

На правах рукописи

Поветко Мария Ивановна

**Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональную
активность транспортера BCRP в экспериментах *in vitro* и *in vivo***

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических 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, профессор **Якушева Елена Николаевна**

Официальные оппоненты:

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

Яснецов Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместитель заведующего отделом космической радиобиологии и фармакологии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

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

Молекулы различных соединений, в том числе лекарственных веществ, проникают в организм человека и животных при помощи нескольких видов транспорта. Одним из способов их переноса является активный транспорт, проходящий против градиента концентрации за счет гидролиза молекул АТФ при помощи различных транспортных систем, связанных с белками-переносчиками. Исследователи выделяют несколько групп таких белков, самой обширной из которых является суперсемейство АТФ-связывающих кассетных (ATP-binding cassette) транспортеров (ABC-транспортеров) (Sun D. et al., 2025; Dean M. et al., 2001). Одним из представителей данного суперсемейства является белок-переносчик BCRP.

BCRP (human breast cancer resistance protein – белок резистентности рака молочной железы человека) (ABCG2, MXR; ABCP) – эффлюксный белок-транспортёр, участвующий в различных физиологических и фармакологических процессах. Подобно другим белкам ABC-семейства он имеет четкую структуру, является гомодимером, содержит в составе 655 аминокислот, фосфорилирован, гликозилирован, имеет две дисульфидные связи (Xu J. et al., 2004; Mandal P. et al., 2026; Wakabayashi K. et al., 2007; Taylor N.M.I. et al., 2017; Xie Y. et al., 2008). В настоящее время BCRP признан транспортером ксенобиотиков, который играет важную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости злокачественных клеток (Zhang Y. et al., 2005; Siridó A.B.F. et al., 2026; Ross D.D. et al., 2003; Jonker J.W. et al., 2005).

BCRP экспрессируется во множестве тканей организма. В нормальных тканях транспортер функционирует как защитный механизм, удаляющий токсины и ксенобиотики, с локализацией в тонком и толстом кишечнике, молочных железах, почках, желчных канальцах, плацентарном и гематоэнцефалическом барьерах, облегчая выведение и ограничивая поглощение потенциально токсичных субстратных молекул. Исходя из данных

о локализации белка, можно заключить, что он играет важную роль в абсорбции, распределении и выведении лекарственных веществ (Natarajan K. et al., 2012).

Известно, что BCRP транспортирует цитостатики (митоксантрон, метотрексат, топотекан, иматиниб) (Guo T. et al., 2026; Nigam S.K., 2015; Özvegy-Laczka C. et al., 2005), фолат и стероиды: эстрадиол, холестерин, прогестерон, тестостерон, тамоксифен (Janvilisri T. et al., 2003; Breedveld P. et al., 2005), ривароксабан, долутегравир, розувастатин (Tsuchiya K. et al., 2017; Ueshima S. et al., 2017; Zhang W. et al., 2006), сульфасалазин (Dahan A. et al., 2009; M. van der Plas et al., 2025) и другие препараты из разных фармакологических групп.

Вещества, обладающие ингибирующей или индуцирующей активностью в отношении белков-транспортеров, могут опосредованно влиять на концентрацию и биодоступность лекарственных веществ. К ингибиторам BCRP относят блокаторы кальциевых каналов (никардипин, нифедипин, нимодипин) (Zhang Y. et al., 2005), противогрибковые средства (кеτοконазол, микафунгин), иммунодепрессанты (циклоспорин А) (Zattoni I.F. et al., 2022), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, саквинавир) (Gupta A. et al., 2004), ряд флавоноидов (X. Fan et al., 2019; Lee K.R. et al., 2025; Ruban A. et al., 2026) и многие другие.

Показано, что к индукторам транспортера относятся холестерин, прогестерон (Janvilisri T. et al., 2003), венлафаксин (Bachmeier C.J. et al., 2011), рифамицин (Rodríguez A. T. et al., 2024) и ряд других препаратов.

Актуальной проблемой современной фармакологии является изучение межлекарственных взаимодействий на уровне белков-транспортеров, в том числе BCRP как *in vitro*, так и *in vivo*. Анализ функциональной активности BCRP выполняется по оценке концентрации его субстрата в транспортной среде или крови на фоне тестируемого препарата. Выбор субстрата особенно важен в экспериментах *in vivo*. Одним из наиболее подходящих соединений для оценки ингибирующей активности веществ *in vivo*, является сульфасалазин, так как он менее токсичен для животных и не имеет выраженных системных эффектов, способных повлиять на результаты исследования в сравнении с цитостатиками – широко применяющимися *in vitro* субстратами BCRP.

Изучение субстратной специфичности, ингибирующей или индуцирующей активности лекарственных препаратов по отношению к белку-транспортеру BCRP поможет прогнозировать и предотвращать нежелательные межлекарственные взаимодействия, а также найти способы повышения терапевтической эффективности лекарственных препаратов. Следовательно, данное направление исследований является актуальным для фармакологии, клинической фармакологии и имеет как теоретическую, так и клиническую направленность.

Этилметилгидроксипридина сукцинат (ЭМГПС) – отечественный антигипоксанта и антиоксиданта, который широко используется в клинической практике для лечения неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся гипоксическим синдромом и активацией перекисного окисления липидов. Эффективность препарата повышается при совместном использовании со средствами патогенетической терапии заболеваний, что расширило возможности его комбинированного применения. Однако, все отечественные лекарственные препараты не изучены с точки зрения потенциальных фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на уровне белков-транспортеров. Поэтому актуальной задачей является исследование влияния ЭМГПС на активность BCRP в экспериментах *in vitro* и *in vivo* для детализации свойств препарата и прогнозирования нежелательных межлекарственных взаимодействий.

Степень разработанности проблемы

Исследования по оценке влияния лекарственных веществ на функционирование белка-транспортера BCRP проводятся на разных линиях клеток *in vitro*, а также в экспериментах *in vivo* (Perera L.M.B. et al., 2024; Oh J.H. et al., 2021; Song Y.K. et al., 2021; Natarajan K. et al., 2012; Zhao S. et al., 2026).

С 2020 года на кафедре фармакологии Рязанского государственного медицинского университета начали выполняться исследования по разработке методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и ингибиторам BCRP на линии клеток Caco-2 с использованием в качестве

субстратов цитостатиков – митоксантрона и метотрексата. Были получены предварительные данные об ингибирующей активности ЭМГПС *in vitro* в концентрации 100 мкМ без ее количественной, сравнительной и клинической оценки (Мыльников П.Ю. и др. 2021; Транова Ю., 2023).

