

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ЛЕЙТРАГИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СВЕТЛОГОРСКИХ МИНИ-ПИГОВ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ

Н.С. Огнева\*, М.С. Нестеров, Д.В. Хвостов, Н.В. Станкова, В.Н. Каркищенко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

В настоящей работе описывается исследование фармакокинетики нового противовоспалительно-го гексапептида, зарегистрированного под названием «Лейтрагин». Исследование проводилось на мини-пигах светлогорской породы при инфузионном, а также однократном ректальном введении в виде раствора и суппозитория в равной дозе 10 мг. Наименьшее время для достижения максимальной концентрации продемонстрировал инфузионный способ введения, величина  $T_{max}$  для которого составила 30 мин. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) при введении Лейтрагина в форме суппозитория составила 141,37 нг/г. Данная концентрация достигается за  $T_{max}$  90 мин, и далее Лейтрагин определяется в сыворотке крови на протяжении 2,5 ч. Абсолютная биодоступность Лейтрагина для суппозитория составила 59,6%, в то время как для раствора — 70,03%. Достижение концентрационного максимума при клизменном введении Лейтрагина произошло на 150-й минуте, и далее препарат определялся в сыворотке крови на протяжении 4 ч.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, Лейтрагин, суппозитории, ректальное введение, светлогорские мини-свиньи

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Огнева Н.С., Нестеров М.С., Хвостов Д.В., Станкова Н.В., Каркищенко В.Н. Сравнительное изучение фармакокинетики пептидного препарата Лейтрагин в сыворотке крови светлогорских мини-пигов после однократного введения. *Биомедицина*. 2024;20(2):110–122. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-2-110-122>

Поступила 12.02.2024

Принята после доработки 15.05.2024

Опубликована 10.06.2024

## COMPARATIVE PHARMACOKINETICS STUDY OF THE LEUTRAGIN PEPTIDE DRUG IN SVETLOGORSK MINIPIG BLOOD SERUM AFTER SINGLE ADMINISTRATION

Nastasya S. Ogneva\*, Maxim S. Nesterov, Daniil V. Khvostov,  
Nataliia V. Stankova, Vladislav N. Karkischenko

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

In this work, we investigate the pharmacokinetics of a new anti-inflammatory hexapeptide registered under the name of Leutragin. The study was conducted on Svetlogorsk minipigs by intravenous and a single rectal administration of the drug in the form of a solution and suppositories at an equal dose of 10 mg. The shortest time to reach peak concentration was demonstrated with intravenous administration, with the  $T_{max}$

being 30 min. The maximum concentration (C<sub>max</sub>) when administering Leutragin in a suppository form was 141.37 ng/g. This concentration was achieved at the T<sub>max</sub> of 90 min, following which Leutragin remained in the bloodstream for 2.5 h. The absolute bioavailability of Leutragin in the suppository and solution form was 59.6% and 70.03%, respectively. The peak concentration of Leutragin under its rectal administration occurred at 150 min, following with the drug remained in the bloodstream for 4 h.

**Keywords:** pharmacokinetics, Leutragin, suppositories, rectal administration, Svetlogorsk mini-pigs

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

**For citation:** Ogneva N.S., Nesterov M.S., Khvostov D.V., Stankova N.V., Karkischenko V.N. Comparative Pharmacokinetics Study of the Leutragin Peptide Drug in Svetlogorsk Minipig Blood Serum after Single Administration. *Journal Biomed.* 2024;20(2):110–122. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-2-110-122>

Submitted 12.02.2024

Revised 15.05.2024

Published 10.06.2024

## Введение

Препарат Лейтрагин является синтетическим аналогом эндогенного динорфина 1-6, пептидного агониста  $\delta$ -опиоидных рецепторов. Благодаря подавлению действия таких цитокинов, как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , обладает выраженной противовоспалительной активностью. Применение Лейтрагина открывает новые возможности в лечении широкого спектра острых и хронических воспалительных заболеваний. В результате множества работ по изучению Даларгина, имеющего схожую химическую структуру, синтезированного в 1984 году профессором М.И. Титовым [9] и применяемого в качестве средства для лечения панкреатитов и язв желудка с парентеральным путем введения [1], было также показано его положительное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы [2, 3, 10]. В 2020 году сотрудниками ФГБУН НЦБМТ ФМБА России был предложен ингаляционный путь введения препарата, зарегистрированного под названием «Лейтрагин», в качестве нового подхода в лечении пневмоний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, тяжелое течение которых напрямую связано с цитокиновым воспалительным каскадом, именуемым «цитокиновый шторм». В ходе доклинических и клинических испытаний Лейтрагина в форме раствора для ингаляций была дос-

товерно показана его высокая эффективность в лечении пневмоний, а именно цитокинового шторма, вызванного различными вирусными инфекциями [4–7].

