

ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ $IFN\alpha$ И $IFN\gamma$ ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Кравченко Э.В.¹, Безрукова Е.В.¹, Воробейчиков Е.В.¹,
Скворцов Н.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Полипозный риносинусит является хроническим воспалительным заболеванием слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. По отрицательному влиянию на качество жизни сравним с сахарным диабетом и гипертонической болезнью. На данный момент не существует методов, позволяющих добиться стойкой ремиссии данной патологии. В связи с этим актуальным является разработка компонентов терапии, направленной на снижение хронической воспалительной реакции. Рекомбинантный интерферон обладает антипролиферативной активностью и корригирует дефицит эндогенных регуляторных молекул, что позволяет рассматривать этот класс иммуномодулирующих препаратов в качестве перспективного компонента консервативной иммунотерапии для полипозного риносинусита.

В качестве предлагаемого препарата была выбрана композиция, включающая: $IFN\alpha 2b$ — 1 млн МЕ, $IFN\gamma$ — 500 тыс. МЕ, хитозан, янтарная кислота и диметилсульфоксид (ДМСО). Подобная форма в виде раствора для интраназального применения позволяет обеспечить высокий комплаенс пациентов в связи с неинвазивностью терапии. Выбор подобного состава обусловлен следующим. Хитозан является биологическим полимером, способствующим повышению биодоступности белковых соединений для слизистых оболочек организма, что имеет значение для формирования локального терапевтического эффекта и снижения системных побочных реакций. Янтарная кислота — вещество с выраженным антиоксидантным эффектом, обеспечивающая естественную коррекцию клеточного метаболизма, что также важно для усиления противовоспалительного действия. ДМСО — химическое вещество, которое применяется как локальное противовоспалительное средство для доставки действующих активных веществ в ткани.

Адрес для переписки:

Кравченко Эдуард Витальевич
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Россия, г. Калининград, ул. Герцена, 7а, кв. 2.
Тел.: 8 (911) 864-12-00.
E-mail: edi-k007@mail.ru

Address for correspondence:

Eduard V. Kravchenko
I. Mechnikov North-Western State Medical University.
7a Herzen St, Apt 2
Kaliningrad
Russian Federation
Phone: +7 (911) 864-12-00.
E-mail: edi-k007@mail.ru

Образец цитирования:

Э.В. Кравченко, Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков,
Н.В. Скворцов «Оценка фармакокинетики
экспериментальной комбинированной формы $IFN\alpha$ и
 $IFN\gamma$ при интраназальном применении» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 5. С. 953-960.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-16823

© Кравченко Э.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Kravchenko, E.V. Bezrukova, E.V. Vorobeychikov,
N.V. Skvortsov "Evaluation of the pharmacokinetics of
an experimental combined form of $IFN\alpha$ and $IFN\gamma$ for
intranasal use", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 5, pp. 953-960.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-16823

© Kravchenko E.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-16823

Для лабораторной оценки эффективности вспомогательных компонентов предлагаемой композиции в создании локального эффекта были выбраны крысы породы Wistar в количестве 30 животных, которым однократно интраназально вводилась предлагаемая форма препарата (IFN1). Контрольная группа включала 30 животных, которым поочередно интраназально вводились аналогичная дозировка IFN α 2b и IFN γ , растворенных в воде для инъекций (IFN2). Взятие образцов крови у животных проводили до введения препаратов и после их введения через 15, 30, 60, 120, 180, 240 и 300 мин. Количественное определение концентраций интерферонов в образцах крови проводили иммуноферментным способом при использовании тест-систем ELISA-IFN- α (Россия) на планшетном спектрофотометре Multiscan FC Thermo Scientific (Германия). Для оценки зависимости изменений концентрации в крови животных от времени, прошедшего после их введения, использовали стандартные фармакокинетических модели, обеспечивающие максимальную корреляцию между экспериментальными значениями концентраций интерферона и их расчетными значениями. Далее определяли интеграл от начального момента времени до бесконечности, что соответствовало площади под фармакокинетической кривой и позволяло провести расчет ряда фармакокинетических характеристик.