Целесообразно продолжить изучение влияния ЭМГПС на активность белка-транспортера BCRP не только *in vitro*, но и *in vivo* с использованием в качестве субстрата сульфасалазина – специфического для данного транспортера и более безопасного вещества по сравнению с цитостатиками и оценить клиническую значимость полученных результатов.

Цель исследования

Изучить влияние ЭМГПС на активность белка-транспортера BCRP в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с целью прогнозирования фармакокинетических межлекарственных взаимодействий.

Задачи исследования

1. Разработать и валидировать методику количественного определения сульфасалазина в транспортной среде и плазме крови кроликов методом ВЭЖХ-МС/МС.
2. Изучить влияние ЭМГПС на активность BCRP *in vitro* в сравнительном аспекте.
3. Разработать *in vivo* методику анализа ингибирующей активности лекарственных веществ в отношении белка-транспортера BCRP.
4. Изучить влияние ЭМГПС на активность BCRP *in vivo*.
5. Проанализировать влияние ЭМГПС на фармакокинетику и фармакодинамику ривароксабана в эксперименте *in vivo*.

Научная новизна

1. Разработана и валидирована методика количественного определения сульфасалазина методом ВЭЖХ-МС/МС в транспортной среде и плазме крови кроликов, отличающаяся высокой чувствительностью, селективностью и специфичностью.

2. В экспериментах *in vitro* на клетках линии Caco-2 установлена ингибирующая активность ЭМГПС в отношении BCRP с IC_{50} 37,5 мкМ, которая характеризует слабый эффект в сравнении с классическим ингибитором BCRP кверцетином (IC_{50} – 0,2 мкМ); установлено, что системное ингибирование BCRP ЭМГПС не имеет клинической значимости, однако ингибирование транспортера в желудочно-кишечном тракте может приводить к фармакокинетическим межлекарственным взаимодействиям на этапе всасывания.

3. Разработана *in vivo* методика анализа ингибирующей активности тестируемых веществ в отношении BCRP с использованием в качестве тест-системы кроликов самцов породы Советская Шиншилла, а в качестве субстрата – сульфасалазина в дозе 125 мг/кг массы. Показано, что предпочтительно курсовое в течение 7 дней, а не однократное внутрижелудочное введение тест-вещества для более существенной динамики активности белка-транспортера.

4. С помощью разработанной методики в экспериментах *in vivo* не выявлено достоверного изменения фармакокинетических параметров сульфасалазина, определяющих его концентрацию в крови на фоне однократного введения ЭМГПС и выраженную тенденцию к увеличению C_{max} при его курсовом применении, что свидетельствует о возможном ингибировании BCRP в желудочно-кишечном тракте.

5. В эксперименте *in vivo* установлено, что ЭМГПС при курсовом введении не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику ривароксабана, что подтверждает их безопасное совместное применение.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования были получены дополнительные сведения, позволяющие прогнозировать фармакокинетические межлекарственные взаимодействия ЭМГПС на уровне белка-транспортера BCRP. Изучено влияние ЭМГПС на активность BCRP *in vitro* в широком диапазоне концентраций (0,1 мкМ – 500 мкМ), установлено его ингибирующее действие на BCRP, выполнена количественная оценка ингибирующей активности препарата с расчетом полуингибирующей концентрации в сравнении с классическим препаратом –

кверцетином и установлена клиническая значимость данного факта. Для ЭМГПС показана клиническая значимость ингибирования BCRP на уровне желудочно-кишечного тракта, что может оказывать влияние на всасывание субстратов белка-транспортера, способствуя его увеличению. Это предположение было проверено в экспериментах *in vivo* с помощью разработанной методики анализа ингибирующей активности лекарственных веществ в отношении изучаемого белка-транспортера на кроликах самцах породы Советская Шиншилла. Показано, что фармакокинетика субстрата BCRP сульфасалазина не меняется при однократном введении ЭМГПС, при его курсовом применении в течении 7 дней определяется выраженная тенденция к увеличению C_{max} , что характеризует возможность ингибирования BCRP в желудочно-кишечном тракте и увеличение всасывания сульфасалазина. Фармакокинетика и фармакодинамика субстрата BCRP ривароксабана значимо не меняется на фоне ЭМГПС, что демонстрирует безопасное совместное использование препаратов. Представленную методику и дизайн эксперимента можно использовать в дальнейших доклинических и клинических исследованиях по изучению фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на уровне BCRP.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработана и валидирована методика количественного анализа сульфасалазина методом ВЭЖХ-МС/МС в транспортной среде (аналитический диапазон 5 – 5000 нг/мл целевого вещества) и в плазме крови кроликов (аналитический диапазон 50 – 20000 нг/мл целевого вещества).

2. В эксперименте *in vitro* на клетках линии Сасо-2 доказана невысокая ингибирующая активность ЭМГПС в отношении BCRP в диапазоне концентраций 50 мкМ – 500 мкМ с IC_{50} – 37,5 мкМ в сравнении с классическим ингибитором транспортера кверцетином (IC_{50} – 0,2 мкМ). Расчет клинической значимости данного факта продемонстрировал отсутствие системного ингибирования BCRP и возможное подавление активности белка-транспортера в желудочно-кишечном тракте.

3. Разработана *in vivo* методика анализа ингибирующей активности лекарственных веществ в отношении белка-транспортера BCRP. С ее помощью показана возможность ингибирующего влияния курсового 7-дневного внутрижелудочного введения ЭМГПС на активность BCRP на уровне желудочно-кишечного тракта. Установлено, что фармакокинетика и фармакодинамика субстрата BCRP ривароксабана существенно не меняется на фоне курсового применения ЭМГПС, что подтверждает безопасность совместного использования препаратов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует пунктам 6, 7, 9 паспорта научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных данных, полученных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, использованием современных, валидных методов. Исследование выполнено на сертифицированном и поверенном оборудовании с последующей адекватной статистической обработкой данных, их систематизацией и анализом в соответствии с актуальными международными и отечественными рекомендациями по изучению фармакокинетики и межлекарственных взаимодействий.