В настоящее время большинство пептидных препаратов вводятся парентерально [21]. Затруднение применения лекарственных средств *per os* обусловлено разрушением пептидов желудочными ферментами пептидазами [14]. Многие годы исследователями различных стран ведутся работы по разработке систем доставки пептидных и белковых препаратов с возможностью их перорального применения [13–17]. Ректальное введение является хорошей неинвазивной альтернативой инъекционному пути доставки лекарственных средств. При ректальном введении лекарственные препараты хорошо всасываются благодаря слизистой прямой кишки, имеющей густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов [8]. Благодаря анатомическим особенностям также обеспечивается частичное избегание эффекта первого прохождения через печень. Нижние и средние ректальные вены впадают в нижнюю полую вену, вследствие чего лекарственные препараты попадают в системный кровоток, минуя печень [8].

Изучение фармакокинетики лекарственных препаратов на мини-пигах является более достоверной и надежной альтернативой и дополнением к изучению фармакологических

параметров на мелких лабораторных животных. Возможность обширного и прямого забора крови у пигов позволяет минимизировать количество животных в эксперименте, а также получать полную фармакокинетическую картину по всем точкам у одного животного, что делает такой эксперимент более достоверным по сравнению с усредненными данными на мышах [19]. Схожесть анатомического, физиологического и биохимического строения внутренних органов мини-пигов и человека позволяет максимально точно прогнозировать результаты, получаемые при переходе от доклинических к клиническим испытаниям лекарственных средств [18–21].

Фармакокинетические исследования Лейтрагина в виде ректальных суппозиторий и растворов на мини-пигах, а также других лабораторных животных ранее не проводились. Благодаря новым технологиям, в частности методу ВЭЖХ-масс-спектрометрии высокого разрешения, были получены все основные фармакокинетические показатели.

**Целью работы** явилось сравнительное изучение фармакокинетики Лейтрагина в сыворотке крови мини-пигов при различных вариантах его введения.

## Материалы и методы

### Лабораторные животные

В работе были использованы мини-пиги светлогорской популяции, самцы в возрасте 8–11 мес. средней массой тела  $18,5 \pm 0,74$  кг ( $n=18$ ), выведенные в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.). Животные содержались в одном помещении, в групповых станках по 4 особи, с оптимальными параметрами микроклимата и освещения для содержания крупных лабораторных животных. Использовался стандартный тип кормления — полнорационный комбикорм СК-8 (норма — 320 г/гол./сут), вода *ad libitum*.

Исследования проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета о защите животных, используемых в научных целях от 22.09.2010; Базельской декларацией (2011); Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»; Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11]; Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [12]. Все эксперименты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

### Дизайн исследования

Исследование фармакокинетики проводилось по 15 временным точкам: 0 (до введения препарата); 5; 10; 15; 20; 30; 45; 60; 90; 120; 150; 180; 240; 360; 420 мин. Исследование проводилось при внутривенном инфузионном, ректальном в виде суппозиторий и ректальном в виде раствора способах введения. В каждую группу было отобрано по 6 мини-пигов. Кровь для исследования отбиралась из верхней полой вены шприцом в объеме 1 мл и переносилась в пробирки типа Eppendorf с соответ-

Вещество	Диагностические массовое число родительского иона	Диагностическое массовое числа дочернего иона	Время удерживания (мин)
Лейтрагин	363,69±0,005 (M+2H) <sup>2+</sup>	136,07±0,003	20,3±0,05



Рис. 1. Условия регистрации: спектр фрагментации и время удерживания гексапептида в составе препарата Лейтрагин.

Fig. 1. Registration conditions: fragmentation spectrum and retention time of hexapeptide in the Leutragin drug.

ствующей маркировкой, содержащей информацию о способе введения препарата, порядковом номере точки и животного.

### **Пробоподготовка**

Исследуемый образец сыворотки крови объемом 0,2 см<sup>3</sup> наносили на планшет Captiva ND 96-well plate, в который заранее было добавлено 800 мкл ацетонитрила. Следуя протоколу, производили фильтрацию раствора в течение 10 мин, осаждая при этом белки сыворотки крови на картридже под вакуумом. Полученный фильтрат переносили в 1,5 мл пробирки. Упаривали на концентрате при 1500 об./мин, 45°C в течение 45 мин, с последующим восстановлением сухого остатка в 200 мкл ацетонитрила. В ВЭЖХ-МС анализ вводили 0,002 см<sup>3</sup> фильтрата.

### **Метод идентификации**

Идентификацию Лейтрагина выполняли методом высокoeffективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения с применением времяпролетного масс-детектора (ВЭЖХ-МС BP) на хроматографе жидкостном Agilent 1260, оснащенном автодозатором, с масс-селективным детектором Agilent 6545XT Accurate mass Q-TOF LC/MS. Идентификация аналита проводилась по времени хроматографического удерживания и масс-спектрометрическим характеристикам (рис. 2). Критерием надежной идентификации являлось детектирование сигнала с соотношением «сигнал:шум» не менее 5:1 при времени удерживания, совпадающем в пределах 0,1 мин со временем удерживания, установленным для Лейтрагина в образцах для градуировки. Для надежной идентификации требовалось, чтобы в масс-спектре присутствовали все пики, имеющиеся в масс-спектре аутентичного соединения, с относительной интенсивностью 10% и более. При этом максимальное расхождение в значениях от-

носительных интенсивностей ионов в анализируемом и справочном масс-спектрах не должно было превышать 20%.