Получены следующие показатели: 1) Площадь под фармакокинетической кривой (AUCt) нг/мл/мин – IFN1 = 683,0; IFN2 = 1707,7. 2) Константа всасывания (Kr) – IFN1 = 0,13096; IFN2 = 0,03836. 3) Константа всасывания (Kel) – IFN1 = 0,00177; IFN2 = 0,00317. 4) Клиренс (Cl) мл/мин – IFN1 = 129,35; IFN2 = 51,73.

На основании различий значений фармакокинетических параметров (AUC_t) для препаратов IFN1 и IFN2 можно сделать заключение, что применение композиции на основе хитозана, янтарной кислоты и ДМСО приводит к выраженной задержке интерферона в слизистой оболочке носа, что обеспечивает выраженный локальный терапевтический эффект и позволяет добиться меньших системных побочных реакций. Данная композиция целесообразна для дальнейших клинических исследований эффективности иммунотерапии полипозного риносинусита.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, иммунотропная терапия, консервативное лечение, IFN α 2b, IFN γ

EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS OF AN EXPERIMENTAL COMBINED FORM OF IFN α AND IFN γ FOR INTRANASAL USE

Kravchenko E.V.^a, Bezrukova E.V.^a, Vorobeychikov E.V.^a, Skvortsov N.V.^b

^a I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Polypous rhinosinusitis is a chronic inflammatory disease of the nasal mucosa and paranasal sinuses. Recombinant interferon has antiproliferative activity and corrects the deficiency of endogenous regulatory molecules, which allows us to consider this class of immunotropic drugs as a promising component of conservative immunotherapy for polyposis rhinosinusitis. Purpose of the study: To select the optimal composition of the experimental composition of interferons and evaluate their pharmacokinetic parameters in laboratory animals.

For laboratory evaluation of the effectiveness of the auxiliary components of the proposed composition in creating a local effect, Wistar rats in the amount of 30 animals were selected, to which the proposed form of the drug (IFN1) was administered once intranasally. The control group included 30 animals that were alternately administered intranasally with a similar dose of IFN α 2b and IFN γ dissolved in water for injection (IFN2). Quantitative determination of interferon concentration in blood samples was carried out using the enzyme immunoassay method. To assess the dependence of changes in concentrations in the blood of animals on the time elapsed after their administration, standard pharmacokinetic models were used. Next, the integral from the initial moment of time to infinity was determined, which corresponded to the area under the pharmacokinetic curve and made it possible to calculate a number of pharmacokinetic characteristics.

The following indicators were obtained: 1) Area under the pharmacokinetic curve (AUCt) ng/ml/min – IFN1 = 683.0; IFN2 = 1707.7. 2) Absorption constant (Kp) – IFN1 = 0.13096; IFN2 = 0.03836. 3) Suction constant (Kel) – IFN1 = 0.00177; IFN2 = 0.00317. 4) Clearance (Cl) ml/min – IFN1 = 129.35; IFN2 = 51.73.

Based on the differences in the values of pharmacokinetic parameters (AUCt) for the IFN1 and IFN2 preparations, it can be concluded that the use of a composition based on chitosan, succinic acid and DMSO leads to a pronounced retention of interferon in the nasal mucosa, which provides a pronounced local therapeutic effect and allows for fewer systemic adverse reactions. This composition is suitable for further clinical studies of the effectiveness of immunotherapy for polyposis rhinosinusitis.

Keywords: polypous rhinosinusitis, immunotropic therapy, conservative treatment, IFN α 2b, IFN γ

Сокращения

ПРС – полипозный риносинусит, ГКС – глюкокортикостероиды, ДМСО – диметилсульфоксид, IFN – интерферон.

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, сопровождающееся ремоделированием тканей и формированием полипозных разрастаний. Основными жалобами при этой патологии являются: постоянная заложенность носа, ринорея и снижение обоняния, оказывающие значительное влияние на качество жизни пациентов.

Современный подход к терапии ПРС заключается в консервативной тактике в связи с низкой эффективностью оперативных методов лечения. Для консервативного лечения ПРС с высоким уровнем доказанной эффективности (уровень доказательства Ia) применяют аэрозольные и системные глюкокортикостероиды [2, 3, 6, 7]. Высокий локальный терапевтический эффект гормональной терапии ПРС связывают с уменьшением системной активности гормонального препарата, т. е. с минимальным его поступлением в системный кровоток. При этом основное количество гормонального препарата остается в слизистой оболочке носа и связываются с глюкокортикостероидными (ГКС) рецепторами, что обеспечивает развитие продолжительного фармакодинамического эффекта. Однако данная терапия не позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания. В связи с этим актуальным является разработка компонентов терапии, направленной на снижение хронической воспалительной реакции.

