



Оценка фармакокинетики двух моноклональных антител IgG1 каппа, нейтрализующих SARS-CoV-2: исследование на сирийских хомяках и аутбредных мышях линии ICR CD1

Т.Н. Барыбина¹, Н.М. Фаустова¹, М.В. Карлина¹, В.М. Косман¹,
П.П. Солодков², С.В. Кулемзин², М.Н. Макарова¹, В.Г. Макаров¹

¹ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, корп. 245, г. п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, проспект Академика Лаврентьева, д. 8/2, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

✉ Барыбина Татьяна Николаевна; barybina.tn@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Оценка фармакокинетики препаратов на основе моноклональных антител требует тщательного выбора релевантных моделей животных для обеспечения трансляционной значимости данных. Для решения этой проблемы проведена оценка фармакокинетических параметров двух человеческих моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2, на двух видах лабораторных животных – сирийских хомяках и мышях.

ЦЕЛЬ. Оценка фармакокинетических параметров моноклональных антител человека IgG1 каппа (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), нейтрализующих SARS-CoV-2, после однократного внутривенного введения сирийским хомякам и аутбредным мышам линии ICR CD1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пилотное исследование выполнено на 15 самцах сирийских хомяков, которым однократно внутривенно вводили МКАТ iC1 в дозе 5 мг/кг. Отбор проб крови проводили до введения и в 10 временных точках в течение 144 ч. В основном исследовании мышам ICR CD1 (4 группы по 60 животных) однократно внутривенно вводили МКАТ iC1 и МКАТ iB20 в дозах 5 и 50 мг/кг. Отбор проб крови проводили до введения и в 11 временных точках в течение 504 ч. Концентрацию антител в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Методики ИФА валидировали по следующим показателям: селективность, нижний предел количественного определения, калибровочный диапазон, правильность, прецизионность, стабильность анализа. Фармакокинетические параметры (максимальная концентрация – C_{max} , площадь под кривой «концентрация – время» – AUC_{0-t} , среднее время удерживания – MRT, период полувыведения – $T_{1/2}$, клиренс – Cl) рассчитывали внемоделным методом статистических моментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Валидированы методики иммуноферментного определения МКАТ iC1 и iB20 в сыворотке крови мышей в аналитическом диапазоне 1,25–25,0 и 1,5–20,0 мкг/мл соответственно. Параметры C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ статистически значимо возрастали с увеличением дозы для обоих антител. После введения мышам МКАТ iC1 в дозах 5 и 50 мг/кг значения C_{max} составили около 235 и 1228 мкг/мл, AUC_{0-t} – 6458 и 71 193 ч*мкг/мл. Для МКАТ iB20 значения C_{max} составили около 359 и 4442 мкг/кг, AUC_{0-t} – 6344 и 76 251 ч*мкг/мл соответственно. Параметры MRT и $T_{1/2}$ не зависели от введенной дозы. В совокупности с низкими значениями клиренса это свидетельствует о длительной циркуляции анализов в системном кровотоке.

ВЫВОДЫ. Определены фармакокинетические параметры МКАТ iC1 и iB20 при однократном введении сирийским хомякам и мышам ICR CD1. Установлена дозозависимость

ключевых параметров (C_{max} , AUC_{0-t}). Полученные результаты служат основанием для дальнейшей доклинической и клинической разработки препаратов.

Ключевые слова: моноклональные антитела; IgG1 каппа; SARS-CoV-2; нейтрализующие антитела; фармакокинетика; фармакокинетические параметры; иммуноферментный анализ; ИФА; валидация методик; мыши линии ICR/CD-1; сирийские хомяки

Для цитирования: Барыбина Т.Н., Фаустова Н.М., Карлина М.В., Косман В.М., Солодков П.П., Кулемзин С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Оценка фармакокинетики двух моноклональных антител IgG1 каппа, нейтрализующих SARS-CoV-2: исследование на сирийских хомяках и аутбредных мышах линии ICR CD1. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(4):389–399. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399>

Финансирование. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2021-1086).
Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacokinetic assessment of two IgG1 kappa monoclonal antibodies neutralising the SARS-CoV-2: A study in Syrian hamsters and ICR CD1 outbred mice

Tatiana N. Barybina¹, Natalia M. Faustova¹, Marina V. Karlina¹,
Vera M. Kosman¹, Pavel P. Solodkov², Sergey V. Kulemzin²,
Marina N. Makarova¹, Valery G. Makarov¹

¹ Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", 3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation

² Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8/2 Academician Lavrentyev Ave, Novosibirsk 630090, Russian Federation

✉ Tatiana N. Barybina; barybina.tn@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Evaluation of pharmacokinetics of monoclonal antibodies (mAb) products requires careful selection of the relevant animal models to ensure translational relevance of the data. To solve this problem, the pharmacokinetic parameters of two human monoclonal antibodies neutralising SARS-CoV-2 were evaluated in two types of laboratory animals – Syrian hamsters and mice.

AIM. This study aimed to evaluate the pharmacokinetic parameters of two different human IgG1 kappa antibodies (mAb iC1 and mAb iB20) neutralising SARS-CoV-2 after a single intravenous administration to Syrian hamsters and ICR CD1 outbred mice.

