

Есенина Анна Сергеевна

**Исследование фармакокинетики и фармакодинамики сукцината,
входящего в состав Мексидола, в опытах *in vitro* и *in vivo***

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель,

доктор медицинских наук, доцент **Щулькин Алексей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Литвин Александр Алексеевич, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ведущий научный сотрудник лаборатории фармакокинетики

Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Защита состоится «25» декабря 2026 г. в__ на заседании диссертационного совета 21.2.060.03, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиоцентре ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент

Черных И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сукцинат представляет собой промежуточный продукт цикла трикарбоновых кислот, широко участвующий в обменных процессах организма. В митохондриях сукцинатдегидрогеназа окисляет сукцинат до фумарата и одновременно передаёт электроны убихинону дыхательной цепи. Таким образом, превращение сукцината связывает реакции цикла с клеточным дыханием и выработкой энергии. Помимо участия в дыхательной цепи митохондрий, этот метаболит выполняет сигнальные функции и служит субстратом для множества биосинтетических реакций, связывая углеводный, липидный и аминокислотный обмен. Именно плеiotропность его эффектов определяет неугасающий интерес исследователей к изучению роли сукцината в норме и при патологии (Arnold P.K. et al., 2023, de Castro Fonseca M. et.al., 2016). В 2004 году был обнаружен специфический рецептор для сукцината (GPR91, англ.: G protein-coupled receptor 91 или SUCNR1, англ.: succinate receptor 1) (He W. et al., 2004). Рецептор GPR91 связан с G-белком и не реагирует на другие промежуточные метаболиты цикла Кребса. Доказано, что SUCNR1 локализуется в почках, печени, селезенке, тонком кишечнике (He W. et al., 2004), в клетках предшественниках CD34+ костного мозга человека, а также в эритроидных и мегакариоцитарных культурах и эритролейкемической клеточной линии TF-1 (Hakak Y. et al., 2009), ганглионарных клетках сетчатки (Sapieha P. et al., 2008), адипоцитах белой жировой ткани (Орлов Ю.П., 2016), тромбоцитах (Högberg C. et al., 2011). Механизм взаимодействия сукцината с SUCNR1 зависит от ткани, где располагается рецептор и приводит к увеличению уровня ионов кальция, инозитол-фосфата и ингибированию образования циклического аденозинмонофосфата (Оковитый С.В. и др., 2015). Активация SUCNR1 приводит к усилению клеточного дыхания и транспорта сукцината через клеточную мембрану, стабилизации белкового обмена, восстанавливает энергетический баланс, связанный, в первую очередь, с гипоксией и гипергликемией, способствует увеличению васкуляризации

сетчатки (Sapieha P. et al., 2008), агрегации тромбоцитов (Högberg C. et al., 2011), стимуляции роста гемопоэтических клеток предшественников, повышает уровни гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов на фоне миелосупрессии, вызванной химиотерапией (Nakak Y. et al., 2009), повышает артериальное давление, стимулируя ренин-ангиотензиновую систему организма (He W. et al., 2004). Физиологического уровня сукцината недостаточно для воздействия на SUCNR1, поэтому для активации рецептора необходимо повысить его концентрацию (Ariza, A.C. et al., 2012).

Препарат Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) – оригинальный отечественный лекарственный препарат, обладающий антигипоксической, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью. Доказано, что этилметилгидроксипиридин в молекуле Мексидола оказывает антиоксидантное действие, а сукцинат отвечает за антигипоксические свойства. Фармакокинетика и фармакодинамика сукцината, входящего в состав Мексидола, на сегодняшний день практически не изучены, так же, как и не исследована его возможность влиять на SUCNR1.

Степень разработанности проблемы

Мексидол – оригинальный отечественный лекарственный препарат, молекула которого состоит из двух химически связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты (Воронина Т.А., 2020). Фармакокинетика (абсорбция, распределение, биотрансформация и выведение) этилметилгидроксипиридина подробно изучена в доклинических и клинических исследованиях (Жердев В.П. и др., 1986, Сариев А.К. и др., 1999, Шулькин А.В. и др., 2014). В то же время фармакокинетика сукцината на данный момент практически не исследована. Описаны лишь единичные методы количественного определения сукцината в биологическом материале. Также не изучена способность сукцината, входящего в состав Мексидола, стимулировать недавно открытый сукцинатный рецептор. На кафедре фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России длительное время успешно ведутся работы по оценке фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, в том числе и

этилметилгидроксипиридина, входящего в состав препарата Мексидол. Таким образом, исследование фармакокинетики и фармакодинамики сукцината, входящего в состав Мексидола, является логичным продолжением научного направления кафедры.

Цель исследования

Изучить фармакокинетику и фармакодинамику сукцината, входящего в состав Мексидола, в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Разработать и валидировать методику количественного определения сукцината в плазме крови, в гомогенатах тканей коры больших полушарий головного мозга, миокарда левого желудочка и печени крыс wistar, а также в лизатах клеток линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) и транспортной среде, с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).

2. *In vitro* изучить проницаемость сукцината через монослой клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека (Caco-2) и внутрь клеток линии HepG2 при добавлении Мексидола.

3. Изучить фармакокинетику сукцината после внутривенного введения Мексидола крысам-самцам wistar в дозе 100 мг/кг массы.

4. Исследовать фармакокинетику сукцината после внутрижелудочного введения Мексидола крысам-самцам wistar в дозе 100 мг/кг массы.

5. *In vitro* на клетках линии HepG2 оценить влияние Мексидола на активность сукцинатных рецепторов SUCNR1.

6. *In vivo* на крысах-самцах wistar изучить активность сукцинатных рецепторов SUCNR1 в сердце и почках после внутрижелудочного и внутривенного введения Мексидола.