Основные положения диссертации представлены, доложены, обсуждены и опубликованы в материалах конференций: Всероссийской школы-конференции «Коллекции культур клеток человека и животных: современные вызовы и сетевые решения» (Санкт-Петербург, 2022); XVIII Международной / XXVII Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023); XIX Международной Бурденковской научной конференции, посвященной десятилетию науки и технологий (Воронеж, 2023), X Всероссийской научной конференции «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», посвященной 175-летию со дня

рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2025), I Пленума фармакологов России, посвященного 160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова «Традиции и перспективы развития российской фармакологии» (Рязань, 2025), IV конференции Московского общества медицинских генетиков «Преемственность в онкологии: от диагностики к лечению» (Рязань, 2025), XI Всероссийской с международным участием научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», посвященной 75-летию университета на Рязанской земле (Рязань, 2025), IV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные достижения фармацевтических наук», посвященной 60-летию фармацевтического факультета Рязанского государственного медицинского университета (Рязань, 2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии при обучении студентов и аспирантов, а также внедрены в деятельность междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно подготовил обзор литературы по теме диссертационной работы; выполнил транспортные эксперименты *in vitro*, эксперименты на животных *in vivo*; участвовал в разработке и валидации методик количественного анализа и выполнении ВЭЖХ-МС/МС анализа, статистической обработке и трактовке результатов; подготовил публикации по материалам исследования. В целом личный вклад автора в исследование превышает 80%.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при

Минобрнауки России, из которых 3 статьи в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science; 2 статьи в иных изданиях и 6 тезисов докладов в материалах всероссийских и международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 170 страницах и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками и 23 таблицами. Список литературы представлен 299 источниками, из них 44 отечественных и 255 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование *in vitro* осуществляли на клеточной линии Сасо-2. Клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в Дульбекко модифицированной среде Игла (DMEM), с содержанием глюкозы (4500 мг/л), L-глутамина (4 мМ) (ООО «ПанЭко», Россия), 15% эмбриональной бычьей сыворотки («Sigma-Aldrich», Германия), 100 ЕД/мл и 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина (ООО «ПанЭко», Россия) соответственно. Для проведения транспортных экспериментов питательную среду в камерах заменяли на транспортную среду: раствор Хэнкса (ООО «ПанЭко», Россия) с добавлением 25% раствора HEPES (Gipco, Англия) и 1% раствора ДМСО (ООО «ПанЭко», Россия). Активность BCRP оценивали по проникновению его субстрата сульфасалазина («Sigma-Aldrich», США) в концентрации 10 мкМ из апикальной камеры в базальную и в обратном направлении.

Влияние ЭМГПС на активность BCRP изучали в сравнении с кверцетином – классическим ингибитором транспортера.

Транспортные эксперименты выполняли в два этапа по три повтора, схема эксперимента представлена ниже (Рисунок 1).

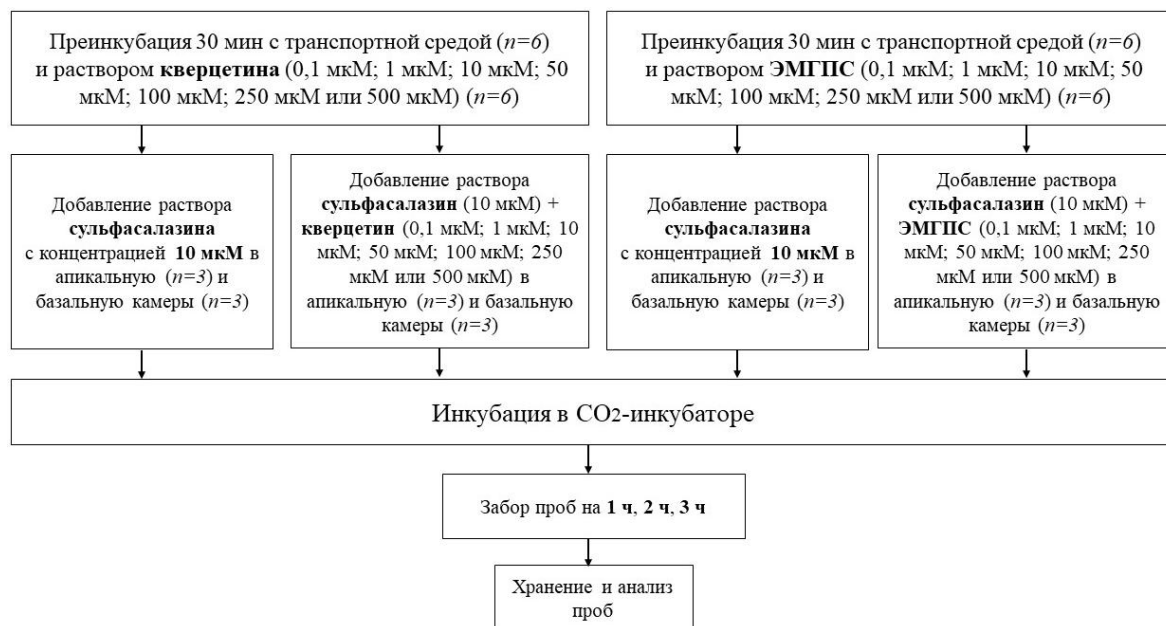


Рисунок 1 – Общая схема проведения транспортных экспериментов *in vitro*

Эксперименты *in vivo* проводили по оригинальной разработанной методике, заключающейся в оценке ингибирующей активности тестируемых веществ по изменению фармакокинетических параметров сульфасалазина. Дополнительно в эксперименте *in vivo* анализировали влияние ЭМГПС на фармакокинетику субстрата BCRP – ривароксабана. Исследование выполняли на 20 половозрелых самцах кроликов породы Советская Шиншилла, рандомизированных на 3 группы по 6-7 особей. Выбор объекта исследования был сделан по оценке уровня белка-транспортера BCRP, который определяли в предварительном исследовании методом вестерн-блот у 3-х видов лабораторных животных (самцов) - кроликов породы Советская Шиншилла, крыс Wistar и мышей линии ICR. Общая схема дизайна эксперимента представлена ниже (Рисунок 2).

Для оценки влияния ЭМГПС на фармакодинамику ривароксабана определяли протромбиновое время (ПТВ) с использованием автоматического коагулометра Sysmex CA 660 (Sysmex Corporation, Япония).