MATERIALS AND METHODS. A pilot study was performed on 15 male Syrian hamsters who received a single 5 mg/kg intravenous dose of mAb iC1. Blood samples were collected prior to administration and at 10 time points for 144 hours. In the main study, ICR CD1 mice (4 groups of 60 animals) received single intravenous doses of mAb iC1 and mAb iB20 at doses of 5 and 50 mg/kg. Blood samples were collected prior to administration and at 11 time points for 504 hours. Serum antibody concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The ELISA assay was validated by following parameters: selectivity, lower limit of quantitation, calibration range, accuracy, precision, and analyte stability. Pharmacokinetic parameters – mean maximum concentration (C_{max}), area under the curve (AUC_{0-t}), mean residence time (MRT), half-life ($T_{1/2}$), and clearance (Cl) – were calculated using model-independent method of statistical moments.

RESULTS. The ELISA assays for mAb iC1 and mAb iB20 in animal blood serum were validated in the analytical range of 1.25–25.0 µg/mL and 1.25–20.0 µg/mL, respectively. C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ increased significantly with the dose for both antibodies. After administration

of 5 and 50 mg/kg mAb iC1 to mice the mean C_{max} values were about 235 and 1228 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{0-t} – 6458 and 71,193 $\text{h}\times\mu\text{g/mL}$. For mAb iB20 C_{max} values were about 359 and 4442 $\mu\text{g/kg}$, AUC_{0-t} – 6344 and 76,251 $\text{h}\times\mu\text{g/mL}$, respectively. MRT and $T_{1/2}$ values did not depend on the administered dose. Combined with low clearance values, this indicates long-term presence of analytes in the bloodstream.

CONCLUSIONS. Pharmacokinetic parameters of mAb iC1 and mAb iB20 were determined after single administration to Syrian hamsters and ICR CD1 mice. Key parameters (C_{max} , AUC_{0-t}) were found to be dose-dependent. The obtained results can be used for further preclinical and clinical development of the medicinal products.

Keywords: monoclonal antibodies; IgG1 kappa; SARS-CoV-2; neutralising antibodies; pharmacokinetics, pharmacokinetic parameters; enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA; method validation; ICR/CD-1 mice; Syrian hamsters

For citation: Barybina T.N., Faustova N.M., Karlina M.V., Kosman V.M., Solodkov P.P., Kulemzin S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Pharmacokinetic assessment of two IgG1 kappa monoclonal antibodies neutralising the SARS-CoV-2: A study in Syrian hamsters and ICR CD1 outbred mice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):389–399. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399>

Funding. The research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Contract No. 075-15-2021-1086).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка препаратов на основе моноклональных антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2, представляет собой важное направление борьбы с COVID-19 [1–5]. К числу преимуществ препаратов антител можно отнести высокую эффективность терапии, обусловленную избирательностью действия и благоприятным профилем безопасности [6–8].

Моноклональные антитела МКАТ iB20 и МКАТ iC1, относящиеся к подклассу IgG1 каппа, были получены с помощью технологии секвенирования генов иммуноглобулинов единичных В-лимфоцитов от доноров, перенесших COVID-19 или вакцинированных Гам-КОВИД-Вак [9, 10]. Оба антитела характеризуются высокой аффинностью к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain, RBD) S-белка вируса SARS-CoV-2 и демонстрируют нейтрализующую активность против широкого спектра его штаммов. Протективная и терапевтическая эффективность МКАТ iB20 подтверждена на модели SARS-CoV-2-инфекции у сирийских хомяков, а МКАТ iC1 – на модели трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2 (human angiotensin-converting enzyme 2, hACE2) [9, 10]. Для дальнейшей разработки лекарственных препаратов на основе МКАТ iB20 и iC1 требуется оценка их фармакокинетики на доклиническом этапе.

Планирование фармакокинетических исследований моноклональных антител требует решения ряда методологических задач, таких как выбор релевантной модели животных, оптимизация схе-

мы эксперимента и схемы отбора биологических проб, а также подбор чувствительного аналитического метода. В рамках клинических исследований фармакокинетики моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2, применяются методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием [11, 12], электрохемилюминесценции [13] и иммуноферментного анализа (ИФА) [1]. В то же время данные о доклинических исследованиях подобных препаратов остаются ограниченными и преимущественно касаются оценки их безопасности [14].

Для решения методологических задач применительно к МКАТ iB20 и iC1 авторами разработана поэтапная стратегия, которая включала использование валидированных методик на основе ИФА как доступного и надежного аналитического метода, обоснованный выбор моделей животных (сирийские хомяки и аутбредные мыши ICR CD1) и оптимизацию схемы отбора проб на основе данных предварительного пилотного исследования.

Цель работы – оценка фармакокинетических параметров моноклональных антител человека IgG1 каппа (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), нейтрализующих SARS-CoV-2, после однократного внутривенного введения сирийским хомякам и аутбредным мышам линии ICR CD1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Моноклональные антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2, – МКАТ iC1 и МКАТ iB20 – в виде

растворов для внутривенного введения с концентрацией 10 мг/мл (ФГБУ Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук). Препараты МКАТ iC1 и iB20 находятся на этапе фармацевтической разработки.

Животные

Исследование фармакокинетики включало два этапа: пилотное исследование на сирийских хомяках, проведенное с целью апробации биоаналитической методики, уточнения точек отбора проб и дизайна эксперимента, и основное исследование на мышах линии ICR CD1.

В пилотном исследовании использовали 15 самцов сирийских хомяков (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г. п. Кузьмолровский) в возрасте 10–11 нед. В основном исследовании использовали 240 самцов аутбредных мышей линии ICR CD1 (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ») в возрасте 10–11 нед. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

на основании следующих протоколов: № 1.43/22 от 05.10.2022 и № 1.29/23 от 14.07.2023.

Животных содержали группами в клетках при стандартных условиях (температура 15–22 °С, относительная влажность воздуха 45–65%) с древесными гранулами в качестве подстилки и кормили гранулированным полнорационным кормом в соответствии с требованиями нормативных документов¹.