Научная новизна

В ходе выполнения исследования:

1. Разработана оригинальная методика количественного анализа сукцината в плазме крови и гомогенатах органов крыс wistar, а также в транспортной среде и в лизате клеток HepG2 с помощью ВЭЖХ-МС/МС;
2. Впервые в опытах *in vitro* изучено проникновение сукцината через монослой клеток линии Сасо-2 и внутрь клеток линии HepG2 при добавлении Мексидола;
3. Впервые в опытах *in vivo* на крысах-самцах wistar изучена фармакокинетика сукцината после внутривенного и внутрижелудочного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг массы;
4. Впервые в опытах *in vitro* и *in vivo* доказана способность Мексидола активировать сукцинатные рецепторы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и валидирована методика ВЭЖХ-МС/МС анализа сукцината в плазме крови и гомогенатах органов крыс wistar, а также в транспортной среде и в лизате клеток HepG2. Она является чувствительной, селективной, точной, прецизионной и пригодна для количественного определения данного вещества в биологических образцах. Изучена фармакокинетика и фармакодинамика сукцината, входящего в состав Мексидола, в опытах *in vitro* и *in vivo*. В опытах *in vitro* было доказано, что при добавлении Мексидола сукцинат быстро проходит через монослой клеток линии Сасо-2, а при попадании внутрь клеток линии HepG2 быстро метаболизируется. Сукцинат, входящий в состав Мексидола, может активировать SUCNR1 в клетках линии HepG2. В ходе исследования *in vivo* было установлено, что после однократного внутривенного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг массы сукцинат кратковременно проникает в цитоплазматическую и митохондриальную фракцию миокарда, коры больших полушарий головного мозга и печени и вызывает активацию SUCNR1 в сердце и почках. В то же время после внутрижелудочного введения Мексидола в аналогичной дозе содержание сукцината увеличивается только в плазме крови, а в органах практически не изменяется, и не регистрируется активация SUCNR1.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено *in vitro* и *in vivo*. В опытах *in vitro* на клетках линии

Сасо-2 в специальных трансвелл системах изучалось проникновение сукцината через клеточный монослой после добавления Мексидола. На клетках линии HepG2 оценивалась способность сукцината, входящего в состав Мексидола, активировать специфические сукцинатные рецепторы SUCNR1, а также его проникновение внутрь клеток. В опытах *in vivo* на крысах-самцах wistar оценивалась фармакокинетика сукцината после однократного внутривенного и внутрижелудочного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг массы. Фармакокинетические параметры сукцината рассчитывались модельно-независимым методом. Помимо концентрации сукцината в плазме крови, анализировался его уровень в митохондриальной и цитоплазматической фракциях коры головного мозга, миокарда и печени крыс. Концентрация сукцината в плазме крови и гомогенатах органов крыс wistar, а также в транспортной среде и лизате клеток линии HepG2 анализировалась с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. Полученные результаты обрабатывались адекватными статистическими критериями.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработана, валидирована и апробирована методика количественного определения сукцината в плазме крови и гомогенатах органов крыс, а также в лизате клеток HepG2 и транспортной среде с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

2. Сукцинат, после применения Мексидола, хорошо проникает через билипидные мембраны. При однократном внутривенном введении Мексидола сукцинат достигает цитоплазматической и митохондриальной фракций миокарда, печени и коры больших полушарий головного мозга и быстро выводится из кровотока, а при однократном внутрижелудочном введении сукцинат быстро всасывается и элиминируется при минимальном изменении его уровня в исследованных клеточных фракциях.

3. Мексидол в опытах *in vitro* и *in vivo* активирует сукцинатные рецепторы SUCNR1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Исследование соответствует пунктам 5 и 6 паспорта научной специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: Пункт 5. Исследование

механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток. Пункт 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

Степень достоверности

Высокая степень доказательности результатов обусловлена достаточным объемом данных, полученных в экспериментах на клеточных линиях Caco-2 и HepG2, крысах wistar, с использованием адекватных и современных методов исследования (высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, иммуноцитохимия) с последующей систематизацией и статистической обработкой полученных результатов с помощью специализированного программного обеспечения – Statsoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и опубликованы в материалах: V Всероссийской научной конференции молодых ученых «Будущее Нейронаук» (Казань, 2022); VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2022); II Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященных 100-летию со дня рождения А.А. Никулина и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023); Ежегодной научной конференции, посвященной десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023); XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей (Санкт-Петербург, 2024); LXXXV научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 2024); I Пленуме

фармакологов России, посвященному 160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова «Традиции и перспективы развития российской фармакологии» (Рязань, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы используются при обучении студентов и клинических ординаторов на кафедре фармакологии, а также в научно-практической деятельности междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен обзор литературы, проведена большая часть экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo*, хроматографические исследования, обработка и интерпретация результатов, подготовка публикаций по диссертационной работе. Личный вклад автора в выполнение диссертационной работы – более 80%.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По результатам диссертационной работы опубликовано 9 работ, из которых 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 3 из них индексируются в цитатно-аналитической базе данных Scopus; 5 тезисов в материалах научных конференций; соавтор 1 научной монографии.

Структура и объём диссертации

Диссертация построена по классическому плану и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Диссертация изложена на 130 страницах, иллюстрирована 19 рисунками и 19 таблицами. Список литературы включает 165 источников, из них 62 отечественных и 103 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена *in vitro* и *in vivo*.

В экспериментах *in vitro* использовались клетки линии Сасо-2 (для изучения абсорбции сукцината при добавлении Мексидола) и клетки линии

НерG2 (для изучения влияния Мексидола на SUCNR1 и проникновения сукцината внутрь клеток). Клетки культивировали при 37°C и 5% содержании CO₂ в DMEM с высоким содержанием глюкозы (4500 мг/л) («Sigma-Aldrich», Германия), содержащей L-глутамин (4 мМ) («Sigma-Aldrich», Германия), 15% эмбриональной бычьей сыворотки («Sigma-Aldrich», Германия), 100 ЕД/мл и 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина («Sigma-Aldrich», Германия) соответственно. После достижения 70-90% конфлюентности клетки снимали с фласка добавлением раствора трипсин-ЭДТА (0,25% трипсина и 0,2% ЭДТА, «Sigma-Aldrich», Германия) (Фрешни Р.Я., 2018) и высевали клетки Сасо-2 в трансвеллы, а клетки НерG2 – в 6-луночный планшет. Клетки Сасо-2 культивировали в течение 21 сут, когда происходит их спонтанная дифференцировка в поляризованные энтероцитоподобные клетки (Фрешни Р.Я., 2018, Hilgers A.R. et al., 1990, Riede J., 2018). Клетки линии НерG2 использовали в экспериментах при достижении монослоя (Фрешни Р.Я., 2018). На каждый эксперимент было выполнено по 3 повторения (n=3).