Количественный анализ сульфасалазина и ривароксабана (Povetko M.I. et al., 2026) в полученных образцах выполняли методом высокоэффективной

жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

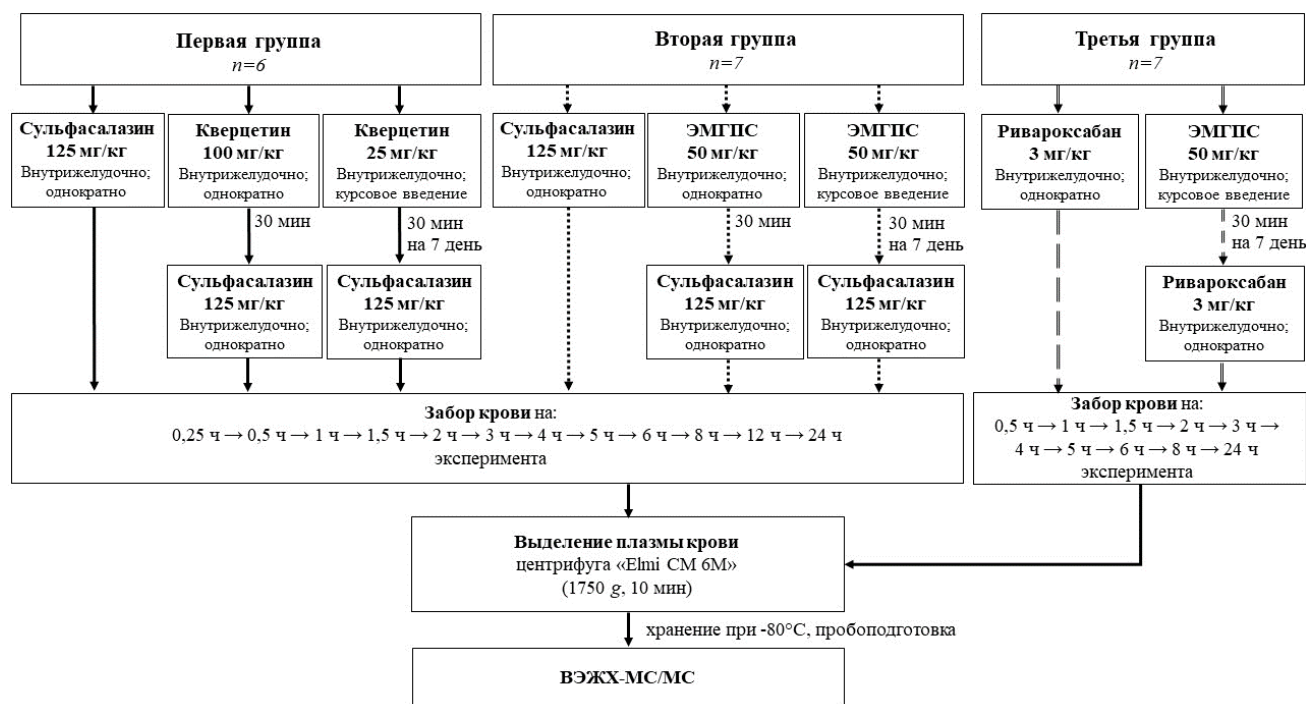


Рисунок 2 – Общая схема проведения экспериментов *in vivo*

Полученные результаты обрабатывали с помощью программ офисного пакета «Microsoft Office XP» и программы GraphPad Prism версии 10.0 (GraphPad Software, Inc., США). Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использовали дисперсионный анализ для связанных и несвязанных выборок при сравнении более чем 2 групп (ANOVA), попарные сравнения выполняли с помощью критерия Тьюки или t-критерия Стьюдента для сравнения двух групп. При распределении данных отличном от нормального использовали критерий Крускала–Уоллиса. Попарные сравнения осуществляли по критерию Данна. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Данные представлены как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении данных или медианы, нижнего и верхнего квартилей при распределении отличном от нормального.

На основании полученных результатов о концентрации сульфасалазина и ривароксабана в плазме крови кроликов после их внутрижелудочного введения

строили фармакокинетические кривые. Модельнонезависимым методом рассчитывали фармакокинетические параметры сульфасалазина и ривароксабана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения количественного анализа сульфасалазина в полученных образцах разработали и валидировали методику ВЭЖХ-МС/МС с использованием ВЭЖХ «Ultimate 3000» («ThermoFisher», США), оснащённого автосемплером, и масс-спектрометра TSQ Fortis («ThermoFisher», США).

Реактивы, использовавшиеся для хроматографического анализа: вода ВЭЖХ-МС («Panreac», Испания), кислота муравьиная 98% для аналитики («Panreac», Испания), метанол для HPLC («Merck», Германия). Пробоподготовка заключалась в добавлении к 100–200 мкл пробы (в зависимости от типа матрицы) смеси метанола с валсартаном (внутренний стандарт) в концентрации 100 нг/мл в количестве 300–600 мкл для извлечения сульфасалазина. Далее пробы перемешивали 5 мин на встряхивателе (Vortex (Heidolph, Германия), центрифугировали 10 мин при 21000 g и 4°C (центрифуга Avanti® JXN-30 (Beckman Coulter Inc., США). Супернатант переносили в вials и помещали в автосемплер. Объём инъекции – 10 мкл, время анализа – 8 минут.

Условия хроматографического анализа: колонка Luna Omega 3mm Polar C18 50×2.1, 3 μ m, предколонка аналогичного типа – C18 3 мкм. Температура разделения – 35°C, скорость потока – 0,3 мл/мин. Применяли градиентный режим элюирования (соотношение 0,1% раствор муравьиной кислоты/метанол): 0,0 мин – 60%/40%; 0,3 мин – 15%/85%; 4 мин – 1 %/99%; 6 мин – 60%/40%; 8 мин – 60%/40%. Ионизацию молекул проводили в режиме негативной ионизации. Метод детектирования – tandemная масс-спектрометрия. Температура ион-транспортирующего капилляра – 300°C, температура испарителя – 350°C. Фрагментирующий газ – аргон с потоком 2 mTorr (mTorr), фрагментация в источнике составила 10В. Валидировали методику по следующим параметрам: селективность, нижний предел количественного определения, линейность, правильность (внутри и между циклами),

прецизионность (внутри и между циклами), влияние (эффект) переноса, матричный эффект, степень извлечения и стабильность. Аналитический диапазон биоаналитической методики составил в транспортной среде 5 – 5000 нг/мл целевого вещества и в плазме крови кроликов 50 – 20000 нг/мл.

В экспериментах *in vitro* оценивали транспорт субстрата BCRP – сульфасалазина через монослой клеток Caco-2 в концентрации 10 мкМ для расчета исходных показателей проницаемости. Отношение коэффициентов кажущейся проницаемости более, чем в 10 раз превышало значение «2», что свидетельствует об асимметрии транспорта сульфасалазина, который реализуется за счет эффлюксного эффекта белка-транспортера BCRP.

Кверцетин во всех протестированных концентрациях вызывал снижение Papp b-a сульфасалазина, от 60,8% до 92,5%, а также дозозависимо снижал отношение коэффициентов проницаемости от 30,1% в концентрации 0,1 мкМ до 94,2% в концентрации 500 мкМ (Таблица 1). IC₅₀ для вещества составила 0,2 мкМ, что свидетельствует о его высокой ингибирующей способности.