Способ введения и дозы

В пилотном исследовании сирийским хомякам вводили МКАТ iC1 однократно внутривенно в яремную вену в дозе 5 мг/кг (предполагаемая терапевтическая доза, ТД). В основном исследовании мышам вводили МКАТ iC1 и iB20 однократно внутривенно в латеральную хвостовую вену в дозах 5 мг/кг (1 ТД) и 50 мг/кг (10 ТД).

Дизайн исследования

Дизайн исследования фармакокинетики моноклональных антител представлен в *таблице 1*. В пилотном исследовании на сирийских хомяках

Таблица 1. Дизайн исследования фармакокинетики моноклональных антител МКАТ iC1 и МКАТ iB20 на сирийских хомяках и мышах линии ICR CD1

Table 1. Design of pharmacokinetic study of monoclonal antibodies mAb iC1 and mAb iB20 in Syrian hamsters and ICR CD1 mice

Номер группы <i>Group number</i>	Количество животных <i>Amount of animals</i>	Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i>	Способ и кратность введения <i>Method and frequency of application</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	Время отбора биопроб <i>Sampling points</i>
Пилотное исследование, сирийские хомяки (самцы) <i>Pilot study, Syrian hamsters (males)</i>					
1	15	МКАТ iC1 <i>mAb iC1</i>	Внутривенно, однократно <i>Intravenously, single dose</i>	5	0 ч (до введения) у всех животных; 5 мин, 48 ч – у животных № 1–3; 15 мин, 8 ч – у животных № 4–6; 30 мин, 24 ч – у животных № 7–9; 1 ч, 72 ч – у животных № 10–12; 2 ч, 144 ч – у животных № 13–15 <i>0 h (prior to administration) from all animals; 5 min, 48 h from animals No. 1–3; 15 min, 8 h from animals No. 4–6; 30 min, 24 h from animals No. 7–9; 1 h, 72 h from animals No. 10–12; 2 h, 144 h from animals No. 13–15</i>
Основное исследование, мыши линии ICR CD1 (самцы) <i>Main study, ICR CD1 mice (males)</i>					
1	60	МКАТ iC1 <i>mAb iC1</i>	Внутривенно, однократно <i>Intravenously, single dose</i>	5	0 ч (до введения), 5 мин, 30 мин, 1 ч, 3 ч, 9 ч, 24 ч, 72 ч, 144 ч, 288 ч, 360 ч, 504 ч (по 5 животных на каждую временную точку) <i>0 h (prior to administration), 5 min, 30 min, 1 h, 3 h, 9 h, 24 h, 72 h, 144 h, 288 h, 360 h, and 504 h (five animals per each time point)</i>
2	60	МКАТ iC1 <i>mAb iC1</i>		50	
3	60	МКАТ iB20 <i>mAb iB20</i>		5	
4	60	МКАТ iB20 <i>mAb iB20</i>		50	

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng>
ГОСТ 34566-2019. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия.

($n=15$) у каждого животного (согласно предварительно присвоенному номеру) отбирали пробы крови в двух режимах: прижизненно из доральной вены (400 мкл) с восполнением объема циркулирующей крови и терминально из сердца (800 мкл) в процессе эвтаназии. В основном исследовании были сформированы 4 группы мышей (по 60 животных в группе), которые различались вводимым антителом и дозой. У мышей отбор крови (600 мкл) проводили из сердца в процессе эвтаназии.

Пробоподготовка

Кровь собирали в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем (Improvacuter, Guangzhou Improve Medical Instruments Co., LTD, Китай). Образцы крови выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин до образования сгустка, центрифугировали (3000 об/мин, 15 мин, центрифуга Z 216 V-2, Hermle Labortechnik GmbH, Германия). Полученные образцы сыворотки крови помещали в пластиковые пробирки и замораживали при температуре минус 78 °С.

Анализ образцов сыворотки крови

Для количественного определения МКАТ iC1 и iB20 в сыворотке крови использовали коммерческий набор реагентов для определения иммуноглобулинов методом ИФА «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (№ А-8662, АО «Вектор-Бест», Россия); чувствительность: 2,5 Ед/мл (0,2 мг/мл); аналитический диапазон: 5,0–100 Ед/мл (0,4–24 мг/мл). Перед анализом образцы сыворотки крови разводили в растворе для разведения сывороток (РРС) из набора реагентов (в 5–300 раз) согласно предварительно оптимизированному протоколу. Оптическую плотность измеряли на микропланшетном анализаторе CLARIOstar (BMG Labtech, Германия) при длинах волн 450 нм (основная) и 630 нм (референсная).

Валидация

Для валидации методик ИФА использовали растворы исследуемых моноклональных антител (МКАТ iC1 и iB20) в качестве стандартных образцов (СО), в РРС и модельных смесях (МС). Последние включали сыворотку крови интактных сирийских хомячков и мышей с добавлением антител в различных концентрациях

для получения калибровочных образцов и образцов для контроля качества (КК). Образцы КК с добавлением антитела МКАТ iC1 были приготовлены со следующими концентрациями: 25 мкг/мл (верхний предел количественного определения, ВПКО); 20 мкг/мл (верхний КК); 5 мкг/мл (средний КК); 2,5 мкг/мл (низкий КК); 1,25 мкг/мл (нижний предел количественного определения, НПКО). Контроли качества с добавлением антитела МКАТ iB20 имели следующие концентрации: 20 мкг/мл (ВПКО); 10 мкг/мл (верхний КК); 5,0 мкг/мл (средний КК); 2,5 мкг/мл (низкий КК); 1,5 мкг/мл (НПКО). Образцы КК готовили независимо от калибровочных образцов, используя предварительно приготовленные сток-растворы МКАТ iC1 и iB20.

