



Изучение фармакокинетики препарата «Малобен» при однократном и многократном дозировании у добровольцев

**П. К. Карнакова^{1,2}✉, Т. Н. Комаров^{1,2}, Н. С. Багаева¹, Д. Ю. Ивкин²,
О. А. Арчакова¹, И. Е. Шохин^{1,2}, И. А. Наркевич²**

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ Контактное лицо: Карнакова Полина Константиновна. E-mail: p.karnakova@cpha.ru

ORCID: П. К. Карнакова – <https://orcid.org/0000-0002-7518-0777>;
Т. Н. Комаров – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>;
Н. С. Багаева – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;
Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>;
О. А. Арчакова – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;
И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>;
И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 10.11.2025

Статья принята в печать: 27.11.2025

Статья опубликована: 28.11.2025

Резюме

Введение. Малобен – новый лекарственный препарат для лечения заболеваний печени с не изученной ранее фармакокинетикой у человека.

Цель. Определение фармакокинетических параметров препарата «Малобен», таблетки (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), при однократном и многократном применении у здоровых добровольцев в рамках клинического исследования (КИ) I фазы.

Материалы и методы. КИ I фазы проводилось в два этапа. В первом этапе участвовали 24 добровольца, разделенных на 3 когорты по 8 человек: добровольцы когорты 1 получали по 60 мг малобена однократно, когорты 2 – по 120 мг однократно, когорты 3 – по 180 мг однократно. Во втором этапе участвовали добровольцы, завершившие участие в предыдущем этапе: добровольцы когорты 4 получали суточную дозу 60 мг, когорты 5 – суточную дозу 120 мг, когорты 6 – суточную дозу 180 мг. Для определения концентраций малобена в плазме крови добровольцев использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). На основании полученных в ходе аналитического этапа концентраций малобена в плазме крови добровольцев после однократного и многократного перорального приема малобена были изучены его фармакокинетические параметры.

Результаты и обсуждение. Фармакокинетические параметры малобена оценивались в 6 когортах по 8 добровольцев. Средние значения C_{max} составили $18,09 \pm 8,06$, $41,36 \pm 5,63$ и $51,81 \pm 11,05$ нг/мл при однократном дозировании в когортах 1–3 и $37,93 \pm 20,98$, $70,83 \pm 37,37$ и $78,98 \pm 37,03$ нг/мл при многократном дозировании в когортах 4–6. Средние значения $AUC_{(0-t)}$ составили $348,59 \pm 200,65$, $938,32 \pm 344,95$ и $1177,13 \pm 221,81$ нг·ч/л при однократном дозировании в когортах 1–3 и $3142,22 \pm 2091,08$, $5714,73 \pm 2482,56$ и $7799,02 \pm 3829,67$ нг·ч/л при многократном дозировании в когортах 4–6. Средние значения $AUC_{(0-\infty)}$ составили $623,05 \pm 390,08$, $1171,68 \pm 471,89$ и $1666,93 \pm 596,25$ нг·ч/л при однократном дозировании в когортах 1–3 и $3228,41 \pm 2141,08$, $5789,32 \pm 2539,34$ и $8970,72 \pm 5143,42$ нг·ч/л при многократном дозировании в когортах 4–6. Установлена пропорциональная зависимость фармакокинетических параметров C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ от величины дозы (линейность ФК) при однократном дозировании, $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ – при многократном дозировании.

Заключение. Впервые была изучена ФК малобена при различных режимах дозирования у добровольцев, а также изучены закономерности изменения фармакокинетических параметров.