Таблица 1 – Влияние кверцетина в различных концентрациях на транспорт сульфасалазина через монослой клеток линии Caco-2 (M±SD, см/сек)

Сульфасалазин (контроль)			
Концентрация сульфасалазина	Papp b-a	Papp a-b	Papp b-a/Papp a-b
10 мкМ	11,8*10 ⁻⁶ ±3,3*10 ⁻⁶	0,346*10 ⁻⁶ ±0,181*10 ⁻⁶	37,36±10,13
Сульфасалазин 10 мкМ + кверцетин в различных концентрациях			
Концентрация кверцетина	Papp b-a	Papp a-b	Papp b-a/Papp a-b
0,1 мкМ	8,71*10 ⁻⁶ ±0,22*10 ⁻⁶	0,344*10 ⁻⁶ ±0,070*10 ⁻⁶	26,11±5,76*
1 мкМ	3,48*10 ⁻⁶ ±0,44*10 ^{-6***}	0,473*10 ⁻⁶ ±0,179*10 ⁻⁶	8,11±3,19*****
10 мкМ	4,46*10 ⁻⁶ ±1,58*10 ^{-6**}	0,932*10 ⁻⁶ ±0,168*10 ⁻⁶	4,69±0,83*****
50 мкМ	4,62*10 ⁻⁶ ±3,08*10 ^{-6**}	1,08*10 ⁻⁶ ±0,68*10 ⁻⁶	4,06±1,80*****
100 мкМ	1,39*10 ⁻⁶ ±0,098*10 ^{-6****}	0,491*10 ⁻⁶ ±0,074*10 ⁻⁶	2,87±0,43*****
250 мкМ	0,888*10 ⁻⁶ ±0,517*10 ^{-6****}	0,342*10 ⁻⁶ ±0,041*10 ⁻⁶	2,64±1,50*****
500 мкМ	3,69*10 ⁻⁶ ±2,28*10 ^{-6***}	1,73*10 ⁻⁶ ±1,13*10 ^{-6*}	2,18±0,11*****
Примечание – *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ****p < 0,0001 – достоверные различия с показателями контроля			

ЭМГПС во всех протестированных концентрациях не влиял на Papp b-a сульфасалазина, повышал Papp a-b в концентрации 500 мкМ в 9,88 раза (Таблица 2) и дозозависимо снижал отношение коэффициентов проницаемости от 60,8%

до 93,9%, в диапазоне от 50 мкМ до 500 мкМ соответственно. IC₅₀ для ЭМГПС составила 37,5 мкМ. Таким образом, препарат значительно уступает по ингибирующей активности препарату сравнения – кверцетину.

Таблица 2 – Влияние ЭМГПС в различных концентрациях на транспорт сульфасалазина через монослой клеток линии Caco-2 (M±SD, см/сек)

<i>Сульфасалазин (контроль)</i>			
Концентрация сульфасалазина	Papp b-a	Papp a-b	Papp b-a/Papp a-b
10 мкМ	11,8*10 ⁻⁶ ±3,3*10 ⁻⁶	0,346*10 ⁻⁶ ±0,181*10 ⁻⁶	37,36±10,13
<i>Сульфасалазин 10 мкМ + ЭМГПС в различных концентрациях</i>			
Концентрация ЭМГПС	Papp b-a	Papp a-b	Papp b-a/Papp a-b
0,1 мкМ	15,7*10 ⁻⁶ ±0,19*10 ⁻⁶	0,487*10 ⁻⁶ ±0,210*10 ⁻⁶	37,04±17,07
1 мкМ	12,3*10 ⁻⁶ ±0,42*10 ⁻⁶	0,440*10 ⁻⁶ ±0,093*10 ⁻⁶	28,77±6,21
10 мкМ	7,70*10 ⁻⁶ ±0,71*10 ⁻⁶	0,331*10 ⁻⁶ ±0,245*10 ⁻⁶	31,54±17,61
50 мкМ	7,29*10 ⁻⁶ ±8,07*10 ⁻⁶	0,454*10 ⁻⁶ ±0,288*10 ⁻⁷	13,21±7,04*
100 мкМ	5,36*10 ⁻⁶ ±0,71*10 ⁻⁶	1,73*10 ⁻⁶ ±1,89*10 ⁻⁶	7,06±5,99*
250 мкМ	3,57*10 ⁻⁶ ±0,19*10 ⁻⁶	2,10*10 ⁻⁶ ±1,64*10 ⁻⁶	2,94±2,70**
500 мкМ	5,65*10 ⁻⁶ ±6,82*10 ⁻⁶	3,42*10 ⁻⁶ ±1,36*10 ⁻⁶ *	2,27±2,90**
Примечание – *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ****p < 0,0001 – достоверные различия с показателями контроля			

Для анализа клинической значимости и прогноза ингибирующей способности ЭМГПС рассчитывали отношения, рекомендуемые регуляторными органами. Соотношение C_{max} / IC₅₀ для ЭМГПС составляет 0,01 (<0,1), что показывает отсутствие системного ингибирования BCRP. Отношение доза ЭМГПС / 250 мл / IC₅₀ равно 104,6 (>10), что характеризует клиническую значимость ингибирования BCRP в желудочно-кишечном тракте.

Для выполнения *in vivo* исследований провели выбор подходящей тест-системы. Для этого методом вестерн-блот оценивали относительное количество BCRP в печени, почках и тощей кишке кроликов породы Советская шиншилла, крыс Wistar и мышей линии ICR. Было установлено, что максимальный уровень белка-транспортера выявлен в органах кроликов, что определило выбор тест-системы (Рисунок 3).

На следующем этапе в эксперименте *in vivo* на кроликах было оценено влияние ингибитора BCRP кверцетина на фармакокинетику субстрата транспортера – сульфасалазина, что позволило разработать методику *in vivo*

анализа ингибирующей активности тестируемых веществ с использованием специфического субстрата и классического ингибитора BCRP.