Валидацию биоаналитических методик определения МКАТ iC1 в сыворотке крови сирийских хомячков, МКАТ iC1 и МКАТ iB20 в сыворотке крови мышей проводили в соответствии с нормативными требованиями² по следующим параметрам: селективность, аналитический (калибровочный) диапазон, нижний предел количественного определения, правильность (внутри и между циклами), прецизионность (внутри и между циклами), стабильность аналита.

Обработка данных

Концентрацию МКАТ iC1 и iB20 в образцах рассчитывали по калибровочным графикам, построенным с помощью программного обеспечения Mars 4.01 R2 (BMG Labtech, Германия)³. Калибровочные графики отражали зависимость концентрации IgG (мг/мл), определяемой по разности значений оптической плотности при 450 и 630 нм с помощью ИФА-набора, от известной концентрации моноклонального антитела (мкг/мл), внесенного в модельную смесь. Коэффициент корреляции (r) калибровочных кривых составлял не менее 0,99.

Фармакокинетические параметры (максимальная концентрация – C_{max} , площадь под кривой «концентрация – время» – AUC_{0-t} , среднее время удерживания – MRT, период полувыведения – $T_{1/2}$, клиренс – Cl) рассчитывали внемоделным методом статистических моментов [15] с помощью валидированного приложения PKSolver для Microsoft Office Excel (Microsoft, США)⁴.

В пилотном исследовании фармакокинетические параметры были рассчитаны по средним

² Guidance for Industry. Bioanalytical method for validation. FDA; 2018.

Решение Совета ЕЭК № 85 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов».

Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009). EMA; 2011.

³ <https://www.bmglabtech.com/>

⁴ <https://www.microsoft.com/>

значениям концентраций в каждой временной точке для всей группы животных. Дальнейшая статистическая обработка этих данных была невозможна.

В основном исследовании для расчета фармакокинетических параметров использовали индивидуальные значения концентраций анализа всех животных с одинаковыми номерами из соответствующих подгрупп (временных точек). Для всех полученных данных рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Распределение рассчитанных значений проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия анализировали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для данных, соответствующих нормальному распределению, применяли параметрические методы: непарный t -критерий Стьюдента. Для данных с отклонением от нормального распределения использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Схема исследования

Для оптимизации условий основного эксперимента было проведено пилотное исследование (рис. S1, опубликовано на сайте журнала⁵) с целью установления временных точек отбора образцов биоматериала, оценки диапазона концентраций анализа в биоматериале и пригодности выбранного метода анализа. Такой подход позволяет минимизировать количество используемых животных в соответствии с принципами 3Rs (“replacement, reduction, refinement”, «замена, сокращение, улучшение»), оптимизировать выбор аналитического метода и снизить затраты ресурсов. В качестве модели для пилотного исследования использовали сирийских хомяков, что обусловлено экспрессией ACE2 и их чувствительностью к SARS-CoV-2 [16–18]. Концентрацию моноклональных антител МКАТ iC1 и iB20 определяли в образцах сыворотки крови с помощью коммерческого ИФА-набора для количественного анализа общего IgG, что допустимо благодаря структурной близости с целевыми моноклональными антителами.

Результаты пилотного исследования фармакокинетики

Оценка пригодности ИФА-набора реагентов. Перед пилотным исследованием МКАТ iC1 была

оценена пригодность ИФА-набора реагентов для количественного определения IgG в сыворотке крови. Результаты подтвердили соответствие полученных данных требованиям производителя ИФА-набора: концентрация IgG в контрольном образце, входящем в состав набора, составила в среднем $8,9 \pm 0,9$ мг/мл (от $8,0 \pm 0,6$ до $10,0 \pm 0,7$ мг/мл в шести валидационных циклах), что укладывалось в паспортный диапазон 6,4–10,8 мг/мл. Это позволило перейти к апробации ИФА-набора для анализа моноклональных антител и валидации методики.

Валидация биоаналитической методики.

Показана селективность валидируемой методики и оценены ее аналитический диапазон (1,56–80 мкг/мл) и НПКО. Правильность (точность) и прецизионность внутри цикла и между циклами соответствовали критериям приемлемости. Показано, что МКАТ iC1 стабилен в сыворотке крови при температуре 2–8 °C в течение не менее 24 ч (табл. S1, опубликована на сайте журнала⁶).

Оценка фармакокинетики у сирийских хомяков. По результатам пилотного исследования построена кривая «концентрация – время» для МКАТ iC1 в сыворотке крови сирийских хомяков (рис. 1) и рассчитаны основные фармакокинетические параметры (табл. 2). Полученные данные свидетельствовали о длительном присутствии антитела в системном кровотоке, что позволило оптимизировать временные точки отбора биоматериала и длительность эксперимента для основного исследования.

Обоснование смены модельных животных для основного исследования. При проведении пилотного исследования на сирийских хомяках возникли технические трудности при внутривенном введении препарата, обусловленные следующими анатомическими особенностями животных: яремная вена, заслоненная защечными мешками, и отсутствие четких топографических ориентиров [19, 20]. Ввиду этого для основного исследования фармакокинетики МКАТ iC1 и iB20 были выбраны половозрелые самцы мышей, которые являются стандартной моделью в таких работах [21–24].