Проведенные исследования терапии ПРС на основе применения рекомбинантного IFN α 2b путем его инъекционного введения в полипозную ткань показали положительную эффективность иммунотерапии, которая сохранялась в течение года [1]. Рекомбинантный интерферон обладает антипролиферативной активностью и корректирует дефицит эндогенных регуляторных молекул [4, 8], что позволяет рассматривать этот

класс иммунотропных препаратов в качестве перспективного компонента консервативной иммунотерапии для ПРС. Однако инъекционное введение рекомбинантного интерферона в ткань полипа снижает комплаентность его применения и может вызвать развитие нежелательных реакций организма в виде кратковременного повышения температуры (гриппоподобный синдром), связанное, как правило, с поступлением препарата в системный кровоток. Для повышения комплаентности использования этого препарата и снижения риска возникновения нежелательных реакций актуальна разработка композиции интерферона, которая при локальном введении обеспечивает задержку максимального количества белка в слизистой оболочке полипозной ткани и его минимальное поступление в системный кровоток. Для получения такой формы рекомбинантного интерферона предлагается использовать композицию для интраназального введения, содержащую рекомбинантные IFN α 2b и IFN γ , хитозан, янтарную кислоту и диметилсульфоксид (ДМСО). Хитозан является биологическим полимером, способствующим повышению биодоступности белковых соединений для слизистых оболочек организма [5], что имеет значение для формирования локального терапевтического эффекта. Янтарная кислота – вещество с выраженным антиоксидантным эффектом, обеспечивающая естественную коррекцию клеточного метаболизма, что также важно для усиления противовоспалительного действия предлагаемой композиции. ДМСО – известное химическое вещество, которое применяется как локальное противовоспалительное средство и для доставки действующих активных веществ в ткани.

Цель исследования – подобрать оптимальный состав экспериментальной композиции интерферонов и оценить их фармакокинетические параметры на лабораторных животных.

Материалы и методы

Для выбора оптимального состава предлагаемой композиции была подготовлена серия образцов, содержащих различные соотношения ее компонентов (хитозана, янтарной кислоты,

ДМСО). Далее сухой рекомбинантный IFN α 2b предварительно растворяли в этих образцах композиций и интраназально вводили крысам породы Wistar весом 320,0 г. Через 30 мин и 60 мин после введения композиций определяли концентрацию IFN α 2b в крови животных. Для взятия образцов крови крыс подключали к системе автоматического взятия образцов крови (DiLab Accusampler, Швеция), что позволяло определять прижизненные концентрации рекомбинантного белка в крови крыс в указанные периоды времени. Взятие образцов крови проводили из предварительно катетеризированной правой яремной вены животных. Количественное определение концентраций интерферона в крови крыс проводили иммуноферментным способом, используя тест-систему ELISA-IFN- α (Россия) на планшетном спектрофотометре Multiscan FC Thermo Scientific (Германия). Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Далее, аналогично IFN α 2b, происходил подбор оптимального состава композиции, включающий IFN γ . Определение концентраций интерферона в крови животных проводили аналогичным иммуноферментным способом. Ре-

зультаты эксперимента представлены в таблице 2.

Дальнейшая оценка основных фармакокинетических параметров интерферона на фоне заявляемой композиции может проводиться при использовании IFN α 2b и/или IFN γ , т. к. динамика изменений концентраций этих препаратов в крови крыс через 30 мин и 60 мин после их введения имеет сходную направленность.

