарта. Калибровочный диапазон составил 0,1–20 000 нг/мл. Образцы контроля качества были приготовлены на трёх уровнях концентрации так же, как и образцы калибровочных стандартов. Разработанный метод был валидирован согласно требованиям к валидации биоаналитических методов ЕАЭС, руководствам FDA и EMEA.

Пробоподготовка

В пластиковую пробирку на 1,5 мл помещают 10 мкл рабочего р-ра внутреннего стандарта CL-130, 100 мкл анализируемого биообъекта и прибавляют 100 мкл фосфатного буферного р-ра. Затем добавляют 400 мкл ацетонитрила и перемешивают на вортексе. Пробу центрифугируют в течение 10 мин при 14 000 об./мин. 400 мкл надосадочной жидкости переносят в чистую пробирку и упаривают досуха в центрифужном концентраторе при температуре 40 °С. Сухой остаток перерастворяют в 100 мкл ацетонитрила, перемешивают и переносят в микроials для последующего хромато-масс-спектрометрического анализа.

Для определения глюкуронида проводили ферментативный гидролиз при помощи β-глюкуронидазы (*E. coli K12*). Для этого после к пробе добавляли р-р β-глюкуронидазы (*E. coli K12*) в фосфатном буфере и инкубировали при 37 °С в течение 4 ч. Затем добавляют 400 мкл ацетонитрила и перемешивают на вортексе. Пробу центрифуги-

руют в течение 10 мин при 14 000 об./мин. 400 мкл надосадочной жидкости переносят в чистую пробирку и упаривают досуха в центрифужном концентраторе при температуре 40 °С. Сухой остаток перерастворяют в 100 мкл ацетонитрила, перемешивают и переносят в микровиалы для последующего хромато-масс-спектрометрического анализа.

Фармакокинетические параметры, используемые для интерпретации экспериментальных данных

Основные фармакокинетические параметры рассчитаны при помощи программы PKSolver для Excel некомпартментным способом и методом Linear Trapezoidal: $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, $AUC_{0 \rightarrow t}$, K_{el} , $T_{1/2}$, $AUMC_{0 \rightarrow \infty}$, $AUMC_{0 \rightarrow t}$, MRT.

Также для описания распределения ФТ по органам был рассчитан показатель тканевая доступность f_T , рассчитываемый как $f_T = AUC_T / AUC_K$, где AUC_T — $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ вещества в ткани, AUC_K — $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ вещества в крови.

В качестве характеристики всасывания ФТ из желудочно-кишечного тракта было принято отношение $C_{max} / AUC_{0 \rightarrow t}$.

Результаты исследований

Фармакокинетика фтортиазинона

Усреднённый фармакокинетический профиль ФТ в крови после однократного внутрижелудочного введения препарата ФТ в дозе 400 мг/кг представлен на рис. 2. Поскольку на каждую временную точку использовали по 5 животных, результирующая фармакокинетическая кривая была построена по усреднённым концентрациям, поэтому при расчётах фармакокинетических параметров отсутствует статистическая обработка результатов.

Фармакокинетические параметры исследуемого соединения в цельной крови животных представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, ФТ всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со скоростью 0,13 ч⁻¹ ($C_{max} / AUC_{0 \rightarrow t}$) и определяется в цельной крови на протяже-