Результаты основного исследования фармакокинетики

Валидация методики иммуноферментного определения моноклональных антител. Валидация методик определения антител МКАТ iC1 и iB20 в сыворотке крови мышей выполнялась по следующим параметрам:

⁵ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-fig-s1>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>

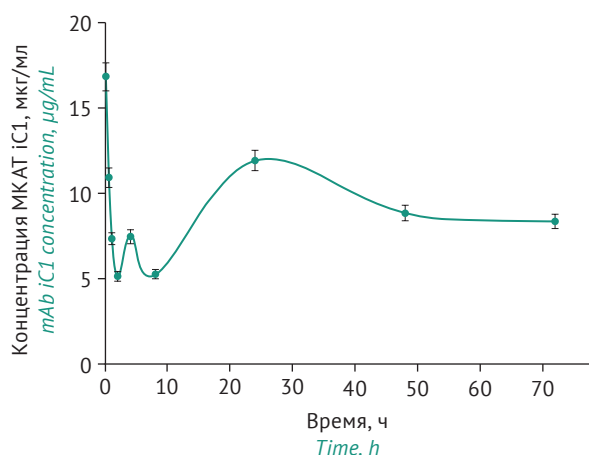


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Кривая «концентрация – время» моноклонального антитела МКАТ iC1 в сыворотке крови сирийских хомяков после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг.

Fig. 1. Concentration-time curve of mAb iC1 monoclonal antibody in the blood serum of Syrian hamsters after a single intravenous administration at a dose of 5 mg/kg of hamster body weight.

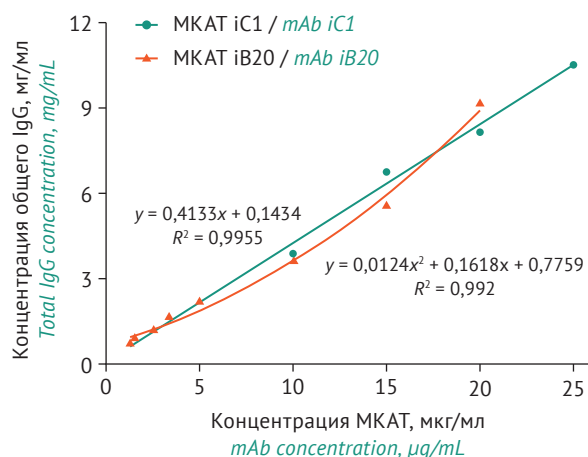


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Примеры зависимостей концентрации общего IgG, определяемой с использованием коммерческого набора реагентов, от концентрации моноклональных антител МКАТ iC1 и МКАТ iB20 в модельных образцах сыворотки крови мышей.

Fig. 2. Concentration of total IgG measured using a commercial reagent kit vs. concentration of monoclonal antibodies mAbs iC1 and mAbs iB20 in model samples of mouse serum.

селективность, специфичность, НПКО, аналитический диапазон, правильность (точность) и прецизионность, стабильность аналита (табл. S1, табл. S2, опубликованы на сайте журнала⁷; рис. 2).

Отсутствие перекрестной специфичности с эндогенными IgG мышей было подтверждено с помощью коммерческого ИФА-набора реагентов. Критерием специфичности методики служило отсутствие аналитического сигнала в бланк-пробах (PPC, нативная сыворотка крови мышей) при его четком детектировании в образцах, содержащих целевые аналиты – СО и модельные смеси (табл. S2).

Для установления аналитического диапазона методики в образцы сыворотки крови мышей вносили растворы МКАТ iC1 или iB20 для получения концентраций аналита от 1,25 до 25 мкг/мл, что обеспечивало значения оптической плотности в оптимальном для измерения диапазоне (0,1–2,0 ед.).

Количественное определение МКАТ iC1 и iB20 проводили с использованием калибровочных кривых, устанавливающих корреляционную связь между концентрацией антител и концентрацией общих IgG, измеренной с помощью набора реагентов (рис. 3). Несмотря на то что набор реагентов предназначен

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры* моноклонального антитела МКАТ iC1 в сыворотке крови сирийских хомяков после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг

Table 2. Main pharmacokinetic parameters* of mAb iC1 monoclonal antibody in the blood serum of Syrian hamsters after a single intravenous administration of 5 mg/kg

C_{max} , мкг/мл C_{max} , μg/mL	AUC_{0-t} , ч*мкг/мл AUC_{0-t} , h* μg/mL	$AUC_{0-\infty}$, ч*мкг/мл $AUC_{0-\infty}$, h*μg/mL	MRT, ч MRT, h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	Cl, нг/кг*ч Cl, ng/kg*h
16,79	646,34	1755,63	143,29	92,56	2,8

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. * параметры рассчитаны по средним значениям концентраций для каждой временной точки, статистический анализ (включая стандартное отклонение) невозможен; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация – время»; MRT – среднее время удерживания, $T_{1/2}$ – период полувыведения, Cl – клиренс.

Note. *, calculation was based on average concentration for each time point, thus further statistical analysis (including standard deviation) is not possible; C_{max} , mean maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the curve; MRT, mean residence time; $T_{1/2}$, half-life; Cl, clearance.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s2>