Ключевые слова: производное малоновой кислоты, 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, НАЖБП, плазма крови, дозовая пропорциональность, фармакокинетика

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. П. К. Карнакова занималась проведением аналитического этапа исследования, интерпретацией результатов статистической части, подготовкой иллюстративного материала и текста статьи. Т. Н. Комаров, О. А. Арчакова участвовали в проведении аналитического этапа исследования. Н. С. Багаева проводила расчет фармакокинетических параметров и описательной статистики. Д. Ю. Ивкин выполнял консультативную работу. И. Е. Шохин, И. А. Наркевич отвечали за организационную часть исследования. Все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Карнакова П. К., Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Ивкин Д. Ю., Арчакова О. А., Шохин И. Е., Наркевич И. А. Изучение фармакокинетики препарата «Малобен» при однократном и многократном дозировании у добровольцев. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2025;14(4):280–294. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2228>

Pharmacokinetic study of Maloben after single and multiple doses in healthy volunteers

Polina K. Karnakova^{1,2}✉, Timofey N. Komarov^{1,2}, Natalia S. Bagaeva¹, Dmitry Yu. Ivkin²,
Olga A. Archakova¹, Igor E. Shohin^{1,2}, Igor A. Narkevich²

¹ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ Corresponding author: Polina K. Karnakova. E-mail: p.karnakova@cpha.ru

ORCID: Polina K. Karnakova – <https://orcid.org/0000-0002-7518-0777>;
Timofey N. Komarov – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>;
Natalia S. Bagaeva – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;
Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>;
Olga A. Archakova – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;
Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>;
Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 10.11.2025

Accepted: 27.11.2025

Published: 28.11.2025

Abstract

Introduction. Maloben is a new drug for the treatment of liver diseases with previously unstudied pharmacokinetics in humans.

Aim. To determine the pharmacokinetic (PK) parameters of Maloben tablets (SPCPU, Russia) after single and multiple administrations in healthy volunteers as part of a phase I clinical trial.

Materials and methods. The phase I clinical trial was conducted in two stages. Stage I involved 24 volunteers divided into 3 cohorts of 8 volunteers each: cohort 1 received a single 60 mg dose of maloben, cohort 2 a single 120 mg dose, and cohort 3 a single 180 mg dose. Stage II included healthy volunteers who completed the previous stage: cohort 4 received a daily dose of 60 mg, cohort 5 a daily dose of 120 mg, and cohort 6 a daily dose of 180 mg. To determine maloben concentrations in plasma, high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS) was used. Based on plasma concentrations obtained during the analytical phase after single and multiple oral administrations, pharmacokinetic parameters of maloben were evaluated.

Results and discussion. Pharmacokinetic parameters of maloben were evaluated in 6 cohorts of 8 volunteers each. Mean C_{max} values were 18.09 ± 8.06 , 41.36 ± 5.63 , and 51.81 ± 11.05 ng/mL after single dosing in cohorts 1–3, and 37.93 ± 20.98 , 70.83 ± 37.37 , and 78.98 ± 37.03 ng/mL after multiple dosing in cohorts 4–6. Mean $AUC_{(0-t)}$ values were 348.59 ± 200.65 , 938.32 ± 344.95 , and 1177.13 ± 221.81 ng · h/L after single dosing in cohorts 1–3, and 3142.22 ± 2091.08 , 5714.73 ± 2482.56 , and 7799.02 ± 3829.67 ng · h/L after multiple dosing in cohorts 4–6. Mean $AUC_{(0-\infty)}$ values were 623.05 ± 390.08 , 1171.68 ± 471.89 , and 1666.93 ± 596.25 ng · h/L after single dosing in cohorts 1–3, and 3228.41 ± 2141.08 , 5789.32 ± 2539.34 , and 8970.72 ± 5143.42 ng · h/L after multiple dosing in cohorts 4–6. Dose proportionality (linear PK) was established for PK parameters C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, and $AUC_{(0-\infty)}$ after single dosing, and for $AUC_{(0-t)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$ after multiple dosing.

Conclusion. For the first time, the pharmacokinetics of maloben under various dosing regimens in volunteers were investigated, as well as the assessment of changes in PK parameters.

Keywords: malonic acid derivative, sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate, NAFLD, human plasma, dose proportionality, pharmacokinetic parameters

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Polina K. Karnakova conducted the analytical phase, interpreted the results, prepared illustrations, and wrote the manuscript. Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova participated in the analytical part of the study. Natalia S. Bagaeva performed pharmacokinetic calculations and descriptive statistics. Dmitry Yu. Ivkin provided consulting support.

Igor E. Shohin, Igor A. Narkevich were responsible for the organizational aspects of the study. All authors participated in the discussion of the obtained results.