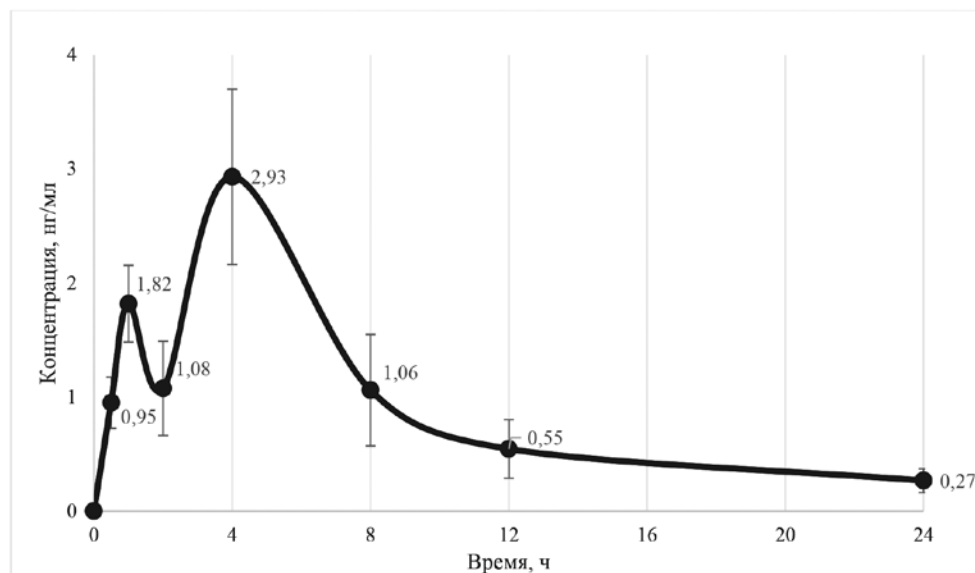


Рис. 2. Усреднённый фармакокинетический профиль фтортиазинона в цельной крови мышей.
Fig. 2. Average pharmacokinetic profile of fluorothiazinon in the whole blood of mice.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры фтортиазинона в цельной крови мышей

Table 1. Pharmacokinetic parameters of fluorothiazinon in the whole blood of mice

Параметр	Значение
С _{max1} , нг/мл	1,82
С _{max2} , нг/мл	2,93
Т _{max1} , ч	1,0
Т _{max2} , ч	4,0
AUC _{0→t} , нг/мл×ч	22,47
AUC _{0→∞} , нг/мл×ч	25,81
k _{el} , ч ⁻¹	0,080
t _{1/2} , ч	8,7
AUMC _{0→t} , нг/мл×ч ²	164,90
AUMC _{0→∞} , нг/мл×ч ²	287,13
MRT _{0→t} , ч	7,34
C _{max} /AUC _{0→t} , ч ⁻¹	0,13

нии 24 ч. Кинетика ФТ в цельной крови мышей в данном эксперименте характеризуется наличием двух пиков концентрации. Первый пик концентрации наблюдается через 1 ч после введения вещества, второй пик — через 4,0 ч после введения вещества.

Разница между двумя пиками концентрации составила 3 ч. Учитывая, что период полуэлиминации составил 8,7 ч, ФТ можно считать препаратом, который медленно выводится из организма. Также среднее время удерживания вещества в организме (MRT=7,34 ч) указывает на длительное нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных.

Распределение фтортиазинона по органам мышей

Распределение субстанции ФТ изучали в органах и тканях, отличавшихся друг от друга различной степенью кровоснабжения и обеспечивающих элиминацию: печень, почки и лёгкие. ФТ наблюдается во всех исследуемых органах, в распределении препарата по органам прослеживается значительная гетерогенность. Усреднённые фармакокинетические профили ФТ в печени, почках и лёгких мышей представлены на рис. 3.

Чтобы оценить интенсивность проникновения исследуемого вещества в перифе-

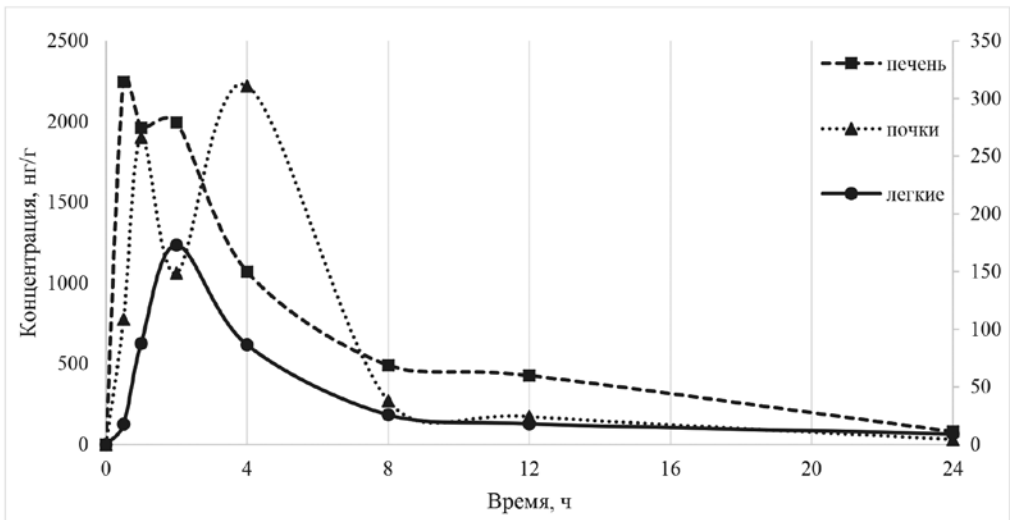


Рис. 3. Усреднённые фармакокинетические профили фтортиазинона в органах мышей. Концентрация ФТ в печени изменяется по основной оси (слева), концентрация ФТ в почках и лёгких изменяется по вспомогательной оси (справа).