Для оценки фармакокинетических параметров IFN α 2b была создана композиция, содержащая: фармакопейный лиофильный препарат рекомбинантного IFN α 2b; хитозан с молекулярной массой 73 кДа $\pm$ 20,0% со степенью деацетилирования 75,0-90,0%; янтарную кислоту и диметилсульфоксида (ДМСО). Для получения этой композиции использовали хитозан, который предварительно растворяли в 0,1 Н растворе янтарной кислоты с добавлением ДМСО до 1,0%. Эту композицию использовали для растворения рекомбинантного IFN α 2b, которую интраназально вводили животным группы 1. В качестве вещества сравнения использовали фармакопейный лиофильный препарат рекомбинантного IFN α 2b, который растворяли в воде для инъек-

ТАБЛИЦА 1. ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЗАЯВЛЯЕМОЙ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ IFN α 2b

TABLE 1. OPTIMIZATION OF THE COMPONENT COMPOSITION OF A COMPOSITION INCLUDING IFN α 2b

№ к No. c	Доза IFN α 2b, нг/мл	Содержание компонентов в заявляемой композиции, мас. % The content of the components in the claimed composition, by weight. %			Концентрации IFN в крови (нг/мл) после введения через: IFN concentrations in the blood (ng/ml) after administration through:		
		Янтарная кислота Succinic acid	Хитозан Chitosan	ДМСО DMSO	Вода Water	30 мин 30 min	60 мин 60 min
1	90100	0,00	0,00	0,00	остальное other	3,60	4,40
2	89050	0,10	0,10	0,10		3,72	4,55
3	86800	0,50	0,50	0,05		2,20	1,90
4	87650	1,00	0,50	0,10		1,40	1,25
5	88200	0,10	1,00	0,05		1,25	1,20
6	89000	0,50	1,00	0,05		1,26	1,12
7	91000	1,20	1,00	0,10		1,20	1,05
8	87500	1,00	1,20	0,10		1,10	1,10
9	88100	0,10	1,00	0,05		1,12	1,07
10	87690	0,10	1,00	0,02		1,09	1,00
11	89000	0,10	1,00	0,01		1,05	1,00
12	88100	0,10	1,10	0,01		1,13	1,10

Примечание. № к – номер композиции; средняя доза IFN α 2b (М) 88515,83 нг/мл, стандартное отклонение (Sd) $\pm$ 1178,91.

Note. No. c, number composition; average dose IFN α 2b (M) 88515.83 ng/mL, standard deviation (Sd) $\pm$ 1178.91.

ТАБЛИЦА 2. ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЗАЯВЛЯЕМОЙ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ IFN γ
TABLE 2. OPTIMIZATION OF THE COMPONENT COMPOSITION OF A COMPOSITION INCLUDING IFN γ

№ к No. c	Доза IFN γ , нг/мл Dose IFN γ , ng/ml	Содержание компонентов в заявляемой композиции, мас. % The content of the components in the claimed composition, by weight. %				Концентрации IFN в крови (нг/мл) после введения через: The content of the components in the claimed composition, by weight. %	
		Янтарная кислота Succinic acid	Хитозан Chitosan	ДМСО DMSO	Вода Water	30 мин 30 min	60 мин 60 min
1	52400	0,00	0,00	0,00	остальное other	3,94	5,25
2	55000	0,10	0,00	0,00		3,57	5,10
3	54900	0,50	0,10	0,00		3,41	4,90
4	54410	1,00	0,50	0,01		2,68	2,40
5	54800	0,10	1,00	0,05		1,10	1,02
6	56700	0,50	1,00	0,01		0,75	0,81
7	57200	1,20	1,00	0,10		0,80	0,86
8	56500	1,00	1,20	0,10		0,79	0,84
9	58050	0,10	1,00	0,05		0,70	0,72
10	57300	0,10	1,00	0,02		0,62	0,70
11	56800	0,10	1,00	0,01		0,54	0,60
12	54800	0,10	1,10	0,01		0,51	0,58

Примечание. № к – номер композиции; средняя доза IFN γ (М) 55738,33 нг/мл; стандартное отклонение (Sd) $\pm$ 1608,75.

Note. No. c, number composition; average dose IFN γ (M) 55738.33 ng/mL, standard deviation (Sd) $\pm$ 1608.75.

ций и интраназально вводили животным группы 2.

В эксперименте использовали половозрелых самцов крыс породы Wistar весом 320,0 г. Перед интраназальным введением композиций интерферонов животным на фоне общей ингаляционной анестезией препаратом «Изофлуран», подаваемого прибором Univertor 410 Anesthesia Unit (Мальта), проводили катетеризацию яремной вены катетером SCI-cat C-2V01 (Россия). Далее животное подключали к системе автоматического взятия образцов крови (DiLab Accusampler, Швеция), что позволяло, используя одно животное определять прижизненные концентрации рекомбинантного белка в его крови в течение заданных интервалов времени. Правая яремная вена была выбрана из соображений легкой доступности для введения катетера и низкому риску кровопотери. Система забора крови представлена на рисунке 1.