For citation: Karnakova P. K., Komarov T. N., Bagaeva N. S., Ivkin D. Yu., Archakova O. A., Shohin I. E., Narkevich I. A. Pharmacokinetic study of Maloben after single and multiple doses in healthy volunteers. *Drug development & registration.* 2025;14(4):280–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2228>

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний печени, ассоциированных с метаболическим синдромом (МС) [1–3]. НАЖБП включает широкий спектр патологий: от жирового стеатоза до неалкогольного стеатогепатита, который при отсутствии терапии может прогрессировать до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [4–6]. НАЖБП носит системный характер и имеет двунаправленную связь с другими компонентами МС, такими как ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обменов [7, 8].

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность НАЖБП в мире составляет 23–32 % и имеет тенденцию к росту [9–12]. Наибольшая заболеваемость наблюдается среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением [13, 14]. В частности, наличие СД2 может увеличивать риск прогрессирования НАЖБП до более тяжелых форм [15]. Кроме того, НАЖБП также повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются одной из основных причин летального исхода среди пациентов с диагнозом НАЖБП [11, 15–17]. Взаимосвязь НАЖБП с другими компонентами МС усиливает их патологическое воздействие, создавая замкнутый круг, в котором одно нарушение инициирует и усиливает другое [7, 8].

Для эффективного лечения НАЖБП необходим комплексный подход, нацеленный на устранение всех звеньев патологического механизма [18]. Для этой цели патогенетически обоснованным является применение терапии, направленной на нормализацию метаболических нарушений, снижение массы тела, а также уменьшение проявлений стеатоза и стеатогепатита с целью предотвращения развития фиброза печени [18, 20]. Применение метаболических средств, обладающих антisteатозным и гиполипидемическими эффектами, рассматривается как перспективное направление лечения НАЖБП. Такие препараты способствуют восстановлению липидного профиля, устраниению последствий висцерального ожирения, снижению рисков ССЗ и СД2, а также предотвращению дальнейшего прогрессирования НАЖБП [20].

Малобен (4,4'-(пропандиамидо)дibenzoat натрия) является перспективным средством для лечения заболеваний печени, в том числе НАЖБП [20–25]. На базе СПХФУ были проведены доклинические исследования фармацевтической субстанции малобена и готовой лекарственной формы «Малобен» (таблетки, 60 мг): была изучена безопасность (острая и хроническая токсичность, генотоксичность, репродуктивная токсичность, канцерогенность и наличие местнораздражающего действия), а также фармакологическая активность малобена [20–30]. Было установлено наличие плейотропных фармакологических эффектов и широкого спектра биологической активности [21, 23, 24, 26, 30, 31]. Основным фармакологическим действием малобена является антиоксидантное и антиапоптотическое действие [21, 24, 27]. Антиоксидантное действие оказывается за счет взаимодействия с анионными радикалами в печени, благодаря чему снижается оксидативный стресс в патогенезе развития стеатоза печени [21, 26, 27]. Малобен продемонстрировал снижение выраженности апоптотических изменений в гепатоцитах и наличие стимулирующего влияния на пролиферативную активность гепатоцитов [20, 24, 26]. К другим действиям малобена относят гиполипидемическое, гипогликемизирующее и гликогеностатическое действие за счет снижения содержания гликогена в печени и скелетных мышцах [20, 21, 24–26, 29–31]. Результаты доклинических исследований стали основанием для проведения клинического исследования I фазы препарата «Малобен» у здоровых добровольцев [20, 21, 23, 24, 26].

Целью настоящей работы было изучение фармакокинетических параметров (ФК-параметров) различных доз малобена (60, 120 и 180 мг) при однократном и многократном приеме препарата «Малобен», таблетки (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), у здоровых добровольцев в рамках клинического исследования I фазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический, аналитический и статистический этапы исследования фармакокинетики (ФК) препарата «Малобен» проводились в рамках I фазы КИ

«Открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров различных доз препарата «Малобен», таблетки (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), у здоровых добровольцев». Исследование одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации, РКИ № 717 от 23.12.2022, протокол № СРНУ-4DN-01-2022¹. В рамках данного исследования проводилась оценка ФК-параметров при однократном и многократном приеме различных доз препарата «Малобен». При изучении многократного режима дозирования прием препарата осуществлялся в течение 7 дней.