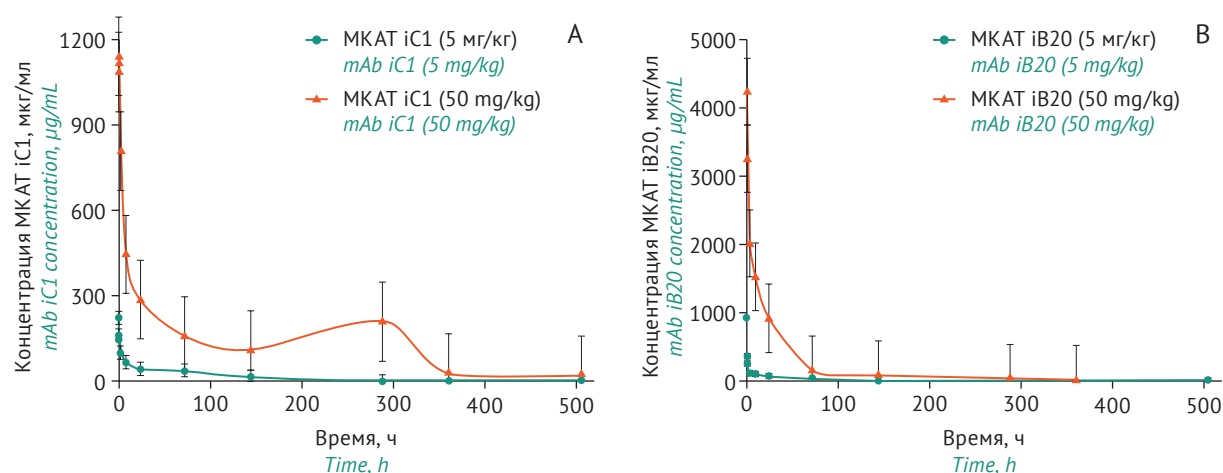


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Кривые «концентрация – время» моноклональных антител МКАТ iC1 (А) и МКАТ iB20 (В) в сыворотке крови мышей после однократного внутривенного введения в дозах 5 и 50 мг/кг ($n=5$, данные представлены в виде $M \pm SEM$).

Fig. 3. Concentration-time curves of mAb iC1 (A) and mAb iB20 (B) monoclonal antibody in mouse serum after single intravenous administration at doses of 5 mg/kg and 50 mg/kg ($n=5$, $M \pm SEM$).

для определения общего IgG, а не специфических антител МКАТ iC1 и iB20, его применение оказалось возможным благодаря структурному сходству анализов. Аналогичный подход был ранее использован авторами для анализа эритропоэтина и дарбопоэтина [25].

Калибровочные зависимости для двух изучаемых антител различались: для МКАТ iC1 наблюдалась линейная зависимость, а для МКАТ iB20 – нелинейная (рис. 2). Уравнение, описывающее зависимость для МКАТ iC1, применяли для расчета валидационных показателей (правильность и прецизионность) и пересчета концентрации в ходе фармакокинетического исследования. Для МКАТ iB20 применяли уравнение $y = -0,1526x^2 + 3,8248x - 2,0861$ ($r=0,9977$), полученное после преобразований, где x – концентрация общего IgG (мг/мл), y – концентрация МКАТ iB20 (мкг/мл).

В соответствии с нормативными требованиями к валидации аналитических методик⁸ для обеспечения приемлемых показателей правильности и прецизионности было определено минимально необходимое разведение (k_{min}) образцов сыворотки крови. Значение k_{min} составило 5 для МКАТ iC1 и 10 для МКАТ iB20. Дополнительно в ходе валидационных испытаний оценены краткосрочная стабильность анализов в сыворотке крови (при 2–8 °С в течение

24 ч) и долгосрочная стабильность анализов (при температуре ниже минус 70 °С в течение 21 сут).

Удовлетворительные результаты испытаний по всем валидационным параметрам (табл. S1) подтверждают применимость разработанных методик для фармакокинетических исследований МКАТ iC1 и iB20.

Оценка фармакокинетических параметров.

По результатам основного исследования были построены кривые «концентрация – время» для моноклональных антител МКАТ iC1 и iB20 в сыворотке крови мышей (рис. 3) и рассчитаны основные фармакокинетические параметры (табл. 3). Для моноклонального антитела МКАТ iC1 значения параметров C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ статистически значимо возрастали при увеличении дозы (t -критерий Стьюдента, $p < 0,05$). Низкие значения Cl для обоих антител свидетельствуют об их медленной элиминации из крови. Значения MRT и $T_{1/2}$ для обоих антител не зависели от введенной дозы ($p > 0,05$). В совокупности с низкими значениями клиренса это подтверждает длительное нахождение антител в системном кровотоке.

Полученные данные согласуются с известными фармакокинетическими характеристиками терапевтических моноклональных антител, для которых характерен длительный период полувыведения. Так, при однократном

⁸ Guidance for Industry. Bioanalytical method for validation. FDA; 2018.
Решение Совета ЕЭК № 85 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009). EMA; 2011.

Таблица 3. Средние значения фармакокинетических параметров моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2 (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), в сыворотке крови мышей после однократного внутривенного введения ($M \pm SD$)

Table 3. Pharmacokinetic parameters (mean values) of SARS-CoV-2 neutralising antibody mAb iC1 and mAb iB20 injection solutions in mouse serum ($M \pm SD$)

Параметры <i>Parameters</i>	МКАТ iC1 <i>mAb iC1</i>		МКАТ iB20 <i>mAb iB20</i>	
	5 мг/кг <i>5 mg/kg</i>	50 мг/кг <i>50 mg/kg</i>	5 мг/кг <i>5 mg/kg</i>	50 мг/кг <i>50 mg/kg</i>
C_{max} , мкг/мл <i>C_{max}, µg/mL</i>	235±56	1228±201	359±165	4442±884
AUC_{0-t} , ч×мкг/мл <i>AUC_{0-t}, h×µg/mL</i>	6458±2754	71 193±25 761	6344±2250	76 251±43 472
$AUC_{0-\infty}$, ч×мкг/мл <i>AUC_{0-\infty}, h×µg/mL</i>	9375±3911	77 936±23 571	9138±3343	99 075±24 612
MRT, ч <i>MRT, h</i>	134±89	210±31	124±75	114±37
$T_{1/2}$, ч <i>T_{1/2}, h</i>	80±42	137±43	73±31	134±66
Cl, нг/кг×ч <i>Cl, ng/kg×h</i>	0,59±0,16	0,8±0,02	0,61±0,24	0,53±0,12

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация – время»; MRT – среднее время удерживания, $T_{1/2}$ – период полувыведения, Cl – клиренс.

Note. C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the curve; MRT, mean residence time; $T_{1/2}$, half-life; Cl, clearance.

внутривенном введении мышам моноклонального антитела IgG1 (25 мкг) период полувыведения достигал 218±27 ч [26]. В ходе фазы I клинических исследований препарата на основе поликлональных IgG против SARS-CoV-2 (Ковид-глобулин) после однократного внутривенного введения в дозе 4 мл/кг период полувыведения из плазмы крови варьировал от 267 до 296 ч для двух серий препарата соответственно [1, 14]. Таким образом, совокупный анализ данных литературы и результатов настоящего исследования подтверждает общую фармакокинетическую особенность препаратов терапевтических антител IgG, а именно, длительную циркуляцию в системном кровотоке как у лабораторных животных, так и у человека.

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена пригодность коммерческого ИФА-набора реагентов (для общего IgG) для количественного определения человеческих моноклональных антител МКАТ iC1 и iB20 в биологических образцах с помощью иммуноферментного анализа.
2. На основании результатов пилотного фармакокинетического исследования на модели

сирийских хомячков оптимизирован дизайн основного исследования на модели мышей ICR CD1: определены временные точки отбора проб и длительность наблюдения.

3. Установлены основные фармакокинетические параметры двух моноклональных антител человека IgG1 каппа (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), нейтрализующих SARS-CoV-2, после однократного внутривенного введения мышам ICR CD1 в дозах 5 и 50 мг/кг. Значения параметров C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ статистически значимо возрастали при увеличении дозы. Для МКАТ iC1 в дозах 5 и 50 мг/кг значения C_{max} составили около 235 и 1228 мкг/мл, AUC_{0-t} – 6458 и 71 193 ч×мкг/мл. Для МКАТ iB20: C_{max} – 359 и 4442 мкг/кг, AUC_{0-t} – 6344 и 76 251 ч×мкг/мл. Значения MRT и $T_{1/2}$ не зависели от введенной дозы; $T_{1/2}$ для МКАТ iC1 – 80–137 ч; для МКАТ iB20 – 73–134 ч. В совокупности с низкими значениями клиренса это свидетельствует о длительном нахождении антител в системном кровотоке.
4. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшей доклинической и клинической разработки препаратов на основе МКАТ iC1 и iB20.

Литература/References

1. Смолянова ТИ, Багаева НС, Колганова МА и др. Изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против

COVID-19) (АО «Нацимбио», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(2):180–6. Smolyanova TI,

- Bagaeva NS, Kolganova MA, et al. Phase I pharmacokinetics study of drug «COVID-globulin» (specific human immunoglobulin against COVID-19). *Drug Development & Registration*. 2022;11(2):180–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186>
2. Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Чернобровкина ТЯ, Бурова СВ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYA, Burova SV. New coronavirus infection (COVID-19): Clinical and epidemiological aspects. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
 3. Struble EB, Rawson Jonathan MO, Stantchev T, Scott D, Shapiro MA. Uses and challenges of antiviral polyclonal and monoclonal antibody therapies. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1538. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051538>
 4. Liu STH, Mireta M, Lin G, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin intravenous (human) investigational product (COVID-HIGIV) in healthy adults: a randomized, controlled, double-blinded, phase 1 study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(3):e01514-22. <https://doi.org/10.1128/aac.01514-22>
 5. Huygens S, Preijers T, Swaneveld FH, et al. Dosing of convalescent plasma and hyperimmune anti-SARS-CoV-2 immunoglobulins: A phase I/II dose-finding study. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(4):497–509. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01351-w>
 6. Klasse PJ. Neutralization of virus infectivity by antibodies: Old problems in new perspectives. *Adv Biol*. 2014;2014:157895. <https://doi.org/10.1155/2014/157895>
 7. Coughlin MM, Prabhakar BS. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential. *Rev Med Virol*. 2012;22(1):2–17. <https://doi.org/10.1002/rmv.706>
 8. Zhang JS, Chen JT, Liu YX, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147–50. <https://doi.org/10.1002/jmv.20431>
 9. Guselnikov SV, Baranov KO, Kulemzin SV, et al. A potent, broadly neutralizing human monoclonal antibody that efficiently protects hACE2-transgenic mice from infection with the Wuhan, BA.5, and XBB.1.5 SARS-CoV-2 variants. *Front Immunol*. 2024;15:1442160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1442160>
 10. Gorchakov AA, Kulemzin SV, Guselnikov SV, et al. Isolation of a panel of ultra-potent human antibodies neutralizing SARS-CoV-2 and viral variants of concern. *Cell Discov*. 2021;7(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00340-8>
 11. Forte-Soto P, Albayaty M, Brooks D, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of half-life extended severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 neutralizing monoclonal antibodies AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) in healthy adults. *J Infect Dis*. 2023;227(10):1153–63. <https://doi.org/10.1093/infdis/jjad014>
 12. Schmidt, P, Gong, J, Narayan K, et al. Safety, pharmacokinetics, serum neutralizing titers, and immunogenicity of adintrevimab, a monoclonal antibody targeting SARS-CoV-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 dose-escalation study in healthy adults. *Infect Dis Ther*. 2023;12(5):1365–77. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00794-1>
 13. Nader A, Alexander E, Brintziki D, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody, sotrovimab, delivered intravenously or intramuscularly in Japanese and Caucasian healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(1):57–68. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01319-2>
 14. Николаева АМ, Иванов АВ, Смолянова ТИ, и др. Доклинические исследования нового иммуноглобулина для внутривенного введения против COVID-19. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):155–60. Nikolaeva AM, Ivanov AV, Smolyanova TI, et al. Preclinical evaluation of a new anti-COVID-19 intravenous immunoglobulin. *Drug Development & Registration*. 2023;12(1):155–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-155-160>
 15. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamics data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306–14. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.01.007>
 16. Muñoz-Fontela C, Dolwing WE, Funnell Simon GP, et al. Animal models for COVID-19. *Nature*. 2020;586(830):509–15. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>
 17. Sia SF, Yan LM, Chin Alex WH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020;583(7818):834–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>
 18. Francis ME, Goncin U, Kroeker A, et al. SARS-CoV-2 infection in the Syrian hamster model causes inflammation as well as type I interferon dysregulation in both respiratory and non-respiratory tissues including the heart and kidney. *PLoS Pathogens*. 2021;17(7):e1009705. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009705>
 19. Heatley JJ. Cardiovascular anatomy, physiology, and disease of rodents and small exotic mammals. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2009;12(1):99–113. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2008.08.006>
 20. Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP. *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. Academic Press; 2012. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-30495-X>
 21. Jones HM, Zhang Z, Jasper P, et al. A physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of monoclonal antibody pharmacokinetics from *in vitro* data. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(10):738–47. <https://doi.org/10.1002/psp4.12461>
 22. Eigenmann MJ, Karlsten TV, Krippenorr BF, et al. Interstitial IgG antibody pharmacokinetics assessed by combined *in vitro* and physiologically based pharmacokinetic modelling approaches. *J Physiol*. 2017;595(24):7311–30. <https://doi.org/10.1113/jp274819>
 23. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576–88. <https://doi.org/10.1002/psp4.12224>
 24. Covell DG, Barbet J, Holton OD, et al. Pharmacokinetics of monoclonal immunoglobulin G1, F(ab')₂, and Fab' in mice. *Cancer Res*. 1986;46(8):3969–78. PMID: 3731067.
 25. Карлина МВ, Фаустова НМ, Пожарицкая ОН, и др. Определение дарбопоетина альфа в плазме крови кроликов методом иммуноферментного метода. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;4(4):204–10. Karlina MV, Faustova NM, Pozharitskaya ON, et al. Determination of darbepoetin alfa in rabbit plasma by ELISA. *Drug Development & Registration*. 2016;4(4):204–10 (In Russ.). EDN: [SGJBTY](https://doi.org/10.1007/s40121-023-00794-1)
 26. Unverdorben F, Richter F, Hutt M, et al. Pharmacokinetic properties of IgG and various Fc fusion proteins in mice. *MAbs*. 2015;8(1):120–8. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1113360>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещены рисунок S1, таблицы S1 и S2.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-fig-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **T.N. Барыбина** – планирование исследования, анализ научной и методической литературы, сбор, обработка и систематизация экспериментальных данных, написание текста рукописи; **N.M. Фаустова** – разработка и валидация методики, обработка и систематизация данных; **M.V. Карлина** – расчет фармакокинетических параметров, обсуждение результатов, доработка текста рукописи; **V.M. Косман** – обсуждение результатов, редактирование текста рукописи; **P.P. Солодков** – подготовка образцов антител для исследований; **S.V. Кулемзин** – планирование и координация исследования, обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи; **M.N. Макарова** – критический пересмотр текста рукописи и иллюстраций; **V.G. Макаров** – утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Соответствие принципам этики. Протоколы исследования с использованием экспериментальных животных были одобрены на заседаниях биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протоколы № 1.43/22 от 05.10.2022 и № 1.29/23 от 14.07.2023).

Additional information. Figures S1, Tables S1 and S2 are published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-fig-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s2>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **T.N. Barybina** designed the study, analysed scientific and methodological literature, collected, processed and systematised experimental data, and drafted the manuscript; **N.M. Faustova** developed and validated methodology, processed and systematised the data; **M.V. Karlina** calculated pharmacokinetic parameters, discussed the results, and revised the manuscript; **V.M. Kosman** discussed the results and edited the manuscript text; **P.P. Solodkov** prepared mAb samples for research; **S.V. Kulemzin** planned and coordinated the study, discussed the results, and edited the manuscript text. **M.N. Makarova** critically revised the publication and illustrations. **V.G. Makarov** approved the final article text.

Ethics approval. Protocols of the animal study were approved by the Bioethics Committee (Meeting Minutes No. 1.43/22 of 5 October 2022 and No. 1.29/23 of 14 July 2023).

Об авторах / Authors

Барыбина Татьяна Николаевна / Tatiana N. Barybina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7428-9092>

Фаустова Наталья Михайловна, канд. хим. наук / Natalia M. Faustova, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>

Карлина Марина Валерьевна, канд. биол. наук / Marina V. Karlina, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Косман Вера Михайловна, канд. фарм. наук / Vera M. Kosman, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

Солодков Павел Павлович / Pavel P. Solodkov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2105-4553>

Кулемзин Сергей Викторович, канд. биол. наук / Sergey V. Kulemzin, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4706-623X>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук / Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук / Valery G. Makarov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 15.04.2025

После доработки 12.08.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 15 April 2025

Revised 12 August 2025

Accepted 12 December 2025