Целостность клеточного монослоя Сасо-2 оценивали по величине трансэпителиального сопротивления, которое определяли с помощью вольтметра Millicell ERS-2 («Millipore», США). При его значении выше 500 мОм×см² выполняли транспортные эксперименты (Srinivasan B. et al., 2015). Для этого питательную среду заменяли на раствор Хэнкса («Sigma-Aldrich», Германия), забуференный 25 мМ Хепес при pH 7,4 («Sigma-Aldrich», Германия) с содержанием 1% диметилсульфоксида («ПанЭко», Россия) (транспортная среда) (Транова Ю., 2023). Затем добавляли Мексидол в апикальную камеру (a) в концентрации 250 мкМ и через 1, 2 и 3 часа забирали по 50 мкл образцов из базолатеральной камеры (b) для определения концентрации сукцината (a-b транспорт). Затем в других трансвеллах оценивали транспорт сукцината из базолатеральной камеры в апикальную (b-a транспорт) по аналогичной методике. Транспорт сукцината как из камеры a в камеру b, так и обратно оценивали по формуле (Elsby R. et al., 2008):

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \times \frac{1}{(A \times C_0)}, \quad (1)$$

где P_{app} – коэффициент кажущейся проницаемости (apparent permeability coefficient), dQ/dt – изменение концентрации субстрата в камере реципиенте за время инкубации, A – площадь полупроницаемой мембраны лунки в трансвелл-системе, на которой культивировали клетки, C_0 – начальная концентрация субстрата в камере-доноре. Затем рассчитывали отношение коэффициентов кажущейся проницаемости: b -а к a -b по формуле:

$$\text{Отношение коэффициентов} = \frac{P_{app} \, b-a}{P_{app} \, a-b}. \quad (2)$$

В качестве препаратов сравнения использовали фексофенадин 300 мкМ и метотрексат 50 мкМ. Концентрацию фексофенадина в транспортной среде определяли методом ВЭЖХ-УФ на хроматографе «Стайер» (Россия) при длине волны 220 нм с использованием хроматографической колонки Phenomenex Synergi 4u Polar-RP 80A (250 мм x 4,6 мм, 4 мкм). Определение концентрации метотрексата в транспортной среде выполняли на ВЭЖХ-МС/МС Ultimate 3000-TSQ Fortis («ThermoFisher», США) с использованием хроматографической колонки UCT Selectra C18 4,6 mm×100 mm 5 um, 100A, предколонки Selectra C18 Guard 47 Cartridges SLC-18GDC46-5UM при температуре 35°C.

Для оценки внутриклеточной локализации SUCNR1 в клетках линии HepG2 выполняли иммуноцитохимическое исследование. Визуализацию клеток выполняли с помощью инвертированного флуоресцентного микроскопа Olympus CKX-53 («Olympus», Япония) при увеличении в 400 раз.

Для оценки влияния сукцината, входящего в состав препарата Мексидол, на SUCNR1 клетки линии HepG2 инкубировали с Мексидолом в концентрации 100 мкМ, а для оценки его проникновения внутрь клеток – в концентрациях 100, 10 и 1 мкМ. Инкубацию проводили в течение 15, 30 и 60 минут. После завершения инкубации клетки снимали и в их лизате определяли концентрацию сукцината и инозитолмонофосфата методом ВЭЖХ-МС/МС.

Исследование *in vivo* было одобрено на заседании Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, выписка № 11 от 29.01.2018 г и выполнено на 95 половозрелых крысах-самцах wistar массой 280-320 г. 70 крыс использовались

для оценки фармакокинетики сукцината после его внутривенного (n=35) и внутрижелудочного введения (n=35). 5 животных служили контролем (им внутривенно вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме). 20 животных использовались для разработки и валидации методики определения сукцината.

Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл (АО «Армавирская биофабрика», Россия, серия 070520), вводился 35 животным внутривенно в хвостовую вену в дозе 100 мг/кг массы. Мексидол, таблетированная лекарственная форма, 125 мг (ЗАО «ЗиО Здоровье», Россия, серия 920320), вводился 35 животным внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг массы. Через 1 мин, 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 1,5 ч после введения препарата животные выводились из эксперимента передозировкой Золетила («Золетил 100», Vibrac SA, Франция). Из бифуркации аорты в гепаринизированные пробирки забиралась кровь, образцы коры больших полушарий головного мозга, миокарда левого желудочка сердца и печени. Для получения плазмы кровь центрифугировали при 800 g в течение 10 мин. Образцы органов промывались в физиологическом растворе при +4⁰C, затем их навеска помещалась в 0,25 М раствор сахарозы из расчета 1:10 по массе. Гомогенат готовился с помощью гомогенизатора POTTER-ELVENJEM (8-10 ударов). Полученные гомогенаты центрифугировались 10 минут при 800 g (центрифуга CM-6M ELMi, Латвия). Надосадочная жидкость повторно центрифугировалась 15 минут при 14000 g для осаждения митохондрий. Супернатант представлял собой цитоплазматическую фракцию. Митохондриальную фракцию ресуспендировали в среде выделения, с добавлением 0,1% тритона X-100 для разрушения мембран. Полученные образцы замораживались при -80⁰C и хранились до анализа.