Участники исследования

В исследование были включены 24 добровольца (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 65 лет, имеющие верифицированный диагноз «здоров», соответствующие всем остальным критериям включения и не соответствующие ни одному критерию исключения. Все добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования

Было проведено открытое нерандомизированное двухэтапное когортное клиническое исследование по оценке ФК-параметров различных доз препарата «Малобен, таблетки, 60 мг» (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) у здоровых добровольцев. Исследование проводилось в два этапа:

- I этап: оценка безопасности, переносимости и ФК-параметров после однократного применения исследуемого препарата (ИП);
- II этап: оценка безопасности, переносимости и ФК-параметров после многократного применения ИП.

I этап исследования

(однократное применение)

В исследовании на данном этапе участвовали 24 добровольца, разделенных на 3 когорты по 8 человек. Для снижения рисков при приеме нового препарата с не изученной для человека безопасностью каждая из трех когорт была разделена на две равные подкогорты. Первые 4 добровольца (добровольцы 1–4), зачисленные в когорту, составляли первую подкогорту, а вторые 4 (добровольцы 5–8) – вторую подкогорту каждой когорты. Вторая подкогорта в каждой когорте включалась в исследование и получала ИП только через 2 суток после получения препарата

¹ Открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров различных доз препарата «Малобен», таблетки (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), у здоровых добровольцев. Доступно по: <https://gridsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/12833>. Ссылка активна на: 30.10.2025.

добровольцами из первой подкогорты. Исследование было начато с наименьшей дозы ИП, в каждой следующей когорте проходила эскалация дозы. Применение препарата в каждой следующей когорте начиналось только после оценки безопасности недельного периода наблюдения после приема препарата у последнего добровольца предыдущей когорты и принятия решения о возможности эскалации дозы. Добровольцы когорты 1 получали по 60 мг малобена однократно, когорты 2 – по 120 мг однократно, когорты 3 – по 180 мг однократно. Каждый доброволец принимал ИП однократно в соответствующей когорте дозе утром натощак, запивая водой.

II этап исследования

(многократное применение)

На II этапе исследования изучались дозы, одобренные на предыдущем этапе исследования. В данном этапе исследования участвовали добровольцы, завершившие участие в первом этапе и не имеющие критерии исключения. Использовался тот же принцип разделения добровольцев на когорты и подкогорты. Добровольцы когорты 4 получали суточную дозу 60 мг (1 таблетка 60 мг один раз в сутки), когорты 5 – суточную дозу 120 мг (1 таблетка 60 мг два раза в сутки с интервалом 6 ч), когорты 6 – суточную дозу 180 мг (1 таблетка 60 мг три раза в сутки с интервалом 4 ч). Прием препарата осуществлялся в течение 7 дней. Переход к изучению препарата в следующей когорте осуществлялся по алгоритму, аналогичному I этапу исследования. Все добровольцы воздерживались от пищи не менее чем за 10 ч до первого приема ИП.

Клинический этап исследования

На первом этапе исследования добровольцам устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер не более чем на 13 ч. После установки катетера за 5–10 мин до приема ИП отбиралась исходная (0 ч) пробы крови. Далее отбирались пробы через 20 мин, 30 мин; 1 ч; 1 ч 30 мин; 2 ч; 2 ч 30 мин; 3 ч; 3 ч 30 мин; 4 ч; 6 ч; 8 ч; 12 ч; 16 ч; 24 ч; 36 ч; 48 ч; 72 ч после приема ИП.

На втором этапе исследования за 5–10 мин до первого приема препарата у добровольцев путем венепункции отбирается исходная (0 ч) пробы крови, в день 7 перед последним приемом препарата устанавливается кубитальный гепаринизированный катетер, но не более чем на 13 ч. Дальнейший отбор проб крови для изучения ФК проводится через 20 мин, 30 мин; 1 ч; 1 ч 30 мин; 2 ч; 2 ч 30 мин; 3 ч; 3 ч 30 мин; 4 ч; 6 ч; 8 ч; 12 ч; 16 ч; 24 ч; 36 ч; 48 ч; 72 ч после последнего приема ИП.