Масс-спектр фрагментации и типичный вид масс-хроматограммы приведены на рис. 1.

### **Статистическая обработка полученных результатов**

Полученные экспериментальные данные были подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Excel v.7.0». В таблицах представлены средние арифметические значения величин ( $\bar{x}$ ), стандартные отклонения (SD) и коэффициент вариации (C.V.). Достоверность различий для сравниваемых фармакокинетических параметров оценивали с помощью критерия Стьюдента (программа «Statistica 6.0»). Рисунки были выполнены с использованием графического редактора «Origin v.7.0».

## **Результаты и их обсуждение**

### **Фармакокинетика Лейтрагина**

#### **в сыворотке крови мини-пигов**

#### **после его однократного инфузионного введения в дозе 10 мг**

Изучение фармакокинетики Лейтрагина в плазме крови мини-пигов проводилось после его инфузионного введения в дозе 0,5 мг/кг (10 мл р-ра Лейтрагина 1 мг/мл, капельно). Полученные данные представлены в табл. 1 и на рис. 2.

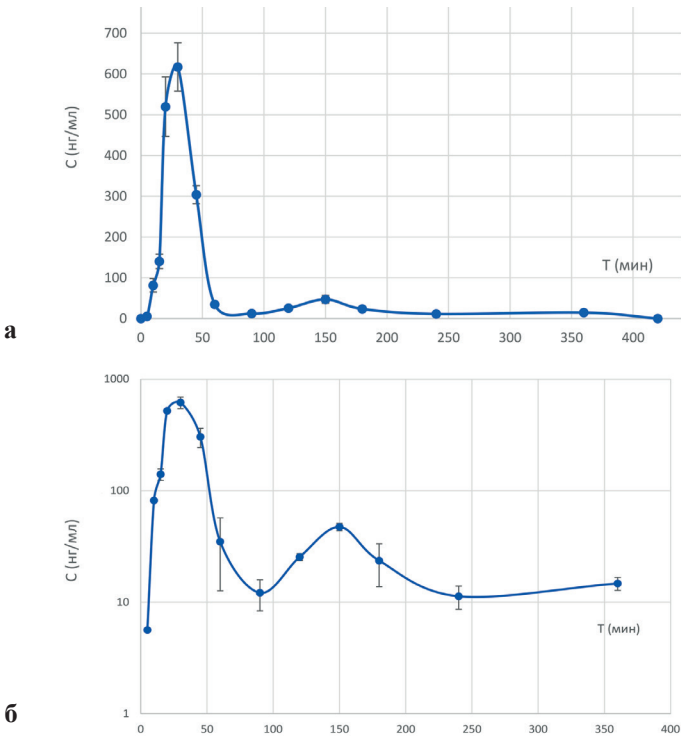
После инфузионного введения животным концентрация Лейтрагина в крови быстро нарастает со скоростью 0,024 час<sup>-1</sup> ( $C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ) и определяется в сыворотке крови на протяжении 1,5 ч.

Благодаря проведенному анализу были получены такие фармакокинетические параметры, как период полуэлиминации ( $t_{1/2el}$  — 80,37 мин), среднее время удерживания вещества в организме (MRT — 97,94 мин) и время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$  — 0,5 ч).

**Таблица 1.** Концентрация Лейтрагина (нг/мл) в сыворотке крови мини-пигов после инфузионного введения в дозе 10 мг

**Table 1.** Leutragin concentration (ng/mL) in minipig serum after infusion at a dose of 10 mg

Tmin	1	2	3	4	5	6	$\bar{x}$	SD	CV, %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%
5	5,82	5,00	5,00	6,86	5,12	5,99	5,63	0,74	13%
10	81,03	64,01	98,86	98,86	85,89	60,77	81,57	16,48	20%
15	154,78	116,08	165,61	131,56	139,30	134,66	140,33	17,58	13%
20	558,58	508,31	418,94	463,62	541,83	625,61	519,48	73,00	14%
30	649,75	597,77	532,79	675,74	675,74	571,78	617,26	59,12	10%
45	288,98	288,98	320,76	280,31	306,31	338,10	303,91	22,19	7%
60	31,99	39,03	36,79	33,91	29,43	38,07	34,87	3,74	11%
90	11,70	10,65	14,16	10,06	14,51	11,58	12,11	1,83	15%
120	24,38	20,97	29,50	29,74	25,60	22,43	25,44	3,61	14%
150	46,36	57,95	36,16	51,93	35,24	56,10	47,29	9,83	21%
180	26,05	21,10	21,62	23,96	27,35	21,36	23,57	2,66	11%
240	11,13	13,92	12,91	9,46	8,68	11,58	11,28	1,99	18%
360	14,52	14,81	12,05	15,39	17,43	14,09	14,72	1,75	12%
420	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%