Концентрацию сукцината в биологических образцах определяли методом ВЭЖХ-МС/МС на хроматографе Ultimate 3000 и МС/МС детекторе TSQ Fortis («Thermo Fisher Scientific», США). Условия хроматографического анализа были следующими: колонка UCT Selectra C18 4,6 mm *100 mm 3um, 100А,

предколонка Selectra C18 Guard Cartridges SLC-18GDC46-5UM, температура разделения 40⁰С. Скорость подвижной фазы составила 0,5 мл/мин при температуре 35⁰С, объём вводимой пробы – 5 мкл. Использовали градиентный режим элюирования, соотношения раствора А – 0,1% кислоты муравьиной и раствора Б – метанола было следующим: 0,0 мин – 90% / 10%, 0,01 мин – 70% / 30%, 3,5 мин – 50% / 50%, 3,5 мин – 10% / 90%, 5,0 мин – 10% / 90%, 5,0 мин – 90% / 10%, 7,5 мин – 90% / 10%. В данных условиях время удерживания сукцината составило 3,76-3,82 минут, хлорамфеникола – 7,12-7,18 минут. Ионизацию молекул сукцината проводили в режиме негативной (отрицательной) ионизации на электроспрее при атмосферном давлении и напряжении 2500 В. Режим детектирования: sheath gas (фокусирующий газ) 50 Arb (отн.ед.), aux gas (вспомогательный газ) 10 Arb (отн.ед.), sweep gas (экранирующий газ) 1 Arb (отн.ед.), температура трансферного капилляра 300⁰С, температура испарителя 350⁰С. Детектирование анализируемых веществ проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) при следующих условиях: 117 m/z → 98,7 m/z при энергии столкновения 10 эВ, 117 m/z → 73,1 m/z при энергии столкновения 10 эВ. Параметр напряжения фрагментации в источнике (Source CID) был установлен на уровне 5 В, давление аргона (диссоциирующий газ) – 1,5 мТорр. Переходы масс для внутреннего стандарта хлорамфеникола: 321,1 m/z → 152,1 m/z при энергии столкновения 17 эВ, 321,1 m/z → 176,1 m/z при энергии столкновения 21 эВ. Концентрация сукцината оценивалась методом внутреннего стандарта по площади пиков.

Валидация биоаналитической методики выполнялась по следующим параметрам: специфичность; линейность; правильность; прецизионность; нижний предел количественного определения; перенос пробы; стабильность сукцината; матричный эффект; эффект разбавления; извлечение.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Распределение данных

оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении данных ($M \pm SD$) и медианы, минимального и максимального значения ($Me (min; max)$) – при распределении отличном от нормального. Достоверность различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и критерия Фишера для парных сравнений при нормальном распределении и критерия Крускала-Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

При оценке фармакокинетики сукцината после внутривенного и внутрижелудочного введения Мексидола модельно-независимым методом рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: C_{max} – максимальная концентрация, T_{max} – время достижения максимальной концентрации, $T_{1/2}$ – период полувыведения, AUC_{0-t} – площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время от 0 до временной точки последнего забора крови, $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время от 0 до бесконечности, MRT – среднее время удерживания, Vd – кажущийся объем распределения, Cl – общий клиренс, Kel – константа элиминации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка и валидация методики количественного определения сукцината в плазме крови крыс

Матрица и пробоподготовка. На хроматограммах образцов холостой плазмы крови крыс наблюдался пик со временем удерживания, соответствующим времени удерживания сукцината (Рисунок 1). Были предприняты попытки устранения эндогенного сукцината (в ходе биохимической реакции превращения сукцината в сукцинил-СоА и твердофазной экстракцией), однако они не привели к полному удалению сукцината. Поэтому в дальнейшем для валидации методики использовалась

модельная матрица. Модельную матрицу готовили следующим образом. К 1,8 мл плазмы добавляли 8 мл этилацетата («Химмед», Россия), перемешивали на вортексе и инкубировали на шейкере 15 мин. Полученный экстракт центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Органическую фазу упаривали в токе азота при 40°C, осадок растворяли в 1,8 мл 10% бычьего альбумина («Sigma-Aldrich», Германия), разведённого на физрастворе.

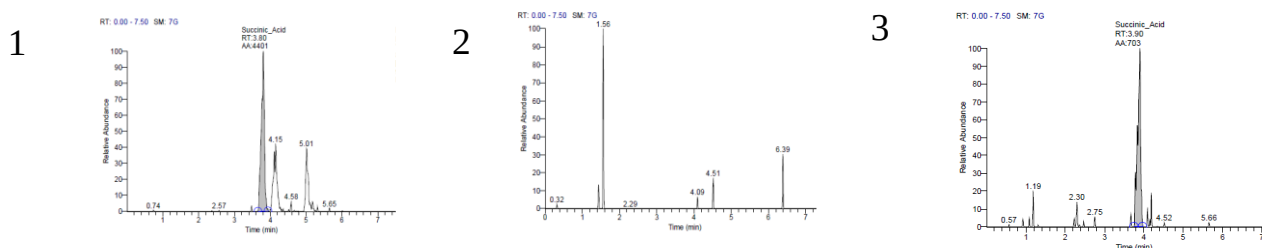


Рисунок 1 – Типовые хроматограммы матриц

Примечание – 1 – хроматограмма образца холостой плазмы крови, 2 – хроматограмма модельной матрицы, 3 – хроматограмма модельной матрицы с прибавлением сукцината до концентрации 200 нг/мл

Для пробоподготовки биообразцов или модельной матрицы использовали метанол с содержанием в качестве внутреннего стандарта хлорамфеникола («Dr Ehrenstorfer», Германия) в концентрации 10 нг/мл, добавляемый в количестве 600 мкл на 200 мкл образца. Полученную смесь встряхивали на шейкере в течение 1 минуты, затем центрифугировали при 13 000 g (Avanti JXN-3 «Beckman Coulter», США) в течение 10 минут при 4°C по Цельсию. 600 мкл надосадочной жидкости переливали в вials и помещали в автосемплер для последующего анализа.

Нижний предел количественного определения сукцината в исследуемой модельной среде составил 200 нг/мл, *линейность* была доказана в диапазоне 200 – 20000 нг/мл. Угол наклона калибровочных графиков на модельной матрице, соответствовал углу наклона калибровочных графиков на плазме ($0,1668 \pm 0,0144$ против $0,1536 \pm 0,0069$, $r=0,226$), то есть калибровочные кривые практически совпадали, что подтверждает возможность использовать модельную матрицу. Рассчитанные показатели RSD /CV (*прецизионность*) и относительной ошибки E (*правильность*) для контролей качества 200, 600,

10000 и 16000 нг/мл укладывались в допустимые пределы: не выше 20% для точки на уровне нижнего предела количественного определения и не более 15% для всех остальных концентраций.