В каждую точку отбора у добровольца отбирались по 6 мл крови в промаркованные пробирки с антикоагулянтом К₃ЭДТА. Не более чем через 30 мин после отбора пробы крови плазму отделя-

ли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин при температуре 4 °C. Полученную плазму разделяли на 2 аликвоты (образцы для основного анализа и архивные образцы), перенося плазму в предварительно промаркированные пробирки типа «эппendorф». Все образцы замораживали в вертикальном положении и хранили в клиническом центре при температуре не выше –20 °C. Временной интервал между отбором проб и заморозкой не превышал 60 мин. Образцы хранились в лаборатории при температуре $-42,5 \pm 7,5$ °C.

Аналитический этап исследования

Для определения концентраций малобена в плазме крови добровольцев использовался метод высокоеффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Была разработана биоаналитическая методика, проведена ее полная валидация в соответствии с требованиями действующих на территории Евразийского экономического союза правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.)¹, а также с учетом рекомендаций FDA² и EMA³.

Разделение проводили на колонке Phenomenex Luna C18(2) (50 × 2 мм, 5 мкм). Был выбран режим градиентного элюирования при постоянной скорости потока. Подвижная фаза состояла из 0,1%-го водного раствора муравьиной кислоты и 0,1%-го раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле. Подготовку образцов к анализу осуществляли путем осаждения ацетонитрилом. Ионизация веществ проводилась электроспреем. При детектировании регистрировались следующие переходы: 341,15 → 162,20 m/z; 136,10 m/z; 118,05 m/z – для малобена, 285,15 → 198,05 m/z – для внутреннего стандарта прометазина. Методика обладала линейностью в диапазоне 0,75–150,00 нг/мл. Нижний предел количественного опре-

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/ Ссылка активна на 30.10.2025.

² Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry/> Accessed: 30.10.2025.

³ Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation/> Accessed: 30.10.2025.

деления (НПКО) методики составил менее 5 % от ожидаемого среднего значения максимальной концентрации малобена в плазме крови.

Статистический этап исследования

На основании полученных в ходе аналитического этапа концентраций малобена в плазме крови добровольцев после однократного и многократного перорального приема ИП были изучены его ФК-параметры.

Индивидуальные профили изменения значений концентраций малобена в плазме крови человека во времени, зарегистрированные после однократного и многократного приема ИП, характеризовались:

C_{\max} – максимальной концентрацией малобена в плазме крови;

t_{\max} – временем достижения максимальной концентрации малобена в плазме крови;

$AUC_{(0-t)}$ – площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема ИП до последней определяемой концентрации во временной точке t ;

$AUC_{(0-\infty)}$ – площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема ИП до бесконечности.

Дополнительно были рассчитаны следующие ФК-параметры:

$t_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного вещества;

k_{el} – константа скорости терминальной элиминации лекарственного вещества;

MRT (Mean Residence Time) – среднее время задерживания лекарственного вещества в плазме;

V_d – кажущийся объем распределения;

Cl – общий клиренс.

Для каждого из вышеперечисленных показателей были рассчитаны значения описательной статистики, включающие максимальные и минимальные значения, среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение для среднего, медиану.

Дополнительно проводилась оценка пропорциональности ФК-параметров C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ и дозы с использованием степенной модели [32, 33]:

$$Y = a \cdot Dose^{\beta},$$

где Y – ФК-параметр; a – константа; β – коэффициент дозовой пропорциональности.

После логарифмического преобразования модель приводилась к линейному виду:

$$\ln(Y) = \ln(a) + \beta \cdot \ln(Dose) + \varepsilon,$$

где ε – случайная ошибка.