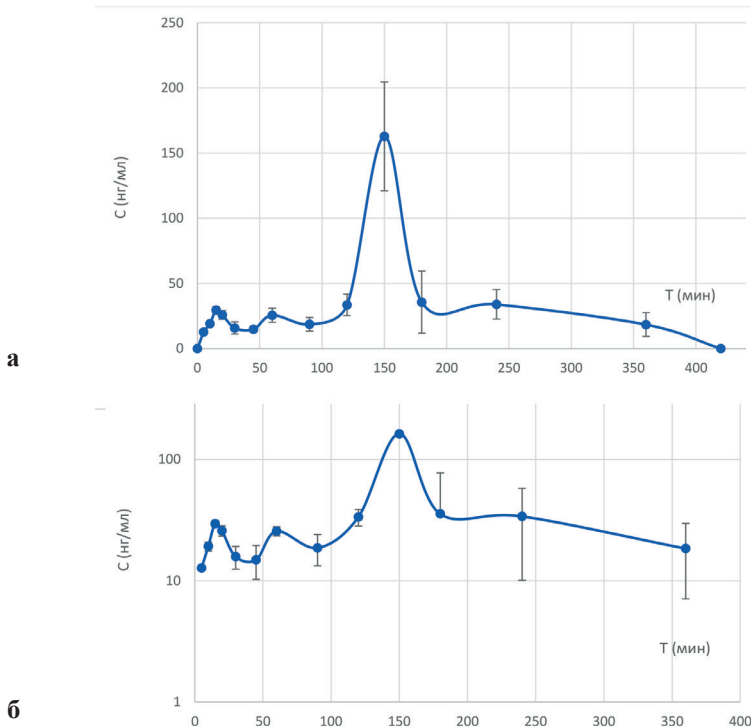


**Рис. 2.** Кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови после его инфузионного введения мини-пигам в дозе 10 мг: а — натуральная шкала, б — полулогарифмическая шкала.

**Fig. 2.** Kinetic curves of Leutragin in serum after its 10 mg-dose infusion to minipigs: а — natural scale, б — semi-logarithmic scale.

**Таблица 2.** Концентрация Лейтрагина (нг/мл) в сыворотке крови мини-пигов после клизменного введения в дозе 10 мг  
**Table 2.** Leutragin concentration (ng/mL) in minipig serum after enema administration at a dose of 10 mg

Tmin	1	2	3	4	5	6	$\bar{x}$	SD	CV, %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%
5	11,58	11,83	11,97	15,50	13,95	11,59	12,74	1,62	13%
10	18,92	20,57	20,56	20,19	15,65	19,33	19,20	1,87	10%
15	25,53	29,97	32,88	31,40	28,15	29,37	29,55	2,56	9%
20	25,30	21,48	26,93	31,27	26,79	23,42	25,87	3,37	13%
30	13,65	12,42	23,28	19,96	12,38	13,29	15,83	4,63	29%
45	12,82	13,17	15,34	19,01	14,44	14,49	14,88	2,23	15%
60	28,69	22,02	22,91	34,68	25,61	19,82	25,62	5,39	21%
90	21,42	13,38	22,67	25,07	17,01	12,44	18,67	5,18	28%
120	23,80	31,04	31,56	48,62	35,33	30,73	33,51	8,29	25%
150	159,03	124,12	210,81	217,44	140,11	125,36	162,81	41,76	26%
180	15,90	21,72	79,05	47,63	25,54	23,89	35,62	23,88	67%
240	42,55	21,84	45,88	44,17	25,21	24,02	33,95	11,33	33%
360	10,43	15,72	11,47	35,05	22,03	15,87	18,43	9,12	49%
420	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%



**Рис. 3.** Кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови после его ректального клизменного введения мини-пигам в дозе 10 мг: а — натуральная шкала, б — полулогарифмическая шкала.

**Fig. 3.** Kinetic curves of Leutragin in serum after its rectal enema administration to minipigs at a dose of 10 mg: а — natural scale, б — semi-logarithmic scale.



**Фармакокинетика Лейтрагина  
в сыворотке крови мини-пигов  
после его однократного ректального  
клизменного введения в дозе 10 мг**

Изучение фармакокинетики Лейтрагина в сыворотке крови мини-пигов проводилось после его ректального клизменного введения в дозе 10 мг.

Концентрации и кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови после клизменного введения представлены в табл. 2 и на рис. 3.

После ректального клизменного введения животным концентрация Лейтрагина в крови нарастает после лаг-периода 110–120 мин со скоростью 0,012 час<sup>-1</sup> ( $C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ), с достижением концентрационного максимума на 150-й мин, и далее определяется в сыворотке крови на протяжении 4 ч.