Стабильность. В ходе исследования была доказана стабильность аналита и внутреннего стандарта в составе рабочих растворов, стабильность сукцината в биологической матрице при хранении, трехкратном цикле заморозки-разморозки, а также после пробоподготовки (изменение концентрации после хранения было не более чем на 15%). В ходе валидации было установлено отсутствие *переноса пробы*, приемлемый *матричный эффект* и *извлечение*, возможность *разбавления* биообразцов.

Частичная валидация методики количественного определения сукцината в гомогенате органов крыс, транспортной среде и лизате клеток НерG2

Учитывая наличие сукцината в цитоплазматической фракции гомогенатов органов крыс и лизате клеток НерG2 калибровочные образцы и образцы контролей качества разводили на изотоническом фосфатном буфере с pH 7,4 (бычий сывороточный альбумин в образцы не добавляли из-за низкого содержания белка в биологических образцах). Аналитический диапазон методики количественного определения сукцината во фракциях органов, в транспортной среде и лизате клеток составил 20,0-5000,0 нг/мл. В ходе частичной валидации была доказана *линейность*, *правильность*, *прецизионность* (использовались контроли качества 20, 60, 2000 и 4000 нг/мл), *стабильность* в матрице, приемлемый *матричный эффект* и *извлечение*.

Проникновение сукцината, входящего в состав Мексидола, через монослой клеток линии Сасо-2

Полученные результаты представлены в Таблице 1. Оба коэффициента кажущейся проницаемости Рарр *b-a* и Рарр *a-b* фексофенадина и метотрексата (препаратов сравнения) были статистически значимо ниже значений аналогичных показателей сукцината, после добавления Мексидола ($p < 0,01$), что свидетельствует о том, что скорость проникновения сукцината значительно выше, чем скорость проникновения фексофенадина и метотрексата через монослой клеток.

Таблица 1 – Транспорт сукцината, входящего в состав Мексидола, фексофенадина и метотрексата через монослой клеток линии Сасо-2 (M±SD)

Исследуемый показатель	Мексидол 250 мкМ	Фексофенадин 300 мкМ	Метотрексат 50 мкМ
Рарр <i>b-a</i> , $\times 10^{-6}$ см/с	13,4±1,9	2,91±3,79**	0,13±0,05**
Рарр <i>a-b</i> , $\times 10^{-6}$ см/с	10,5±0,9	0,68±0,19**	0,33±0,01**
Рарр <i>b-a</i> /Рарр <i>a-b</i>	1,28 ± 0,07	4,51±1,29*	0,42±0,14**
Примечание – * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия с показателями группы Мексидола			

Отношение Рарр *b-a*/Рарр *a-b* сукцината было около «1», что свидетельствует об отсутствии выраженной асимметрии транспорта сукцината через монослой клеток Сасо-2, то есть об отсутствии активного транспорта данного вещества, и дает возможность предположить, что основным механизмом транспорта сукцината, входящего в состав Мексидола, является пассивная диффузия.

Проникновение сукцината, входящего в состав Мексидола, внутрь клеток НерG2

Добавление Мексидола к монослою клеток НерG2 в концентрации 1 и 10 мкМ (Таблица 2) достоверно не влияло на концентрацию янтарной кислоты во все сроки инкубации (15, 30 и 60 минут). При использовании Мексидола в концентрации 100 мкМ отмечалось повышение уровня янтарной кислоты только через 30 минут после добавления тестируемого препарата.

Таблица 2 – Влияние Мексидола на концентрацию сукцината в лизате клеток НерG2 (нг/мл, M±SD)

Концентрация Мексидола	норма	5 мин	15 мин	30 мин	60 мин
1 мкМ	23,1± 2,66	23,14±2,20	29,00±6,82	34,98±8,96	23,76±4,74
10 мкМ		33,00±8,88	35,36±4,72	36,06±11,64	29,10±3,56
100 мкМ		37,02±22,28	42,68±11,90	72,72±38,72*	26,44±5,04
Примечание – * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия с показателями нормы					

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при добавлении Мексидола к клеткам линии НерG2 сукцинат проникает внутрь клеток и быстро в них метаболизируется.

Фармакокинетика сукцината после внутривенного введения Мексидола крысам wistar в дозе 100 мг/кг массы

Концентрация эндогенного сукцината в плазме крови intactных животных составила $259,20 \pm 117,17$ нг/мл. После внутривенного введения Мексидола плазменная концентрация сукцината достигала максимального значения через 1 минуту, превышая показатели нормы в 917,9 раза ($p < 0,001$), затем быстро снижалась и к 90-й минуте была выше показателей intactных крыс всего в 2,2 раза ($p = 0,104$) (Рисунок 2).

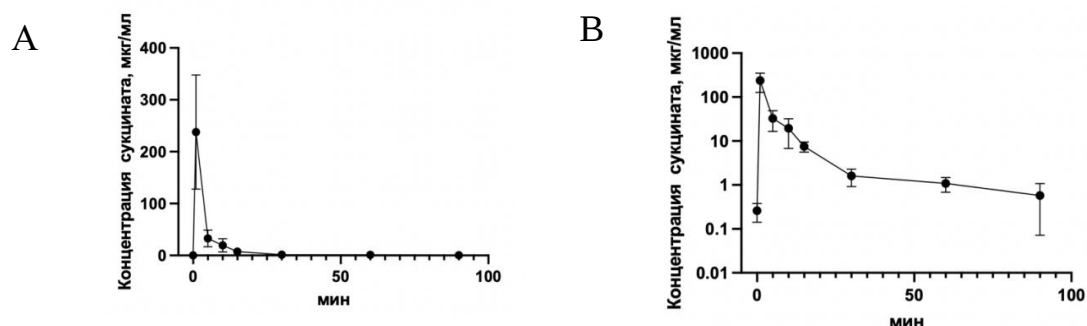


Рисунок 2 – Концентрация сукцината в плазме крови крыс после внутривенного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг (нг/мл)