Животным группы 1 интраназально и однократно вводили рекомбинантный IFN α 2b (IFN1), предварительно растворенный в заявляемой композиции. Доза IFN α 2b составляла 88345 нг/мл. Животным группы 2 интраназально и однократно вводили рекомбинантный IFN α 2b

(IFN2), предварительно растворенный в воде для инъекций в аналогичных дозировках. Взятие образцов крови у животных проводили до введения препаратов и после их введения через 15, 30, 60, 120, 180, 240 и 300 мин.

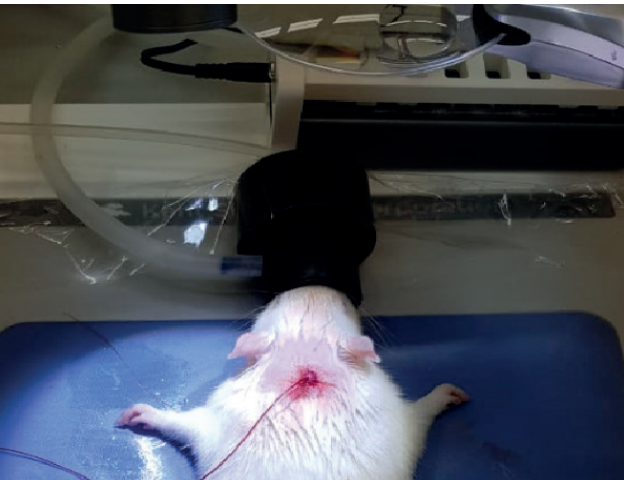


Рисунок 1. Катетеризация вены крысы, подключенной к наркозному аппарату

Figure 1. Catheterization of a rat vein connected to an anesthetic device

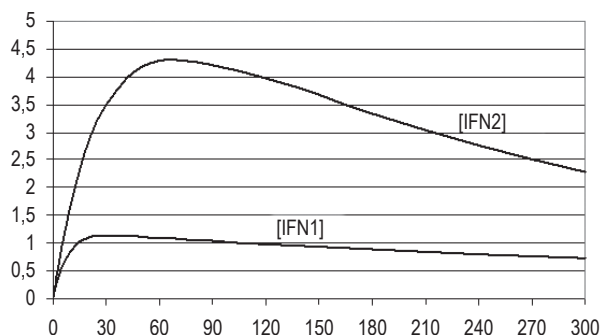


Рисунок 2. Зависимость изменений концентраций интерферона $\alpha 2b$ в крови крыс после однократного интраназального введения

Примечание. [IFN1] – опытные значения концентрации интерферона, предварительно растворенного в композиции, содержащей хитозан, янтарную кислоту и ДМСО. [IFN2] – контрольные значения концентрации интерферона, предварительно растворенного в воде для инъекций. Ось абсцисс – время, прошедшее после введения препарата, мин. Ось ординат – концентрация препарата в крови животного, нг/мл

Количественное определение концентраций интерферонов в образцах крови проводили иммуноферментным способом при использовании тест-систем ELISA-IFN- α (Россия) на планшетном спектрофотометре Multiscan FC Termo Scientific (Германия). Для оценки зависимости изменений концентраций [IFN1] и [IFN2] в крови животных от времени (t), прошедшего после их введения, использовали стандартные фармакокинетические модели, обеспечивающие максимальную корреляцию между экспериментальными значениями концентраций интерферона и их расчетными значениями. Далее определяли интеграл от начального момента времени до бесконечности, что соответствовало площади под фармакокинетической кривой (AUCt) и позволяло провести расчет основных фармакокинетических характеристик.