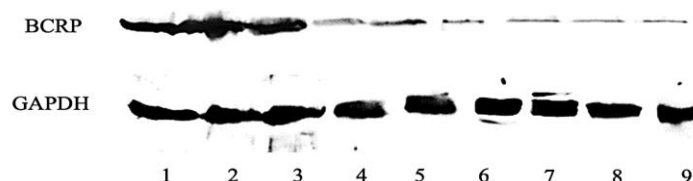


Рисунок 3 – Результаты вестерн-блот анализа относительного количества BCRP в органах животных

Примечание – 1 – кролик печень, 2 – кролик почка, 3 – кролик кишка, 4 – крыса печень, 5 – крыса почка, 6 – крыса кишка, 7 – мышь печень, 8 – мышь почка, 9 – мышь кишка

Однократное внутрижелудочное введение кверцетина достоверно повышало значение $C_{\max}$ сульфасалазина в 1,62 раза по сравнению с исходными показателями, остальные изучаемые фармакокинетические параметры достоверно не изменялись (Таблица 3). После курсового введения кверцетина в течение 7 дней $C_{\max}$ сульфасалазина увеличилась в 3,1 раза, AUC_{0-t} в 2,81 раза и $AUC_{0-\infty}$ в 2,49 раза по сравнению с исходными параметрами (Таблица 4).

Таблица 3 – Усредненные фармакокинетические параметры сульфасалазина у кроликов до и после однократного введения кверцетина в дозе 100 мг/кг массы (Geom Mean и его 90% ДИ)

Параметры фармакокинетики	Исходные значения (контроль)	Значения после однократного введения кверцетина	90% ДИ отношения средних геометрических
$C_{\max}$, нг/мл	6210,64 (2675,04;10190,76)	10056,84 (3728,69; 19292,47)	1,12 – 2,34; $p=0,0418^*$
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	67464,71 (33360,54;106560,79)	85856,74 (42928,82;130291,55)	0,997 – 1,62; $p=0,1038$
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	80459,95 (45852,07;171624,87)	88638,97 (43095,51;133729,29)	0,71 – 1,70; $p=0,8168$
$T_{1/2}$, ч	6,35 (2,78; 38,33)	4,1 (2,0; 5,43)	0,23 – 1,84; $p=0,5334$
Примечание – * $p < 0,05$ – достоверные различия с показателями контроля			

Полученные данные показывают увеличение $C_{\max}$ сульфасалазина в крови и свидетельствуют о повышении скорости всасывания сульфасалазина после однократного введения кверцетина в результате ингибирования BCRP. При этом более значительное влияние на параметры фармакокинетики сульфасалазина наблюдается после курсового введения кверцетина. Сопоставление результатов серий однократного и курсового введения кверцетина совместно с

сульфасалазином демонстрирует зависимость изменения фармакокинетических параметров, не только от дозы, но и длительности введения ингибитора (Таблица 5).

Таблица 4 – Усредненные фармакокинетические параметры сульфасалазина у кроликов до и после курсового введения кверцетина в дозе 25 мг/кг массы (Geom Mean и его 90% ДИ)

Параметры фармакокинетики	Исходные значения (контроль)	Значения после курсового введения кверцетина	90% ДИ отношения средних геометрических
$C_{\max}$, нг/мл	6210,64 (2675,04;10190,76)	19287,24 (14312,4; 34034,29)	1,97 – 4,90; $p=0,0032^{**}$
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	67464,71 (33360,54;106560,79)	189757,29 (144401,64;228023,01)	1,78 – 4,45; $p=0,0048^{**}$
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	80459,95 (45852,07;171624,87)	200373,85 (158898,94;264936,49)	1,42 – 4,38; $p=0,0192^*$
$T_{1/2}$, ч	6,35 (2,78; 38,33)	4,34 (2,55; 8,77)	0,25 – 1,86; $p=0,5884$
Примечание – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверные различия с показателями контроля			

Таблица 5 – Сравнение усредненных фармакокинетических параметров сульфасалазина у кроликов после однократного (100 мг/кг массы) и курсового введения кверцетина (25 мг/кг массы) (Geom Mean и его 90% ДИ)

Параметры фармакокинетики	Значения после однократного введения кверцетина	Значения после курсового введения кверцетина	90% ДИ отношения средних геометрических
$C_{\max}$, нг/мл	10056,84 (3728,69; 19292,47)	19287,24 (14312,4; 34034,29)	1,18 – 3,13; $p=0,0386^*$
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	85856,74 (42928,82; 130291,55)	189757,29 (144401,64;228023,01)	1,44 – 3,39; $p=0,0106^*$
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	88638,97 (43095,51;133729,29)	200373,85 (158898,94;264936,49)	1,28 – 3,99; $p=0,0127^*$
$T_{1/2}$, ч	4,1 (2,0; 5,43)	4,34 (2,55; 8,77)	0,53 – 2,11; $p=0,9608$
Примечание – * $p < 0,05$ – достоверные различия между сериями однократно и курсового введения			

Далее оценивали влияние однократного и курсового внутрижелудочного введения ЭМГПС на активность BCRP *in vivo* по разработанной методике. Однократное введение ЭМГПС достоверно не влияло на изученные параметры фармакокинетики сульфасалазина, что свидетельствуют об отсутствии ингибирующего действия на активность BCRP (Таблица 6). Однако, после курсового применения ЭМГПС (50 мг/кг 1 раз в день в течение 7 дней) наблюдали отчетливо выраженную тенденцию увеличения $C_{\max}$ сульфасалазина в 1,82 раза ($p=0,0577$), что показывает вероятность ингибирования BCRP в

желудочно-кишечном тракте (Таблица 7). Сравнение результатов однократного и курсового введения, характеризует более значимое воздействие ЭМГПС на активность BCRP при курсовом применении (Таблица 8).

Таблица 6 – Усредненные фармакокинетические параметры сульфасалазина у кроликов до и после однократного введения ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы (Geom Mean и его 90% ДИ)

Параметры фармакокинетики	Исходные значения (контроль)	Значения после однократного введения ЭМГПС	90% ДИ отношения средних геометрических
C _{max} , нг/мл	8217,41 (2326,36; 12680,87)	11661,06 (6689,44; 17207,05)	0,80 – 2,52; p=0,3302
AUC _{0-t} , нг*ч/мл	83137,23 (30437,78;130032,88)	72134,87 (38997,60;99168,22)	0,53 – 1,43; p=0,7413
AUC _{0-∞} , нг*ч/мл	87886,42 (35042,48;130252,25)	75000,09 (40636,00;108259,30)	0,54 – 1,36; p=0,6607
T _{1/2} , ч	4,54 (2,47; 6,77)	4,84 (2,94; 6,86)	0,67 – 1,69; p=0,9295

Таблица 7 – Усредненные фармакокинетические параметры сульфасалазина у кроликов до и после курсового введения ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы (Geom Mean и его 90% ДИ)