Параметр β интерпретировался как показатель дозовой пропорциональности: значение $\beta = 1$ соответствует линейной зависимости между дозой и ФК-параметром. Дозовая пропорциональность считалась подтвержденной, если 90 % доверительный интервал (ДИ) для β лежал в пределах критической области, рассчитанной как:

$$\left[1 + \frac{\ln(Q_L)}{\ln(R)}; \quad 1 + \frac{\ln(Q_U)}{\ln(R)} \right],$$

где R – отношение наибольшей и наименьшей изучаемых доз ($R = 3$); Q_L – нижняя граница ($Q_L = 0,5$); Q_U – верхняя граница ($Q_U = 2,0$) [33].

Расчет ФК-параметров проводился с помощью пакета Microsoft Excel с расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США), статистическая обработка результатов и построение графиков – с помощью программного обеспечения The R Project for Statistical Computing, версия 4.4.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические параметры малобена оценивались в 6 когортах по 8 добровольцев. Каждой когорте соответствовала индивидуальная доза ИП. При определении концентраций малобена не было пропущенных образцов. У всех добровольцев концентрации в точках до приема препарата не превышали значение НПКО. ФК-параметры малобена после приема ИП в когортах 1–6 представлены в сводной таблице 1.

Усредненные фармакокинетические профили малобена в линейной и полулогарифмической шкалах после однократного приема ИП в дозах 60, 120 и 180 мг в когортах 1–3 представлены на рисунке 1. Усредненные фармакокинетические профили малобена в линейной и полулогарифмической шкалах (относительно последнего приема ИП) после приема ИП в течение 7 дней в суточных дозах 60, 120 и 180 мг в когортах 4–6 представлены на рисунку 2.

Фармакокинетические кривые во всех когортах имеют схожий вид. Отмечается наличие двух фаз элиминации малобена.

На рисунке 3 представлены индивидуальные значения основных ФК-параметров с соответствующими средними арифметическими значениями и стандартными отклонениями и аппроксимацией степенной функцией для когорт 1–3 (однократное дозирование) и когорт 4–6 (многократное дозирование). На рисунке 4 представлены индивидуальные значения дополнительных ФК-параметров с соответствующими средними арифметическими значениями и стандартными отклонениями для когорт 1–3 (однократное дозирование) и когорт 4–6 (многократное дозирование).

С увеличением дозы от 60 до 180 мг при однократном приеме ИП наблюдалось увеличение как значения C_{\max} так и общей экспозиции ($AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$). Медианные значения t_{\max} сокращались с увеличением дозы в когортах 1–3. Значения $t_{1/2}$, Cl, MRT и V_d варьировались между когортами без выраженной дозозависимости. Среднее значение Cl при однократном приеме ИП оставалось на уров-

не 117,95–160,67 л/ч. Средние значения V_d при однократном приеме ИП изменялись в пределах от 3469,10 до 7041,79 л, что значительно превышает общий объем циркулирующей крови и свидетельствует об обширном распределении малобена в периферических тканях.

После многократного приема ИП в течение 7 дней в суточных дозах от 60 до 180 мг также отмечалось увеличение значений C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$. Время достижения C_{\max} существенно не различалось между дозами в когортах 4–6. В параметрах $t_{1/2}$, MRT, Cl и V_d закономерностей, связанных с увеличением суточной дозы, не выявлено. Средние значения V_d после многократного приема ИП находились в диапазоне от 442,07 до 996,54 л. Средний клиренс составил 23,71–28,54 л/ч, указывая на более медленное выведение препарата из плазмы при многократном дозировании. Среднее значение MRT возросло по сравнению с однократным дозированием, отражая накопление препарата при многократном применении.

В таблице 2 приведены результаты оценки дозовой пропорциональности основных ФК-параметров после однократного и многократного дозирования. При однократном приеме ИП значения коэффициента β для C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$, рассчитанные с помощью степенной модели после логарифмического преобразования, составили 1,055 (90 % ДИ: 0,807–1,303), 1,261 (90 % ДИ: 0,935–1,586) и 1,061 (90 % ДИ: 0,647–1,475) соответственно. При многократном приеме значения коэффициента β для C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ – 0,691 (90 % ДИ: 0,292–1,089), 0,849 (95 % ДИ: 0,447–1,251) и 0,908 (95 % ДИ: 0,485–1,330). При однократном приеме ИП 90 % ДИ коэффициента β параметров C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ находились в интервалах дозовой пропорциональности, то есть в исследуемом диапазоне доз установлена дозовая пропорциональность основных ФК-параметров. При многократном приеме ИП 90 % ДИ коэффициента β параметров $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ находились в интервалах дозовой пропорциональности, то есть в исследуемом диапазоне доз установлена дозовая пропорциональность ФК-параметров $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$.