Примечание – А – линейные координаты, В – полулогарифмические координаты

Для расчёта фармакокинетических параметров из концентрации сукцината после введения Мексидола вычитали уровень эндогенного сукцината. Были получены следующие фармакокинетические параметры сукцината: $C_{\max} - 237,68 \pm 110,21$ мкг/мл, $AUC_{0-t} - 845,06 \pm 342,27$ мкг/мл $\times$ мин, $AUC_{0-\infty} - 858,17 \pm 346,86$ мкг/мл $\times$ мин, $K_{el} - 0,05 \pm 0,01$ мин $^{-1}$, $T_{1/2} - 13,19 \pm 2,07$ мин, $Cl - 60,73 \pm 24,06$ мл/мин, $MRT - 8,36 \pm 1,32$ мин. Эти данные свидетельствуют о том, что сукцинат после внутривенного введения Мексидола быстро выводился из организма крыс, при этом равномерно распределялся по организму, проникая в органы и ткани: объём распределения составил $1188,92 \pm 620,44$ мл/кг, если принять за среднюю массу крысы 200 г, он равнялся 237,784 мл (т.е. примерно равен объёму животного).

В коре больших полушарий уровень сукцината увеличился в цитоплазматической фракции через 1 минуту и через 10 минут, в митохондриальной – начинал детектироваться через 10 минут (Таблица 3). В миокарде концентрации сукцината в цитоплазматической и митохондриальной фракциях повышались через 10 минут. В печени через 10 минут концентрация сукцината находилась на

границы достоверного повышения в цитоплазматической фракции и детектировалась в митохондриальной фракции. При этом обращает на себя внимание разный уровень сукцината в разных органах. Минимальная концентрация сукцината отмечалась в миокарде, средняя – в мозге, а максимальная отмечалась в печени.

Таблица 3 – Концентрация сукцината в цитоплазматической и митохондриальной фракциях исследуемых органов крыс после внутривенного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг (нг/мл; $M \pm SD$, Me (min; max))

Введение Мексидола в дозе 100 мг/кг (M100, M200, M300 (мин, макс))							
Орган	Норма	Время после введения Мексидола					
		1 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	60 мин
Миокард							
Цитоплазма	85,24±23,97	123,70±26,54	95,40±47,43	150,15±93,37*	85,58±35,33	73,66±29,07	84,37±33,18
Митохондрии	0,00 (0,00; 25,55)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 22,41)	142,84 (0,00; 254,19) *	25,95 (0,00; 73,29)	0,00 (0,00; 65,87)	0,00 (0,00; 42,48)
Мозг							
Цитоплазма	278,32±254,85	940,15±813,42*	522,62±156,44	921,51±768,34*	483,08±172,04	556,77±245,40	641,16±239,54
Митохондрии	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 21,78)	0,00 (0,00; 31,56)	23,76 (0,00; 38,12) p=0,05	0,00 (0,00; 45,88)	0,00 (0,00; 0,00)	22,48 (0,00; 30,43)
Печень							
Цитоплазма	996,09±515,10	1831,76±668,28	1326,04±571,03	2306,70±1030,26	1115,31±940,63	1932,16±1161,43	1891,12±1123,85
Митохондрии	0,00 (0,00; 32,09)	0,00 (0,00; 25,22)	32,54 (23,35; 70,67)	60,9 (0,00; 88,51) p=0,05	23,84 (0,00; 55,00)	33,52 (0,00; 58,70)	51,32 (00,00; 100,31)
Примечание – * – p <0.05 по сравнению с нормой							

Фармакокинетика сукцината после внутрижелудочного введения Мексидола крысам wistar в дозе 100 мг/кг массы

Внутрижелудочное введение Мексидола в дозе 100 мг/кг приводило к повышению содержания сукцината в плазме крови крыс уже через 5 минут после введения, которое достигало максимального значения к 10 минуте, превосходя значения нормы в 5,14 раза ($p=0,018$) и снижалось к 30 минуте, достоверно не отличаясь от значений нормы ($p=0,34$) (Рисунок 3). Были получены следующие фармакокинетические параметры сукцината: $C_{\max}$ – $1,13 \pm 1,09$ мкг/мл, $T_{\max}$ – 10,00 (5,00; 10,00) мин, AUC_{0-t} – $12,09 \pm 6,89$ мкг/мл×мин, $AUC_{0-\infty}$ – $15,68 \pm 9,71$ мкг/мл×мин, K_{el} – $0,09 \pm 0,11$ мин⁻¹, $T_{1/2}$ –

17,10±11,82 мин, Cl/F – 100,48±64,42 л/мин, MRT – 30,98±30,21 мин.

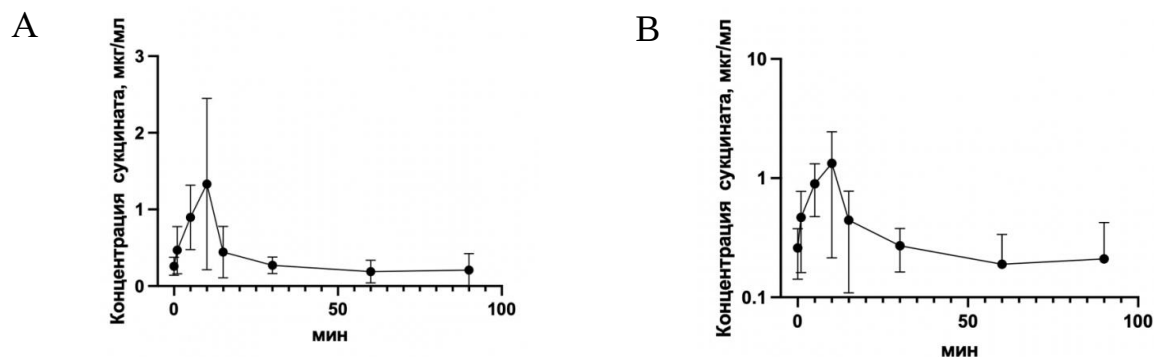


Рисунок 3 – Концентрация сукцината в плазме крови крыс после внутрижелудочного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг (нг/мл)

Примечание – А – линейные координаты, В – полулогарифмические координаты

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сукцинат после внутрижелудочного введения Мексидола быстро всасывается, попадает в системный кровоток и также быстро элиминирует. Абсолютная биодоступность сукцината после внутрижелудочного введения Мексидола составила 1,43%. Внутрижелудочное введение Мексидола достоверно не влияло на уровень сукцината в цитоплазматической и митохондриальной фракциях миокарда, коры больших полушарий головного мозга и печени крыс. Отмечалась лишь тенденция к его повышению в митохондриальной фракции коры больших полушарий через 15 минут после введения и в митохондриальной фракции печени через 10 минут.