Для оценки изменений контрольных значений концентраций интерферона [IFN2] в крови крысы после интраназального введения использовали фармакокинетическое выражение следующего вида:

$$[IFN2] = A(\exp^{-\alpha t} - \exp^{-\beta t}) \quad (1)$$

где: [IFN2] – концентрация интерферона в крови после его введения, нг/мл; A – значения предэкспоненциального параметра (коэффициента); α , β – параметры, связанные с относительным распределением препарата; t – время, прошедшее после введения препарата, мин. В результате расчетов значений параметров (A, α , β)

для выражения (1) была получена зависимость контрольных значений [IFN2] от времени (t):

$$[IFN2] = 5,903(\exp(-0,00317t) - \exp(-0,03836t)) \quad (2)$$

Коэффициент корреляции (r) между экспериментальными и расчетными значениями [IFN2] составил 0,965 ($p < 0,01$), что демонстрирует его статистическую значимость и позволяет с приемлемой точностью использовать данное выражение для оценки контрольных изменений концентраций интерферона в крови животного.

Для оценки изменений опытных значений концентраций интерферона [IFN1] в крови крысы после интраназального введения также применяли фармакокинетическое выражение (1). После проведенных расчетов и определения значений параметров (A, α , β) была получена зависимость значений [IFN1] от времени (t) следующего вида:

$$[IFN1] = 1,224(\exp(-0,00177t) - \exp(-0,13096t)) \quad (3)$$

Коэффициент корреляции (r) между экспериментальными и расчетными значениями для [IFN1] составил 0,940 ($p < 0,01$), что также показывает его статистическую значимость и позволяет с достаточной точностью применять выражение для оценки изменений в крови животного концентрации интерферона. На рисунке 2 представлена графическая интерпретация выражений (2) и (3), а именно зависимость изменений концентраций IFN $\alpha 2b$ в крови крыс после однократного интраназального введения.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что задержка поступления препарата IFN $\alpha 2b$ в кровоток после интраназального введения композиции происходит при увеличении концентраций хитозана и снижении концентраций ДМСО. Увеличение в заявляемой композиции концентрации хитозана в интервале 0,1-0,5 (мас. %) не вызывает выраженную задержку поступления IFN $\alpha 2b$ в системный кровоток крыс. Повышение концентраций хитозана до 1,0-1,2 (мас. %) вызывает более значительную задержку поступления IFN $\alpha 2b$ после введения. Однако оптимальная концентрация хитозана в заявляемой композиции не превышает 1,00 (мас. %), т. к. дальнейшее увеличение концентрации этого ингредиента в композиции до 1,1-1,2 (мас. %) не оказывает значимого влияния на изменение концентраций IFN $\alpha 2b$ в крови крыс. Оптимальная концентрация ДМСО в заявляемой композиции не превышает 0,05 (мас. %). Оптимальная концентрация янтарной кислоты в заявляемой композиции не превышает 0,10 (мас. %)

Полученные результаты демонстрируют, что на задержку поступления препарата IFN γ в системный кровоток после интраназального введения в основном влияют концентрации хитозана и ДМСО. При повышении концентраций хитозана и снижении концентраций ДМСО отмечается оптимальный интервал концентраций указанных компонентов, обеспечивающих выраженную задержку поступления IFN γ в системный кровоток крыс после интраназального введения. Так, оптимальная концентрация хитозана в заявляемой композиции не превышает 1,00 (мас. %). Оптимальная концентрация ДМСО в заявляемой композиции не превышает 0,05 (мас. %). Оптимальная концентрация янтарной кислоты в заявляемой композиции не превышает 0,10 (мас. %).

Получены следующие фармакокинетические показатели концентраций интерферона в крови крысы после интраназального введения IFN α 2b, растворенного в экспериментальной композиции (IFN1) и контрольной группой (IFN2):

1) Площадь под фармакокинетической кривой (AUCt) нг/мл/мин – IFN1 = 683,0; IFN2 = 1707,7.

2) Константа всасывания (Kr) – IFN1 = 0,13096; IFN2 = 0,03836.

3) Константа всасывания (Kel) – IFN1 = 0,00177; IFN2 = 0,00317.

4) Клиренс (Cl) мл/мин – IFN1 = 129,35; IFN2 = 51,73.

Различия в значениях параметра (AUS) в ~2,5 раза подтверждает наличие задержки в слизистой оболочке носа [IFN1] после его введения, т. к. его выраженного поступления в кровоток не происходит. Значения параметра (Kel) сопоставимы между IFN1 и IFN2, значения параметра (Cl) демонстрируют отсутствие эффекта кумуляции препаратов.