Fig. 3. Average pharmacokinetic profiles of fluorothiazinon in the organs of mice. Concentration of FT in liver is plotted on the primary axis (left). Concentrations of FT in kidneys and lungs are plotted on the secondary axis (right).

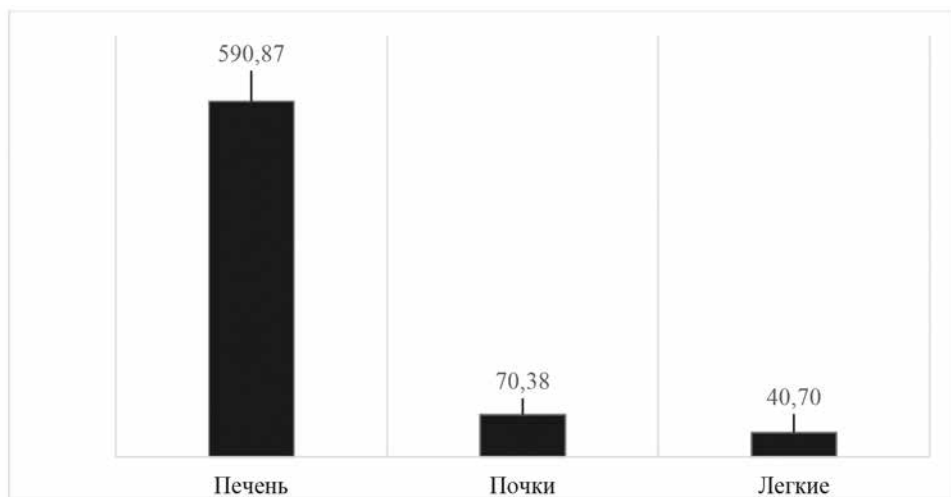


Рис. 4. Тканевая доступность фтортиазинона в печени, почках и лёгких мышей.
Fig. 4. Tissue availability of fluorothiazinon in the liver, kidneys and lungs of mice.

рические ткани, был рассчитан показатель «тканевая доступность», результаты представлены на рис. 4.

Фармакокинетические параметры исследуемого соединения в цельной крови животных представлены в табл. 2.

После однократного внутрижелудочного введения ФТ определяется печени, почках и лёгких мышей на протяжении 24 ч.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры фтортиазинона в цельной крови и в органах мышей
Table 2. Pharmacokinetic parameters of fluorothiazinon in the whole blood and organs of mice

Параметры	Органы и ткани		
	печень	почки	лёгкое
С _{max} 1, нг/г	2247,00	266,13	172,99
С _{max} 2, нг/г	1994,59	311,05	–
Т _{max} 1, ч	0,5	1,0	2,0
Т _{max} 2, ч	2,0	4,0	–
AUC, нг/г×ч	15252,74	1816,87	1050,52
AUC _{0–∞} , нг/г×ч	14677,70	1784,07	897,76
k _{el} , ч ^{–1}	0,141	0,136	0,061
t _{1/2} , ч	4,92	5,10	11,30
AUMC, нг/г×ч ²	107238,07	9633,51	11690,93
AUMC _{0–∞} , нг/г×ч ²	89351,13	8604,92	5533,85
MRT, ч	6,09	4,82	6,16

Из рис. 3 видно, что кинетика фтортиазинона в печени и почках характеризуется наличием двух пиков концентрации, в отличие от лёгких, где наблюдается один пик концентрации вещества. Время достижения пиковых концентраций в исследуемых органах также различно. Тканевая доступность фтортиазинона для исследуемых органов повышается в ряду «лёгкие — почки — печень», что говорит о хорошем проникновении ФТ в органы. Соответственно, ФТ интенсивно распределяется во все исследованные органы, длительно удерживаясь в лёгких.