Параметры фармакокинетики	Исходные значения (контроль)	Значения после курсового введения ЭМГПС	90% ДИ отношения средних геометрических
C _{max} , нг/мл	8217,41 (2326,36; 12680,87)	14852,69 (9002,72; 31882,01)	1,09 – 2,99; p=0,0577
AUC _{0-t} , нг*ч/мл	83137,23 (30437,78;130032,88)	126019,62 (81955,94;192979,32)	1,00 – 2,30; p=0,0994
AUC _{0-∞} , нг*ч/мл	87886,42 (35042,48;130252,25)	129538,40 (84148,08;202793,28)	0,996 – 2,18; p=0,1034
T _{1/2} , ч	4,54 (2,47; 6,77)	4,02 (1,93; 5,49)	0,52 – 1,50; p=0,8166

Таблица 8 – Сравнение усредненных фармакокинетических параметров сульфасалазина у кроликов после однократного и курсового введения ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы (Geom Mean и его 90% ДИ)

Параметры фармакокинетики	Значения после однократного введения ЭМГПС	Значения после курсового введения ЭМГПС	90% ДИ отношения средних геометрических
C _{max} , нг/мл	11661,06 (6689,44;17207,05)	14852,69 (9002,72;31882,01)	0,94 – 1,73; p=0,1982
AUC _{0-t} , нг*ч/мл	72134,87 (38997,60;99168,22)	126019,62 (81955,94;192979,32)	1,28 – 2,38;p=0,0095**
AUC _{0-∞} , нг*ч/мл	75000,09 (40636,00;108259,30)	129538,40 (84148,08;202793,28)	1,25 – 2,38; p=0,0121*
T _{1/2} , ч	4,84 (2,94; 6,86)	4,02 (1,93; 5,49)	0,55 – 1,25; p=0,5306
Примечание – *p < 0,05; **p < 0,01 – достоверные различия между сериями однократного и курсового введения			

Для оценки практической значимости полученных результатов были выполнены эксперименты с субстратом транспортера – ривароксабаном. Основные фармакокинетические параметры ривароксабана после курсового применения ЭМГПС достоверно не изменялись (Таблица 9). Можно предположить, что отсутствие влияния ЭМГПС на фармакокинетику ривароксабана может быть связано с разнонаправленным действием препарата на BCRP (ингибирование) и цитохром P450 изоформа 3A4, метаболизирующий 18% препарата (индукция).

Таблица 9 – Сравнение усредненных фармакокинетических параметров ривароксабана у кроликов после курсового введения ЭМГПС (50 мг/кг массы) (Geom Mean и его 90% ДИ)

Параметры фармакокинетики	Исходные значения (контроль)	Значения после курсового введения ЭМГПС	90% ДИ отношения средних геометрических
C_{max} , нг/мл	68,23 (36,98; 168,342)	71,14 (35,57; 96,79)	0,68 – 1,59; $p=0,8538$
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	803,74 (427,24; 1393,88)	928,90 (553,89; 1448,71)	0,84 – 1,59; $p=0,4139$
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	1667,59 (953,94; 2560,68)	1466,06 (743,03; 2285,31)	0,57 – 1,36; $p=0,5892$
$T_{1/2}$, ч	20,83 (8,65; 48,67)	13,41 (7,30; 47,94)	0,31 – 1,32; $p=0,2766$

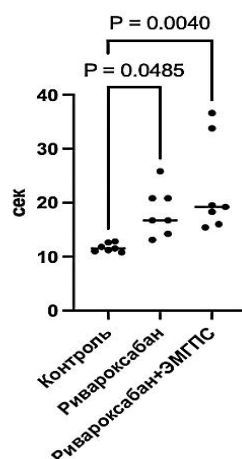


Рисунок 4 – Влияние ривароксабана и ривароксабана после курсового введения ЭМГПС на величину протромбинового времени (медиана и индивидуальные значения, сек), забор крови через 4 ч после введения ривароксабана

Оценка протромбинового времени показала, что однократное внутрижелудочное введение ривароксабана приводило к увеличению ПТВ на 45,2% ($p=0,049$), введение ривароксабана, после курсового использования

ЭМГПС увеличивало показатель на 67,2% ($p=0,004$). При этом достоверных различий между значением ПТВ после введения ривароксабана и после введения ривароксабана на фоне ЭМГПС получено не было ($p>0,05$) (Рисунок 4).

Таким образом, результаты эксперимента свидетельствует о том, что ЭМГПС при курсовом введении не оказывает влияния на фармакокинетику и фармакодинамику ривароксабана, что подтверждает их безопасное совместное применение.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и валидирована по требуемым критериям высокочувствительная методика количественного определения сульфасалазина методом ВЭЖХ-МС/МС с подтвержденным аналитическим диапазоном концентраций 5 – 5000 нг/мл в транспортной среде и 50 – 20000 нг/мл в плазме крови кроликов.

2. В экспериментах *in vitro* на клетках линии Сасо-2 установлена ингибирующая активность этилметилгидроксипиридина сукцината в отношении BCRP в концентрациях 50, 100, 250 и 500 мкМ, IC_{50} препарата составила 37,5 мкМ, что характеризует слабый эффект в сравнении с классическим ингибитором BCRP кверцетином (IC_{50} – 0,2 мкМ). Соотношение C_{max} / IC_{50} для этилметилгидроксипиридина сукцината составляет 0,01 ($<0,1$), что показывает отсутствие системного ингибирования BCRP. Отношение доза этилметилгидроксипиридина сукцината / 250 мг / IC_{50} составляет 104,6 (>10), что характеризует клиническую значимость ингибирования BCRP в желудочно-кишечном тракте.

3. Разработана *in vivo* методика анализа ингибирующей активности тестируемых веществ в отношении BCRP с использованием в качестве тест-системы кроликов самцов породы Советская Шиншилла, в качестве субстрата – сульфасалазина в дозе 125 мг/кг массы, причем предпочтительно курсовое (7 дней), а не однократное внутрижелудочное введение изучаемого вещества для более значимой динамики активности белка-транспортера, оцениваемой по фармакокинетики его субстрата.

4. В экспериментах *in vivo* не выявлено достоверного изменения $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ сульфасалазина на фоне однократного (50 мг/кг) введения этилметилгидроксипиридина сукцината и обнаружена отчетливо выраженная тенденция увеличения $C_{\max}$ после курсового (50 мг/кг 1 раз в день в течение 7 дней) применения препарата ($p=0,0577$), последнее свидетельствует о вероятности ингибирования BCRP в желудочно-кишечном тракте.