Благодаря проведенному анализу были получены такие фармакокинетические параметры, как период полуэлиминации ( $t_{1/2el}$  — 179,29 мин), среднее время удер-

живания вещества в организме (MRT — 288,45 мин) и время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$  — 2,5 ч).

**Фармакокинетика Лейтрагина  
в сыворотке крови мини-пигов  
после его однократного ректального  
введения в форме суппозитория  
в дозе 10 мг**

Изучение фармакокинетики Лейтрагина в сыворотке крови мини-пигов проводилось после его ректального введения в форме суппозитория.

Концентрации и кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови после ректального введения в форме суппозитория представлены в табл. 3 и на рис. 4.

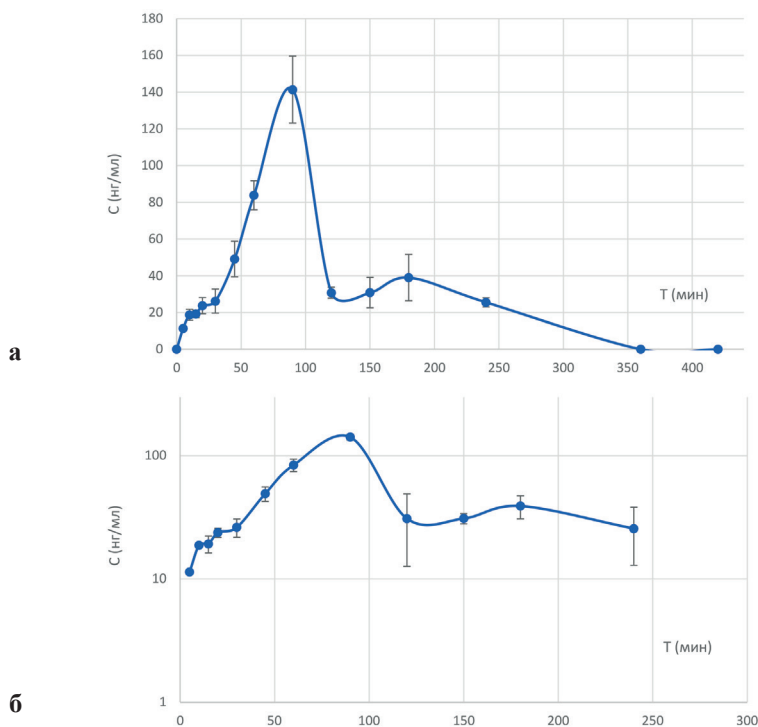
После ректального введения суппозитория животным концентрация Лейтрагина в крови мини-пигов поступательно нарастает в течение 1 ч со скоростью 0,012 час<sup>-1</sup> ( $C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ), с достижением концентрационного максимума на 90-й мин, и далее определяется в сыворотке крови на протяжении 2,5 ч.

**Таблица 3.** Концентрации Лейтрагина (нг/мл) в сыворотке крови мини-пигов после ректального введения в форме суппозитория

**Table 3.** Leutragin concentrations (ng/mL) in minipig serum of after rectal administration in suppository form

Tmin	1	2	3	4	5	6	$\bar{x}$	SD	CV, %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%
5	11,84	10,92	11,62	11,41	10,88	11,61	11,38	0,40	4%
10	20,00	14,72	23,52	18,99	16,55	18,80	18,76	3,01	16%
15	18,88	20,47	21,33	20,48	15,83	18,50	19,25	1,99	10%
20	19,84	21,21	27,58	30,79	21,44	21,62	23,75	4,38	18%
30	21,68	20,32	34,90	34,16	22,87	23,20	26,19	6,54	25%
45	51,13	53,25	56,88	46,72	30,84	56,24	49,17	9,72	20%
60	84,51	82,59	92,85	92,71	74,26	76,06	83,83	7,92	9%
90	165,08	144,41	126,07	114,95	144,19	153,53	141,37	18,22	13%
120	31,83	34,61	28,62	32,14	26,21	31,51	30,82	2,96	10%
150	31,69	22,05	27,87	45,97	25,62	32,01	30,87	8,30	27%
180	44,95	29,59	55,62	30,23	24,34	49,45	39,03	12,66	32%
240	21,89	28,98	24,75	26,78	26,95	24,07	25,57	2,51	10%
360	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%
420	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%





**Рис. 4.** Кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови после его ректального введения в форме суппозитория мини-пигам в дозе 10 мг: а — натуральная шкала, б — полулогарифмическая шкала.

**Fig. 4.** Kinetic curves of Leutragin in serum after its rectal administration in suppository form to minipigs at a dose of 10 mg: а — natural scale, б — semi-logarithmic scale.

Благодаря проведенному анализу были получены такие фармакокинетические параметры, как период полуэлиминации ( $t_{1/2el}$  — 83,51 мин), среднее время удерживания вещества в организме (MRT — 159,55 мин) и время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$  — 1,5 ч).

#### **Сравнение полученных в результате различных путей введения Лейтрагина фармакокинетических показателей**

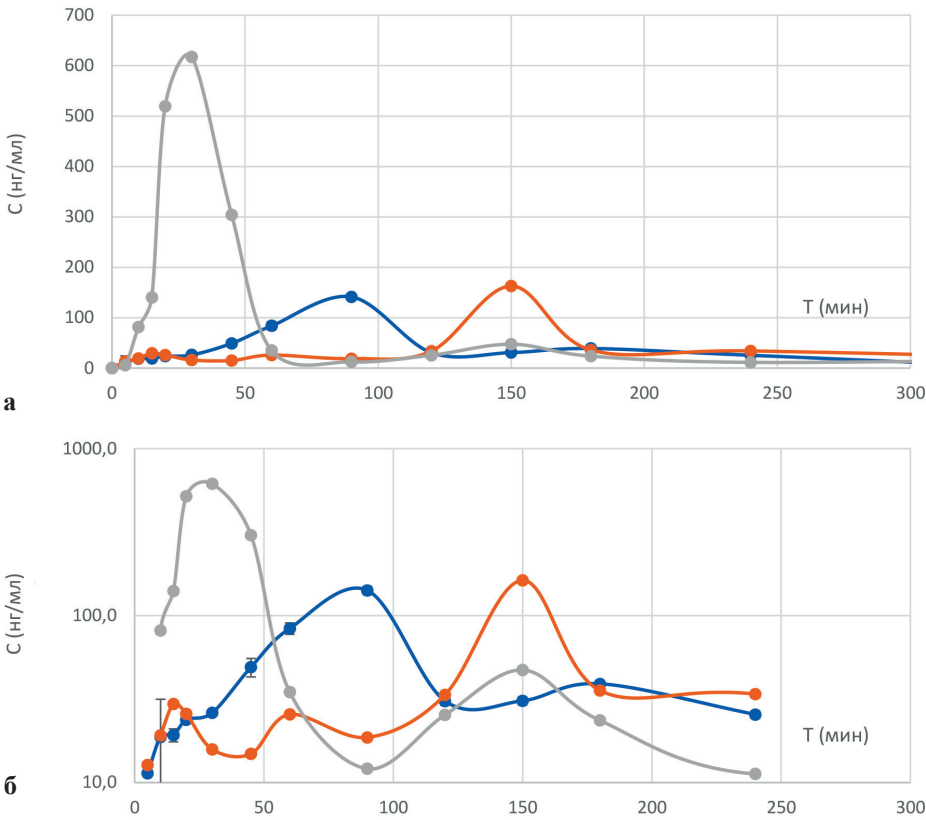
По результатам анализа различных форм введения Лейтрагина были получены фармакокинетические кривые, представленные на рис. 5.

На основании данных полученных кривых были рассчитаны фармакокинетические характеристики, представленные в табл. 4.

Как можно видеть из табл. 4, наименьшее время для достижения максимальной концентрации ожидаемо демонстрирует инфузионный способ введения, величина  $T_{max}$  для которого составила всего 30 мин. Высшая суточная доза для такого введения составляет 5–10 мг.

Максимальная концентрация для инфузионного способа введения в условиях фармакокинетического исследования на мини-пигах ( $C_{max}$ ) также является максимальной для сравниваемых способов введения и составляет 617,26 нг/мл.

При сравнении различных способов ректального введения следует отметить, что введение Лейтрагина в форме суппозитория даёт наглядные преимущества, заключающиеся в более быстром достиже-



**Рис. 5.** Кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови после его введения инфузионно, ректально с помощью клизмы и в виде суппозитория (серая линия — инфузия; синяя — суппозитории; оранжевая — раствор ректально): а — натуральная шкала, б — полулогарифмическая шкала.

**Fig. 5.** Kinetic curves of Leutragin in serum after its administration by infusion, rectally by enema and as a suppository (gray line — infusion; blue — suppositories; orange — rectal solution): а — natural scale, б — semi-logarithmic scale.

**Таблица 4.** Фармакокинетические параметры Лейтрагина при различных способах введения в эквивалентной дозе  
**Table 4.** Pharmacokinetic parameters of Leutragin at different administration routes in equimolar dose

Показатели	Инфузия	Ректально в виде раствора	Ректально в виде суппозитория
С <sub>max</sub> (нг/мл/г)	617,26	162,81	141,37
Т <sub>max</sub> (мин)	30,0	150,0	90,0
t <sub>1/2el</sub> (мин)	80,37	179,29	83,51
MRT (мин)	97,94	288,45	159,55
AUC <sub>0→t</sub> (нг/мл (г) × мин)	23596,80	13712,64	11991,54
AUC <sub>0→∞</sub> (нг/мл (г) × мин)	25303,23	18479,02	15072,06
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0→t</sub> (мин <sup>-1</sup> )	0,026	0,012	0,012
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0→∞</sub> (мин <sup>-1</sup> )	0,024	0,009	0,009
f <sub>r</sub> 0→t (%)	—	58,11	50,82
f <sub>r</sub> 0→∞ (%)	—	73,03	59,57

нии максимальной концентрации —  $T_{\max}$ . В то же время период полуэлиминации у раствора выше, чем у суппозитория, и составляет 179 мин против 83 мин.