Исследование биотрансформации фтортиазинона

При анализе биологических образцов был обнаружен пик, который отсутствовал при анализе стандартных образцов и в дальнейшем был охарактеризован как глюкуронид фтортиазинона с характеристичным переходом иона с отношением массы к заряду m/z 615,1 к иону с отношением массы к заряду m/z 422,1. Поэтому с целью исследования биотрансформации фтортиазинона в процесс пробоподготовки был добавлен этап ферментативного гидро-

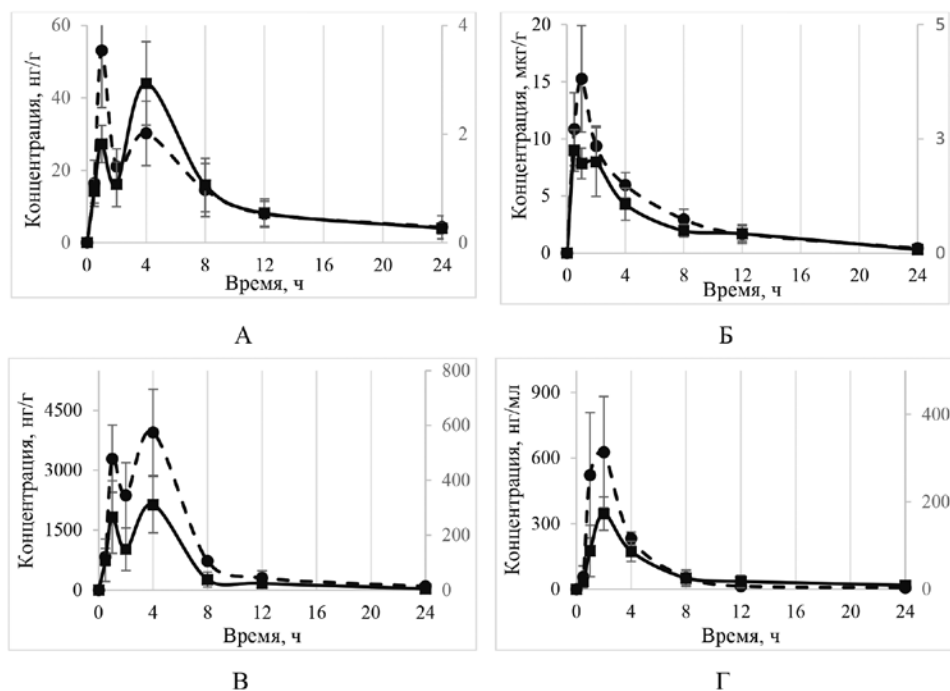


Рис. 5. Графики усреднённых фармакокинетических профилей фтортиазинона в цельной крови (А), печени (Б), почках (В) и лёгких (Г) мышей без обработки β -глюкуронидазой (сплошная линия, вспомогательная ось) и после ферментативного гидролиза (пунктирная линия, основная ось).

Fig. 5. Plots of average pharmacokinetic profiles of fluorothiazinon in the whole blood (А), liver (Б), kidneys (В) and lungs (Г) of mice in untreated with glucuronidase samples (solid line, secondary axis) and after enzymatic hydrolysis (dashed line, primary axis).

лиза β -глюкуронидазой *E. coli* K12. Таким образом, можно оценить роль глюкуроно-конъюгации в процессах биотрансформации ФТ в организме, т. к. после гидролиза становится возможным определить общее количество исследуемого вещества в биологических пробах за счёт высвобождения той части ФТ, которая была связана с остатком глюкуроновой кислоты.

Было установлено, что в результате гидролиза глюкуроновых конъюгатов увеличивается количество определяемой концентрации фтортиазинона, что говорит о значительной доле образования глюкуронидов при биотрансформации фтортиазинона в организме. Сравнительные усреднённые фармакокинетические профили ФТ в исследуемых органах и тканях мышей

без обработки β -глюкуронидазой и после гидролиза представлены на рис. 5.

На рис. 6 представлено отношение AUC ФТ после ферментативного гидролиза к AUC ФТ в нативных пробах в исследуемых органах и тканях.