Влияние сукцината, входящего в состав Мексидола, на активность сукцинатных рецепторов SUCNR1 в клетках линии HepG2

Первоначально методом иммуноцитохимии было проанализировано наличие SUCNR1 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы HepG2. В ходе анализа выявлена иммунопозитивная реакция с мембранами клеток, что свидетельствует о наличии данных рецепторов в клеточной линии и их мембранной локализации (Рисунок 4). Способность сукцината, входящего в состав Мексидола, влиять на активность сукцинатных рецепторов SUCNR1 оценивалась по уровню инозитолмонофосфата в лизате клеток. В ходе настоящего исследования было установлено, что при добавлении Мексидола в концентрации 100 мкМ к клеткам HepG2 в лизате клеток отмечалось

повышение содержания инозитолмонофосфата через 15 и 30 минут инкубации, что свидетельствует об активации SUCNR1, а через 60 минут уровень мессенджера статистически значимо не отличался от показателя интактных клеток (Рисунок 5).

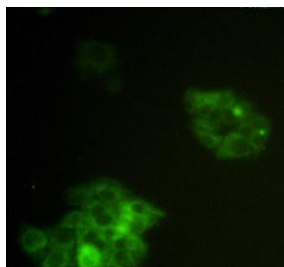


Рисунок 4 – Иммуноцитохимическая реакция клеток линии HepG2, увеличение $\times 400$ раз

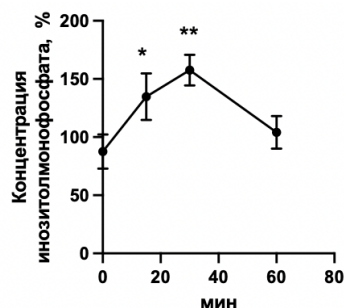


Рисунок 5 – Концентрация инозитолмонофосфата в клетках HepG2 при воздействии Мексидола
Примечание – * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ – различия с показателями интактных клеток

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что сукцинат, входящий в состав Мексидола, активирует сукцинатные рецепторы SUCNR1 в клетках линии HepG2.

Влияние сукцината, входящего в состав Мексидола, на активность сукцинатных рецепторов SUCNR1 в сердце и почках крыс wistar

Внутривенное однократное введение Мексидола в дозе 100 мг/кг массы вызывало повышение уровня инозитолмонофосфата только через 30 минут после введения в гомогенате сердца и почки по сравнению с показателями животных без введения препарата (Рисунок 6).

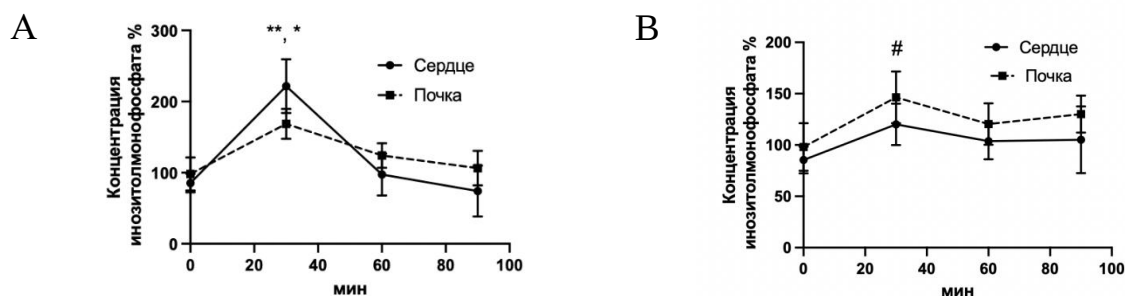


Рисунок 6 – Концентрация инозитолмонофосфата в гомогенатах сердца и почек крыс wistar после однократного внутривенного (А) и внутрижелудочного (В) введения Мексидола в дозе 100 мг/кг

Примечание – # - $p = 0,06$, * - $p < 0,01$ – различия с показателями интактных животных в почке, ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия с показателями интактных животных в сердце

При внутрижелудочном введении Мексидола в дозе 100 мг/кг наблюдалась только тенденция к повышению уровня инозитолмонофосфата через 30 минут после введения в гомогенате почки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что однократное внутривенное введение Мексидола крысам wistar в дозе 100 мг/кг массы вызывает активацию SUCNR1 в сердце и почках, а внутрижелудочное – только тенденцию к активации в почках.

Таким образом, в исследовании *in vitro* на клеточных линиях Caco-2 и HepG2 и *in vivo* на крысах-самцах wistar изучена фармакокинетика и фармакодинамика сукцината при применении Мексидола. В ходе работы было установлено, что при добавлении Мексидола к культурам клеток сукцинат быстро проникает через монослой клеток Caco-2 и внутрь клеток HepG2. При однократном внутривенном введении Мексидола сукцинат быстро выводится из кровотока и достигает цитоплазматической и митохондриальной фракций миокарда, печени и коры больших полушарий головного мозга, а при однократном внутрижелудочном введении сукцинат быстро всасывается и элиминируется при минимальном изменении его уровня в исследованных фракциях. Мексидол при длительности экспозиции 15 и 30 минут в клетках линии HepG2 и при однократном внутривенном введении крысам-самцам wistar в дозе 100 мг/кг массы в сердце и почках вызывает активацию SUCNR1.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и валидирована методика количественного определения сукцината в плазме крови (200-20 000 нг/мл) и гомогенатах органов крыс (20-5000 нг/мл), а также в транспортной среде и лизате клеток HepG2 (20-5000 нг/мл) с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

2. Сукцинат быстро проникает через монослой клеток линии Caco-2 после добавления Мексидола. Он также проникает внутрь клеток HepG2, но быстро (к 60 мин) подвергается в них метаболизму.