Однако, несмотря на такую разницу в константах элиминации, площадь под фармакокинетической кривой обоих ректальных способов введения отличается не критично. В этой связи и биодоступность у обеих лекарственных форм при ректальном введении практически совпадает ( $fr_{0 \rightarrow \infty} = 50,8\%$  для суппозитория и  $58,1\%$  для раствора,  $fr_{0 \rightarrow \infty} = 59,6\%$  для суппозитория и  $73,03\%$  для раствора).

Анализ параметров кинетики позволяет заключить, что Лейтрагин довольно быстро выводится из организма, на что указывают значения периода полувыведения препарата ( $t_{1/2el}$ ) из сыворотки крови, которые составляют от 1,5 до 3 ч в зависимости от способа введения.

## Выводы

На основании полученных фармакокинетических данных можно сделать следующие выводы:

- Абсолютная биодоступность Лейтрагина составила 59,6% для суппозитория и 73,03% для раствора.

- Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) при ректальных способах введения Лейтрагина отличается незначительно, в отличие от инфузионного введения, при котором  $C_{\max}$  в 4–5 раз превышает ректальные.

- Время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) варьирует от 30 мин для инфузионного способа введения до 150 мин для ректального введения в виде раствора.

- После различных способов введения (инфузионно, ректально с помощью клизмы и суппозитория) Лейтрагина в дозе 10 мг в организме мини-пигов препарат определяется в течение 2–5 ч.

- Полупериод элиминации Лейтрагина после инфузионного введения составляет 80,37 мин, что сопоставимо с результатами для суппозитория (83,5 мин). Ректальное введение в виде раствора показывает в два раза более длительный полупериод элиминации (179,29 мин).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Виноградов В.А., Полонский В.М. Даларгин — первый аналог энкефалинов, применяемых в гастроэнтерологии. *Тер. архив.* 1988;8:147–153. [Vinogradov V.A., Polonskiy V.M. Dalargin — perviy analog enkephalinov, primenyaemih v gastroenterologii [Dalargin — the first enkephalin analog, used in gastroenterology]. *Ter. Arhiv.* 1988;8:147–153. (In Russian)].
2. Донцов А.В. Возможности даларгина в лечении больных ИБС. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012;19(3):159–161. [Doncov A.V. Vozmozhnosti dalargina v lechenii bol'nyh IBS [Possibilities of dalargin in the treatment of IBS patients]. *Vestnik novih medicinskih tehnologiy [Bulletin of New Medical Technologies]*. 2012;19(3):159–161. (In Russian)].
3. Донцов А.В. Эффективность даларгина в коррекции цитокинового профиля у больных ИБС и метаболическим синдромом. *Человек и его здоровье.* 2013;1:48–51. [Doncov A.V. Effektivnost' dalargina v korrekcii citokinovogo prophilya u bol'nyh IBS i metaboliceskym sindromom [Efficacy of dalargin in the correction of cytokine profile in patients with CHD and metabolic syndrome]. *Chelovek i ego zdorovye [Man and his health]*. 2013;1:48–51. (In Russian)].
4. Каркищенко В.Н., Помяткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Табоякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина.* 2020;16(4):44–51. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Khvostov D.V. Lejtragin povyshaet vyzhivaemost' zhivotnyh v modelifatal'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri profilakticheskom i lechebnom rezhimah vvedeniya [Leutragine increases the survival rate of animals in a model of fatal acute respiratory distress syndrome with preventive and therapeutic modes of administration]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):44–51. (In Russian)].

5. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Степанова О.И., Клёсов Р.А., Огнева Н.С., Савченко Н.С., Скворцова В.И. Сочетанное применение лейтрагина и лёгочного сурфактанта-БЛ повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2020;16(4):52–59. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Stepanova O.I., Klesov R.A., Ogneva N.S., Savchenko E.S., Skvortsova V.I. Sochetannoe primeneniye leytragina i legochnogo surfaktanta-BL povyshaet vyzhivaemost' zhivotnykh v modeli fatal'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma [The combined use of leutragine and pulmonary surfactant-BL increases animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):52–59. (In Russian)].
6. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Агельдинов Р.А., Зотова Л.В., Колоскова Е.М., Слободенюк В.В., Скворцова В.И. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом. *Биомедицина*. 2020;16(4):34–43. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Petrova N.V., Nesterov M.S., Ageldinov R.A., Zotova L.V., Koloskova E.M., Slobodenyuk V.V., Skvortsova V.I. Leytragin povdaylaet ekspressiyu citokinov, vkluyachaya interlejkin-6, v modeli «citokinovogo shtorma» u myshey linii C57BL/6Y s inducirovannym ostrym respiratornym distress-sindromom [Leutragin Inhibits Expression of Cytokines, Including Interleukin-6, in a “Cytokine Storm” Model in C57BL/6Y Mice with Induced Acute Respiratory Distress Syndrome]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):34–43. (In Russian)].
7. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И. Опиоидэргическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма». *Биомедицина*. 2020;16(4):14–23. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Skvortsova V.I. Opioidergicheskaya sistema immunnih kletok: novaya pharmacologicheskaya mishen' v terapii «citokinovogo shtorma» [The Opioidergic System of Immune Cells: A New Pharmacological Target in the Therapy of “Cytokine Storm”]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):14–23. (In Russian)].
8. Кукес В.Г., Сычев Д.А. и др. *Клиническая фармакология*. Учеб. Изд. 6-е — испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022:1024. [Kukes V.G., Sychev D.A., et al. *Clinical pharmacology*. Textbook Ed. 6th — correct. and additional. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2022:1024. (In Russian)].
9. Титов М.И., Виноградов В.А., Беспалова Ж.Д. Даларгин — пептидный препарат с цитопротективным действием. *Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР*. 1985;2:72–76. [Titov M.I., Vinogradov V.A., Bespalova Zh.D. Dalargin — peptidnyi preparat s cytoproektivnim deystviem [Dalargin — a peptide preparation with cytoprotective action]. *Bulleten' Vsesoiuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR [Bulletin of the All-Union Cardiological Scientific Center of the USSR Academy of Medical Sciences]*. 1985;2:72–76. (In Russian)].
10. Украинская А.А., Васильева Л.С. Коррекция даларгином и а-токоферолом стресс-индуцированных нарушений структуры лёгких. *Байкальский медицинский журнал*. 2002;30(1):34–38. [Ukrainskaya A.A., Vasil'eva L.S. Korrekciya dalarginom i a-tokoferolom stress-inducirovannih narusheniy strukturi legkih [Correction by dalargin and a-tocopherol of stress-induced lung structure abnormalities]. *Baikal Medical Journal*. 2002;30(1):34–38. (In Russian)].
11. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:944. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:944. (In Russian)].
12. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010:358. [Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [A Guide to Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research]. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2C Publ., 2010:358. (In Russian)].
13. Banerjee A., Ibsen K., Brown T., Chen R., Agatemor C., Mitragotri S. Ionic liquids for oral insulin delivery. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018;115(28):7296–7301.
14. Chen G., Kang W., Li W., Chen S., Gao Y. Oral delivery of protein and peptide drugs: from non-specific formulation approaches to intestinal cell targeting strategies. *Theranostics*. 2022;12(3):1419–1439.
15. Gupta V., Hwang B.H., Lee J., Anselmo A.C., Doshi N., Mitragotri S. Mucoadhesive internal devices for oral delivery of salmon calcitonin. *J. Control Release*. 2013;172(3):753–762.
16. Liu C., Xu H., Sun Y., Zhang X., Cheng H., Mao S. Design of Virus-Mimicking Polyelectrolyte Complexes for Enhanced Oral Insulin Delivery. *J. Pharm. Sci*. 2019;108(10):3408–3415.
17. Moroz E., Matorri S., Leroux J.C. Oral delivery of macromolecular drugs: Where we are after almost 100years of attempts. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016;101:108–121.
18. Pedersen K.M., Gradel A.K.J., Ludvigsen T.P., Christoffersen B.Ø., Fuglsang-Damgaard C.A., Bendtsen K.M., Madsen S.H., Manfè V., Refsgaard H.H.F. Optimization of pig models for translation of subcutaneous pharmacokinetics of therapeutic pro-

- teins: Liraglutide, insulin aspart and insulin detemir. *Transl. Res.* 2022;239:71–84.
19. Suenderhauf C., Parrott N. A physiologically based pharmacokinetic model of the minipig: data compilation and model implementation. *Pharm Res.* 2013;30(1):1–15.
20. Tang H., Mayersohn M. Porcine Prediction of Pharmacokinetic Parameters in People: A Pig in a Poke? *Drug Metab. Dispos.* 2018;46(11):1712–1724.
21. Tashima T. Delivery of Orally Administered Digestible Antibodies Using Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(7):3349.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Огнева Настасья Сергеевна\***, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Nastasya S. Ogneva\***, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Нестеров Максим Сергеевич**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [mdulya@gmail.com](mailto:mdulya@gmail.com)

**Maxim S. Nesterov**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [mdulya@gmail.com](mailto:mdulya@gmail.com)

**Хвостов Даниил Владиславович**, к.т.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [daniil\\_hvostov@mail.ru](mailto:daniil_hvostov@mail.ru)

**Daniil V. Khvostov**, Cand. Sci. (Tech.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [daniil\\_hvostov@mail.ru](mailto:daniil_hvostov@mail.ru)

**Станкова Наталия Владимировна**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [snv@scbmt.ru](mailto:snv@scbmt.ru)

**Nataliia V. Stankova**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [snv@scbmt.ru](mailto:snv@scbmt.ru)

**Каркищенко Владислав Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Vladislav N. Karkischenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author