При сравнительном анализе усреднённых фармакокинетических профилей ФТ, полученных без обработки β -глюкуронидазой и после ферментативного гидролиза, нами было отмечено, что на фармакокинетических профилях ФТ для образцов крови и почек сохраняются два концентрационных максимума ФТ (рис. 5А, В), а для образцов лёгких на профиле ФК сохраняется один концентрационный максимум ФТ (рис. 5Г). При этом фармакокинетические профили ФТ в образцах печени, получен-

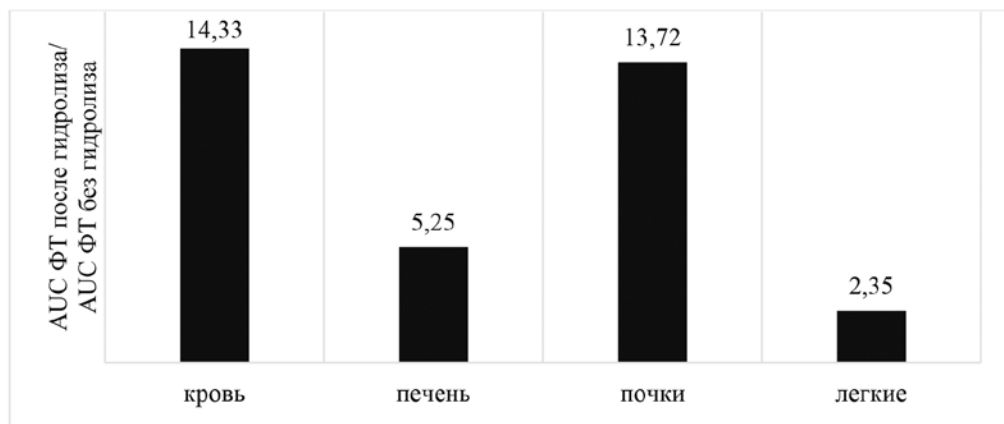


Рис. 6. Отношение AUC фтортиазинона после ферментативного гидролиза к AUC фтортиазинона без обработки глюкуронидазой в органах и тканях мышей.

Fig. 6. The AUC of fluorothiazinon after enzymatic hydrolysis to that of fluorothiazinon in untreated with glucuronidase samples ratio in the organs and tissues of mice.

ных без обработки β -глюкуронидазой и после ферментативного гидролиза, отличаются. Как видно на рис. 5Б, после проведения ферментативного гидролиза второго концентрационного максимума ФТ не наблюдается, что коррелирует с данными по рассчитанным нами соотношениям AUC ФТ (после гидролиза)/AUC ФТ (без гидролиза). Так, из представленной на рис. 6 диаграммы мы видим, что наибольшего значения данное соотношение достигает в крови и почках, где фармакокинетические профили ФТ сохраняются, однако в печени и лёгких, где наблюдается один концентрационный максимум ФТ, соотношение относительно меньше.

Обсуждение результатов

Изучена фармакокинетика нового антивирулентного лекарственного средства фтортиазинон с учётом распределения вещества по тканям и его биотрансформации после однократного внутривенного введения в дозе 400 мг/кг мышам. Были определены основные фармакокинетические параметры.

Новые сведения о фармакокинетике ФТ не только согласуются с ранее полученными

данными [6, 13], но и дополняют их, т. к. впервые были исследованы распределение ФТ по органам и его биотрансформация. Было установлено, что действующее вещество ФТ — это соединение, которое медленно всасывается, хорошо проникает в исследуемые органы и длительно выводится. Также было выявлено, что глюкуроноконъюгация играет значительную роль в биотрансформации фтортиазинона.

Фармакокинетика ФТ в крови, печени и почках характеризуется наличием двух пиков концентрации. Такое явление описано в литературе как «феномен двух пиков» (Double Peak Phenomenon). Поскольку в исследовании был выбран внутривенный способ введения как наиболее близкий и эффективный аналог перорального введения, описанное явление может возникать по следующим причинам:

1) кишечно-печёночная рециркуляция. При кишечно-печёночной рециркуляции вещество связывается с желчью и включается в обмен желчных кислот в печени. Далее соединение или его метаболит конъюгирует с желчными кислотами в печени и деконъюгирует в просвете тонкого кишечника [9];

2) неравномерная абсорбирующая способность отделов ЖКТ по отношению к ФТ. Всасывание вещества происходит неоднородно и определяется свойствами вещества и от pH отдела ЖКТ, поэтому абсорбция соединений может протекать более интенсивно в одном отделе относительно другого [5];

3) флуктуации активности мышечного аппарата желудка. Доля вещества, которая всасывается в желудке, определяется тем временем, что вещество проводит в ЖКТ, что связано со скоростью опорожнения желудка и активностью мышечного аппарата ЖКТ [8]. Данный фактор имеет решающее значение для тех соединений, которые могут влиять на мышечную активность, например, кломипрамин и десметилкломипрамин [3].