3. После однократного внутривенного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг крысам-самцам wistar были получены следующие фармакокинетические параметры сукцината: $C_{\max}$ – $237,68 \pm 110,21$ мкг/мл, AUC_{0-t} – $845,06 \pm 342,27$ мкг/мл×мин, $AUC_{0-\infty}$

– $858,17 \pm 346,86$ мкг/мл×мин, K_{el} – $0,05 \pm 0,01$ мин⁻¹, $T_{1/2}$ – $13,19 \pm 2,07$ мин, Cl – $60,73 \pm 24,06$ мл/мин, MRT – $8,36 \pm 1,32$ мин. Сукцинат проникает в цитоплазматическую и митохондриальную фракцию миокарда, коры больших полушарий головного мозга и печени, однако повышение уровня сукцината носит кратковременный характер.

4. После однократного внутривенного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг крысам-самцам wistar были получены следующие фармакокинетические параметры сукцината: C_{max} – $1,13 \pm 1,09$ мкг/мл, T_{max} – 10,00 (5,00; 10,00) мин, AUC_{0-t} – $12,09 \pm 6,89$ мкг/мл×мин, $AUC_{0-\infty}$ – $15,68 \pm 9,71$ мкг/мл×мин, K_{el} – $0,09 \pm 0,11$ мин⁻¹, $T_{1/2}$ – $17,10 \pm 11,82$ мин, Cl/F – $100,48 \pm 64,42$ л/мин, MRT – $30,98 \pm 30,21$ мин. При этом уровень сукцината в цитоплазматической и митохондриальной фракциях миокарда, коры больших полушарий головного мозга и печени крыс существенно не повышается.

5. Мексидол в концентрации 100 мкМ и при длительности экспозиции 15 и 30 минут активирует SUCNR1 в клетках линии HepG2.

6. Однократное внутривенное введение Мексидола крысам-самцам wistar в дозе 100 мг/кг массы вызывает активацию SUCNR1 в сердце и почках. Внутривенное введение Мексидола в аналогичной дозе не оказывает достоверного влияния на активность SUCNR1 в данных органах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанную и валидированную методику анализа концентрации сукцината в плазме крови и в гомогенате органов можно использовать в исследованиях для оценки уровня данного эндогенного метаболита.

2. Учитывая быструю элиминацию сукцината после внутривенного введения Мексидола, можно рекомендовать внутривенно-капельное введение данного препарата для длительного поддержания эффективной концентрации янтарной кислоты.

3. Внутривенное введение Мексидола в дозе 100 мг/кг крысам wistar и добавление его к клеткам линии HepG2 в концентрации 100 мкМ можно использовать для индукции SUCNR1.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исследование проникновения сукцината, входящего в состав лекарственного препарата «Мексидол», в органы и клетки крыс после внутрижелудочного введения / А. С. Есенина [и др.] – Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022 – Т. 85, № 10 – С. 26-30. – (Соавт.: Ю. Транова, А.В. Щулькин, И.В. Черных, П. Ю. Мыльников, Е.Н. Якушева).
2. Клетки линии Сасо-2 как модель для изучения абсорбции лекарственных веществ / А.С. Есенина [и др.] – Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022 – № 10(206). – С. 63-69. – (Соавт.: А. В. Щулькин, Ю. С. Транова, Ю. В. Абаленихина, А. А. Слепнев, Е. Н. Якушева).
3. Фармакокинетика сукцината у крыс после внутривенного введения препарата «Мексидол» / А.С. Есенина [и др.] – Текст: непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023 – Т. 175, № 1 – С. 65-69. – (Соавт.: А. В. Щулькин, П. Ю. Мыльников, И. В. Черных, Е.Н. Якушева).
4. Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики / А. С. Есенина К. В. Антонова, Т. А. Воронина [и др.] ; под ред. Т. А. Ворониной, М. М. Танащян, А. И. Федина, Э. Ю. Соловьёвой. – М. : Медиа Сфера. - 2024. – 628 с.
5. Разработка и валидация методики количественного определения сукцината в плазме крови крыс методом ВЭЖХ-МС/МС / А.С. Есенина [и др.] – Текст: непосредственный // Фармакокинетика и Фармакодинамика. - 2026 - №3 - С. 95-105. – (Соавт.: П. Ю. Мыльников, И. В. Черных, А. С. Полупанов, А. В. Щулькин, Е. Н. Якушева).
6. Есенина, А.С. Фармакокинетика сукцината после введения мексидола крысам вистар / А.С. Есенина – Текст: непосредственный // Достижения современной фармакологической науки : сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Рязань. – Рязань, 2023. – С. 19-21.
7. Есенина, А.С. Фармакокинетика сукцината после внутривенного введения мексидола крысам вистар / А.С. Есенина, А.В. Щулькин – Текст: непосредственный // Материалы Ежегодной научной конференции, посвященной Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова : сборник статей по материалам докладов ежегодной научной конференции. – Рязань, 2023. – С. 130-131.
8. Есенина, А.С. Изучение фармакокинетики сукцината после внутривенного введения препарата «мексидол» крысам / А.С. Есенина – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины–2024: сборник тезисов LXXXV научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 401.
9. Есенина, А.С. Фармакокинетика сукцината после внутривенного введения препарата «мексидол» крысам / А.С. Есенина – Текст: непосредственный // Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье: материалы XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 708-709.
10. Сукцинатные рецепторы как новая фармакологическая мишень / Ю.В. Абаленихина [и др.] – Текст: непосредственный // Биохимия человека: материалы всероссийской конференция с международным участием. – Москва, 2024. – С. 269. – (Соавт.: Есенина А.С., Исаева М.О., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GPR91, SUCNR1 – сукцинатный рецептор (англ.: G protein-coupled receptor 91, succinate receptor 1); ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией.