

УДК 57.017

## ФАРМАКОКИНЕТИКА ДВУХ ФОРМ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 В КРОВИ МЫШЕЙ

© 2019 г. И. В. Духовлинов<sup>1</sup>, О. А. Добровольская<sup>2</sup>, И. В. Евсюков<sup>1</sup>, \*, Е. Г. Богомолова<sup>2</sup>, Н. Н. Колмаков<sup>2</sup>, А. А. Луковенко<sup>3</sup>, Е. А. Фёдорова<sup>3</sup>, С. А. Ищук<sup>2</sup>, А. И. Орлов<sup>4</sup>, Е. В. Воробейчиков<sup>5</sup>, А. С. Симбирцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО “АТГ Сервис Ген”, Санкт-Петербург, 199034 Россия

<sup>2</sup>Институт Экспериментальной Медицины, Санкт-Петербург, 197376 Россия

<sup>3</sup>ООО “Биохимический Агент”, Санкт-Петербург, 190005 Россия

<sup>4</sup>ООО “Дакра Медикал”, Санкт-Петербург, 197101 Россия

<sup>5</sup>ООО “Полифарм”, Санкт-Петербург, 197101 Россия

\*E-mail: evsyukov007@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2019 г.

После доработки 22.04.2019 г.

Принята к публикации 24.04.2019 г.

В работе рассматривается фармакокинетика двух субстанций, содержащих в качестве активного вещества рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1). Первая субстанция (ИФР<sub>1</sub>) содержит собственно рекомбинантный ИФР1, вторая (ИФР<sub>2</sub>) – ИФР1, транслируемый с плазмидной ДНК, кодирующей ген этого белка *IGF-1*. Установлено, что при внутримышечном введении ИФР<sub>1</sub> время задержки его поступления в кровоток составляет 1.5–2 ч, а ИФР<sub>2</sub> – 24–25 ч. Это свидетельствует о наличии различных механизмов накопления данных веществ в системном кровотоке. Максимальное значение концентраций ИФР<sub>1</sub> в крови определяется через 5 ч после введения, ИФР<sub>2</sub> – через 125 ч после введения. Максимальные значения концентраций этих веществ сопоставимы между собой. Концентрация ИФР<sub>1</sub> в крови снижается до исходного значения через 12 ч после его введения, а концентрация ИФР<sub>2</sub> – через 216 ч. Параметры клиренса (Cl) и константы элиминации (*Ke*) рассматриваемых субстанций также имеют существенные различия, что подтверждает наличие быстрой и медленной динамики снижения их максимальных концентраций после внутримышечного введения. Различная динамика накопления субстанций в крови и их элиминация из кровотока после введения, а также различные значения параметров площади под фармакокинетической кривой (*AUC<sub>t</sub>*, *AUC<sub>∞</sub>*) демонстрируют, что ИФР<sub>2</sub> более продолжительное время находится в системном кровотоке, чем ИФР<sub>1</sub>. Это имеет существенное значение для формирования и выраженности фармакодинамических эффектов.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, инсулиноподобный фактор роста, рекомбинантный белок, плазмидная ДНК, ген *IGF-1*, внутримышечное введение

DOI: 10.1134/S0041377119070034

Способность чужеродной ДНК осуществлять синтез кодируемых ею белков применяется в фундаментальной науке, медицине и биотехнологии (Davis et al., 1996; Tsurumi et al., 1997; Romero et al., 2002). Например, при внутримышечном введении плазмидной ДНК, содержащей белок-кодирующий ген под контролем промотора, происходит поглощение ее мышечными клетками, которые индуцируют синтез этого белка (Wolff et al., 1990). В условиях *in vivo* процесс синтеза белка увеличивает время его накопления в системном кровотоке, что пролонгирует вза-

имодействие его молекул со специфическими рецепторами (Bonadio et al., 1999). Поэтому медленная кинетика изменений концентрации этого класса веществ в кровотоке представляется перспективной для терапии заболеваний, т.к. длительный процесс накопления и снижения активного вещества в крови повышает выраженность фармакодинамического эффекта.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1), является важным эндокринным медиатором действия гормона роста (Laviola et al., 2008; O’Kusky, Ping, 2012; Dyer et al., 2016). Этот белок воздействует на все виды клеток, в том числе на нейроны, стимулирует их пролиферацию, дифференцировку и выживаемость, способен проникать в головной мозг при ин-

**Принятые сокращения:** ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ИФР<sub>1</sub> – субстанция, содержащая рекомбинантный ИФР1, ИФР<sub>2</sub> – субстанция, содержащая ИФР1, транслируемый с плазмидной ДНК, кодирующей ген этого белка *IGF-1*.