Анализ изменений концентраций в крови [IFN2] демонстрирует, что максимальная концентрация препарата фиксируется в интервале 4,3-4,4 нг/мл и определяется через 60-70 мин после его введения. Анализ изменений концен-

траций в крови [IFN1] показывает, что его максимальная концентрация находится в интервале 1,13-1,14 нг/мл и определяется через 30-35 мин после его введения. Это означает, что динамика повышения концентраций контрольных и опытных значений интерферона в крови крыс имеет различия.

Интраназальное введение интерферона, который предварительно растворяли в композиции, содержащей хитозан, янтарную кислоту и ДМСО, обеспечивает более быструю динамику увеличения концентрации препарата в крови, чем введение его после растворения в воде для инъекций. Значения максимальных концентраций интерферонов в крови животных также различаются, что свидетельствует о наличии эффекта задержки препарата в слизистой оболочке носа и ограничения его дальнейшего проникновения в кровоток. По-видимому, этот эффект происходит за счет специфических свойств хитозана, увеличивающего время контакта интерферона со слизистой оболочкой носа. Снижение максимальных значений [IFN2] и [IFN1] после введения наблюдали в течение 60-300 мин и 30-300 мин соответственно. Однако при растворении интерферона в заявляемой композиции отмечается более медленная динамика снижения концентрации препарата в крови крысы.

Выводы

На основании различий значений фармакокинетических параметров (AUC_t) для препаратов IFN1 и IFN2 можно сделать заключение, что применение композиции на основе хитозана, янтарной кислоты и ДМСО приводит к выраженной задержке интерферона в слизистой оболочке носа, что обеспечивает выраженный локальный терапевтический эффект и позволяет добиться меньших системных побочных реакций. Данная композиция целесообразна для дальнейших клинических исследований эффективности иммунотерапии полипозного риносинусита.

Список литературы / References

1. Безрукова Е.В., Конусова В.Г., Воробейчиков Е.В., Симбирцев А.С. Применение рекомбинантного интерферона α 2b (Интерфераль) и γ -D-глутамил-L-триптофана (Бестим) для консервативного лечения хронического полипозного риносинусита // Цитокины и воспаление, 2019. Т. 18, № 1-4. С. 97-101. [Bezrukova E.V. Konusova V.G., Vorobeychikov E.V., Simbirtsev A.S. Use of recombinant interferon α 2b (Interferal) and γ -D-glutamyl-L-tryptophan (Bestim) for the conservative treatment of chronic polypous rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2019, Vol. 18, no. 1-4, pp. 97-101. (In Russ.)]
2. Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шачнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в российской Федерации // Российская оториноларингология, 2019. Т. 18, № 1 (98). С. 124-135. [Savlevich E.L., Egorov V.I., Shachnev K.N., Tatarenko N.G. Analysis of treatment regimens for polypous

rhinosinusitis in the Russian Federation . *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2019, Vol. 18, no. 1 (98), pp. 124-135. (In Russ.)]

3. de Greve G., Hellings P.W., Fokkens W.J., Pugin B., Steelant B., Seys S.F. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin. Transl. Allergy*, 2017, Vol. 7, 22. doi: 10.1186/s13601-017-0157-8.

4. Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 98, no. 2, pp. 185-194.

5. Khutoryanskiy V.V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. *Macromol. Biosci.*, 2011, Vol. 11, no. 6, 748-764.

6. Stevens W.W., Lee R.J., Schleimer R.P., Cohen N.A. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, pp. 1442-1453,

7. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2016, Vol. 4, no. 4, pp. 565-572.

8. Teijaro J.R. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr. Opin. Virol.*, 2016, Vol. 16, pp. 31-40.

Авторы:

Кравченко Э.В. — аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Безрукова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Воробейчиков Е.В. — к.м.н., ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Скворцов Н.В. — младший научный сотрудник ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Kravchenko E.V., Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Bezrukova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Vorobeychikov E.V., PhD (Medicine), I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Skvortsov N.V., Junior Research Associate, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 31.03.2024
Отправлена на доработку 08.04.2024
Принята к печати 10.04.2024

Received 31.03.2024
Revision received 08.04.2024
Accepted 10.04.2024