5. В эксперименте *in vivo* установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат при курсовом введении (50 мг/кг 1 раз в день в течение 7 дней) не влияет на фармакокинетические параметры и фармакодинамику субстрата BCRP – ривароксабана (3 мг/кг однократно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная методика количественного определения сульфасалазина методом ВЭЖХ-МС/МС может быть использована при выполнении транспортных экспериментов *in vitro* и фармакокинетических исследований с указанным субстратом.

2. Разработанная методика определения принадлежности тестируемых веществ к ингибиторам BCRP *in vivo* рекомендуется для последующего использования в экспериментах.

3. Данные об ингибирующей активности этилметилгидроксипиридина сукцината в отношении BCRP, полученные *in vitro* и установленное клиническое значение факта ингибирования белка-транспортера на уровне желудочно-кишечного тракта, позволяют рекомендовать применение данного препарата с осторожностью с субстратами BCRP, а именно разделение приемов с интервалом между ними более часа.

4. Данные об отсутствии значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики ривароксабана на фоне курсового применения этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментах *in vivo* позволяют считать их совместное использование безопасным, но не исключают целесообразности выполнения аналогичного по цели клинического исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science

1. **Povetko, M.I.** Development and Validation of a Quantitative Determination Method for Sulfasalazine in Rabbit Blood Plasma and Cell Culture Medium by HPLC-MS/MS. [Text] / **Povetko, M.I.**, Mylnikov, P.Y., Tranova, Y. et al. // Pharm Chem, J. 59. – 2025. – P.341–345.
2. Tranova, Y.S. Method for Testing Drugs Belonging to Substrates and Inhibitors of the Transporter Protein BCRP on Caco-2 Cells [Text] / Tranova, Y.S., Slepnev, A.A., Chernykh, I.V., Shchulkin, A.V., Mylnikov, P.Y., Popova, N.M., **Povetko M.I.**, Yakusheva, E.N. // Doklady Biochemistry and Biophysics. – Moscow: Pleiades Publishing, 2025. – С. 1-7.
3. **Поветко М.И.** Оценка влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на активность белка-транспортёра BCRP *in vitro* / **Поветко М.И.**, Мыльников П.Ю., Щулькин А.В., Якушева Е.Н. // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2025. – №. 3. – С. 57-64.
4. **Поветко М.И.** Экспериментальное обоснование *in vivo* методики оценки субстратов и модуляторов активности белка-транспортера BCRP / **Поветко М.И.**, Мыльников П.Ю., Щулькин А.В., Якушева Е.Н. // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2026. – №. 1. – С. 49-57.
5. **Povetko M.I.** Evaluation of the drug-drug interaction between rivaroxaban and ethylmethylhydroxypyridine succinate in an *in vivo* experiment [Text] / **Povetko M.I.**, Mylnikov P.Y., Shchulkin A.V., Chernykh, I.V., Yakusheva, E.N. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2026. – №. 181. – P.678-682.

Статьи в других журналах

6. Транова Ю.С. Методика тестирования лекарственных средств на принадлежность к субстратам и ингибиторам белка-транспортера BCRP на клетках линии Сасо-2. / Транова Ю.С., Слепнев А.А., Черных И.В., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю., Попова Н.М., **Поветко М.И.**, Якушева Е.Н. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т.12, №2. – С. 87-94.
7. Попова Н.М. Белок резистентности рака молочной железы: структура, локализация, функции, значение для рациональной фармакотерапии / Попова Н.М., Щулькин А.В., Транова Ю.С., **Поветко М.И.** и др. // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2024. – Т. 32, № 2. – С. 305–314.

Тезисы докладов

8. Транова, Ю. Клетки Сасо-2 как модель для изучения активности белка устойчивости рака молочной железы / Ю. Транова, **М. И. Поветко** // Коллекции культур клеток человека и животных: современные вызовы и сетевые решения: Сборник тезисов докладов Всероссийской школы-конференции, Санкт-Петербург, 22–23 июня 2022 года. – Санкт-Петербург: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». – 2022. – С. 111-112.
9. Тестирование лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности белка-транспортера ABCG2 / Е.Н. Якушева, Ю.С. Транова, **М.И. Поветко** и др. // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2023. – Т. 86, №11 – С. 166.
10. **Поветко М.И.** Оценка транспорта субстратов BCRP с использованием клеточной линии Сасо-2. / **Поветко М.И.**, Транова Ю.С., Мыльников П.Ю., Щулькин А.В., Якушева Е.Н. // 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. – под ред. Е.Н. Якушевой. – Рязань: РИО РязГМУ. – 2023. – С.47-48.
11. Тестирование этилметилгидроксипиридина сукцината на принадлежность к субстратам и ингибиторам белков-транспортеров / Е.Н. Якушева, П.Д. Ананьева, А.В. Щулькин, **М.И.**

Поветко // Трансляционный мост: экспериментальная фармакология – клинической медицине: Тезисы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения академика АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана, Санкт-Петербург, 17–18 октября 2024 года. – Санкт-Петербург: Медиапир. – 2024. – С. 126-127.

12. **Поветко М.И.** Разработка и валидация методики количественного определения сульфасалазина в плазме крови кроликов методом ВЭЖХ-МС/МС / **Поветко М.И.**, Мыльников П.Ю., Щулькин А.В., Якушева Е.Н. // Сборник докладов X Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», посвященной 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 24-25 октября 2024 г.). – под общ. ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2024. – С. 165 - 167.

13. Методика анализа сульфасалазина в биологической матрице / **М.И. Поветко**, А.В. Щулькин, П.Ю. Мыльников, Е.Н. Якушева // Традиции и перспективы развития российской фармакологии: Сборник тезисов I Пленума фармакологов России, посвященный 160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова, Рязань, 23–25 мая 2025 года. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. – 2025. – С. 83-84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДМСО – диметилсульфоксид

МС/МС – tandemная масс-спектрометрия

ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат

АВС – АТФ-связывающие кассетные транспортеры (англ.: ATP-binding cassette)

AUC – площадь под фармакокинетической кривой (англ.: area under the curve)

BCRP – белок резистентности рака молочной железы человека (англ.: human breast cancer resistance protein)

Caco-2 – клетки аденокарциномы ободочной кишки человека (англ.: cancer coli, colon cancer)

C_{max} – максимальная концентрация (англ.: maximum concentration)

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования (англ.: half maximal inhibitory concentration)

Papp – коэффициент кажущейся проницаемости (англ.: apparent permeability)

T_{1/2} – период полувыведения (англ.: apparent elimination half-life)

T_{max} – время достижения максимальной концентрации (англ.: time to maximum concentration)