В случае фтортиазинона изменение мышечной активности желудка, скорее всего, не применимо для объяснения двух пиков концентраций, т. к. действие препарата не связано с воздействием на мышечную работу.

Довольно часто наличие двух пиков концентрации связано с различной абсорбцией соединений в отделах ЖКТ. Например, два пика концентрации при пероральном приеме феназопиридина было связано с различной абсорбцией препарата в отделах тонкого кишечника [10]. Изучив влияние pH среды на кинетику растворения фтортиази-

нона, можно было бы оценить роль неравномерного всасывания препарата в ЖКТ.

Кишечно-печёночная рециркуляция представляется возможной версией, в пользу которой говорит тот факт, что в печени определяется большое количество ФТ и его глюкуронида.

Другой особенностью фармакокинетики ФТ является низкое количество вещества, определяемого в крови. Вероятно, вещество подвергается эффекту «первого прохождения», когда экзогенное соединение в значительной степени метаболизируется печенью перед попаданием в системный кровоток.

Значения тканевой доступности указывают, что ФТ также интенсивно проникает в печень и почки. Поэтому можно считать, что существенными путями элиминации ФТ будут почечная и печёночная экскреция. Высокая степень образования глюкуроноконъюгатов в почках объясняется тем, что зачастую такие метаболиты более гидрофильны и, следовательно, выводятся с мочой.

Поскольку ФТ в значительной степени образуют глюкуроноконъюгаты, то для детального исследования биотрансформации фтортиазинона в живом организме также необходимо провести встречный синтез глюкуронида фтортиазинона и количественно оценить изменение его концентрации с течением времени после введения препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bondareva N.E., Soloveva A.V., Sheremet A.B., Koroleva E.A., Kapotina L.N., Morgunova E.Y., Luyksaar S.I., Zayakin E.S., Zigangirova N.A. Preventative treatment with Fluorothiazinon suppressed *Acinetobacter baumannii*-associated septicemia in mice. *J. Antibiot.* (Tokyo). 2022;75(3):155–163. DOI: 10.1038/s41429-022-00504-y.
2. Calvert M.B., Jumde V.R., Titz A. Pathoblockers or antivirulence drugs as a new option for the treatment of bacterial infections. *Beilstein J. Org. Chem.* 2018;14:2607–2617. DOI: 10.3762/bjoc.14.239.
3. Godfrey K.R., Arundel P.A., Dong Z., Bryant R. Modelling the Double Peak Phenomenon in pharmacokinetics. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2011;104(2):62–69. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.03.007.
4. Koroleva E.A., Kobets N.V., Zayakin E.S., Luyksaar S.I., Shabalina L.A., Zigangirova N.A. Small molecule inhibitor of type three secretion suppresses acute and chronic *Chlamydia trachomatis* infection in a novel urogenital *Chlamydia* model. *Biomed Res. Int.* 2015; 2015: 484853. DOI: 10.1155/2015/484853.
5. Murakami T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine. *Expert Opin. Drug Discov.* 2017;12(12):1219–1232. DOI: 10.1080/17460441.2017.1378176.

6. Nesterenko L.N., Zigangirova N.A., Zayakin E.S., Luyksaar S.I., Kobets N.V., Balunets D.V., Shabalina L.A., Bolshakova T.N., Dobrynina O.Y., Gintsburg A.L. A small-molecule compound belonging to a class of 2,4-disubstituted 1,3,4-thiadiazine-5-ones suppresses Salmonella infection *in vivo*. *J. Antibiot.* (Tokyo). 2016;69(6):422–427. DOI: 10.1038/ja.2015.131.
7. Ogawara H. Possible drugs for the treatment of bacterial infections in the future: Anti-virulence drugs. *J. Antibiot.* (Tokyo). 2021;74(1):24–41. DOI: 10.1038/s41429-020-0344-z.
8. Ogungbenro K., Pertinez H., Aarons L. Empirical and semi-mechanistic modelling of double-peaked pharmacokinetic profile phenomenon due to gastric emptying. *AAPS J.* 2015;17(1):227–336. DOI: 10.1208/s12248-014-9693-5.
9. Roberts M.S., Magnusson B.M., Burczynski F.J., Weiss M. Enterohepatic circulation. *Clin. Pharmacokinet.* 2002;41(10):751–790. DOI: 10.2165/00003088-200241100-00005.
10. Shang E., Xiang B., Liu G., Xie S., Wei W., Lu J. Determination of phenazopyridine in human plasma via LC-MS and subsequent development of a pharmacokinetic model. *Anal. Bioanal. Chem.* 2005;382(1):216–222. DOI: 10.1007/s00216-005-3197-1.
11. Sheremet A.B., Zigangirova N.A., Zayakin E.S., Luyksaar S.I., Kapotina L.N., Nesterenko L.N., Kobets N.V., Gintsburg A.L. Small molecule inhibitor of type three secretion system belonging to a class 2,4-disubstituted-4H-[1,3,4]-thiadiazine-5-ones improves survival and decreases bacterial loads in an airway *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice. *Biomed. Res. Int.*, 2018:5810767. DOI: 10.1155/2018/5810767.
12. Zigangirova N.A., Kost E.A., Didenko L.V., Kapotina L.N., Zayakin E.S., Luyksaar S.I., Morgunova E.Y., Fedina E.D., Artyukhova O.A., Samorodov A.V., Kobets N.V. A small-molecule compound belonging to a class of 2,4-disubstituted 1,3,4-thiadiazine-5-ones inhibits intracellular growth and persistence of *Chlamydia trachomatis*. *J. Med. Microbiol.* 2016;65(1):91–98. DOI: 10.1099/jmm.0.000189.
13. Zigangirova N.A., Nesterenko L.N., Sheremet A.B., Soloveva A.V., Luyksaar S.I., Zayakin E.S., Balunets D.V., Gintsburg A.L. Fluorothiazinon, a small-molecular inhibitor of T3SS, suppresses salmonella oral infection in mice. *J. Antibiot.* (Tokyo). 2021;74(4):244–254. DOI: 10.1038/s41429-020-00396-w.
14. Zigangirova N.A., Zayakin E.S., Kapotina L.N., Kost E.A., Didenko L.V., Davydova D.Y., Rumyantseva J.P., Gintsburg A.L. Development of chlamydial type III secretion system inhibitors for suppression of acute and chronic forms of chlamydial infection. *Acta Naturae.* 2012;4(2):87–97.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Савицкий Марк Владиславович*, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

e-mail: savitsky.mark@gmail.com

Москалева Наталья Евгеньевна, к.б.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Центр цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

e-mail: nemoskaleva@gmail.com

Зигангирова Наиля Ахатовна, д.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;

e-mail: zigangirova@mail.ru

Соловьёва Анна Владимировна, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;

e-mail: ufox23@gmail.com

Mark V. Savitskii*, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

e-mail: savitsky.mark@gmail.com

Natalia E. Moskaleva, Cand. Sci. (Biol.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); World-Class Research Centers of Digital Biodesign and Personalized Healthcare», I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

e-mail: nemoskaleva@gmail.com

Nailya A. Zigangirova, Dr. Sci. (Biol.), National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: zigangirova@mail.ru

Anna V. Soloveva, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: ufox23@gmail.com

Шеремет Анна Борисовна, к.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;

e-mail: anna-pimenova@mail.ru

Бондарева Наталия Евгеньевна, к.м.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;

e-mail: nataliia.d@mail.ru

Лубенец Надежда Леонидовна, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;

e-mail: nlubenec@mail.ru

Пятигорская Наталья Валерьевна, член-корр. РАН, д.фарм.н., проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

e-mail: osipova-mma@list.ru

Апполонова Светлана Александровна, к.х.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

e-mail: appolosa@yandex.ru

Anna B. Sheremet, Cand. Sci. (Biol.), National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: anna-pimenova@mail.ru

Natalia E. Bondareva, Cand. Sci. (Med.), National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: nataliia.d@mail.ru

Nadezhda L. Lubenec, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: nlubenec@mail.ru

Natalia V. Pyatigorskaya, Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

e-mail: osipova-mma@list.ru

Svetlana A. Appolonova, Cand. Sci. (Chem.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

e-mail: appolosa@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author