Ранее на этапе доклинических исследований было проведено исследование ФК малобена у лабораторных животных. В рамках доклинических исследований была изучена ФК малобена при внутрижелудочном и внутривенном введении кроликам породы советская шиншилла и аутбредным крысам. У кроликов исследовались дозы 2,7; 13,5 и 27 мг/кг при внутривенном и внутрижелудочном введении. У крыс изучались следующие дозы: 5 мг/кг при внутривенном введении, 5, 25, 50 мг/кг при внутрижелудочном введении. Рассчитанное значение биодоступности малобена при внутрижелудочном введении составило около 13 %. Также была изучена линейность ФК и установлена дозовая пропорциональность [23], что подтверждается в рамках данного исследования.

Таблица 1. Сводная таблица фармакокинетических параметров малобена после приема препарата «Малобен» в когортах 1–6

Table 1. Summary of the pharmacokinetic parameters of maloben after oral administration of Maloben in cohorts 1–6

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Однократный прием Single dose		Многократный прием Multiple dose		
	60 мг, когорта 1 60 mg, cohort 1	120 мг, когорта 2 120 mg, cohort 2	180 мг, когорта 3 180 mg, cohort 3	суточная доза 60 мг, когорта 4 60 mg daily, cohort 4	суточная доза 120 мг, когорта 5 120 mg daily, cohort 5
$C_{\max}^{\text{НГ}}$ /мл $C_{\max}^{\text{ng}/\text{ml}}$	18,09±8,06 [8]	41,36±5,63 [8]	51,81±11,05 [8]	37,93±20,98 [8]	70,83±37,37 [8]
$t_{\max}^{\text{Ч}}$ $t_{\max}^{\text{Ч}}$ /ч	6 (0,5–8) [8]	0,75 (0,33–16) [8]	0,5 (0,33–8) [8]	0,75 (0,33–8) [8]	2 (0,33–8) [8]
$AUC_{(0-\infty)}^{\text{НГ}}$, ч·л $AUC_{(0-\infty)}^{\text{ng} \cdot \text{h}/\text{l}}$	348,59±200,65 [8]	938,32±344,95 [8]	1177,13±221,81 [8]	3142,22±2091,08 [8]	5714,73±2482,56 [8]
$AUC_{(0-\infty)}^{\text{НГ} \cdot \text{Ч}}$ / $AUC_{(0-\infty)}^{\text{ng} \cdot \text{h}/\text{l}}$	623,05±390,08 [8]	1171,68±471,89 [8]	1666,93±596,25 [8]	3228,41±2141,08 [8]	5789,32±2539,34 [8]
$k_{\text{el}}^{\text{Ч}}$, ч ⁻¹ $k_{\text{el}}^{\text{Ч}}$ /ч ⁻¹	0,028±0,026 [8]	0,038±0,017 [8]	0,035±0,020 [8]	0,052±0,028 [8]	0,057±0,018 [8]
$t_{1/2}^{\text{Ч}}$, ч $t_{1/2}^{\text{Ч}}$ /ч	47,38±33,50 [8]	22,26±12,33 [8]	26,92±17,53 [8]	16,61±7,33 [8]	13,09±3,89 [8]
MRT, ч MRT, h	68,16±42,00 [8]	36,75±24,89 [8]	50,71±20,35 [8]	151,87±4,39 [8]	150,59±2,70 [8]
$V_d^{\text{Л}}$, л V_d^{L}	7041,79±4033,42 [8]	3469,10±1339,08 [8]	4012,01±1408,07 [8]	535,60±301,80 [8]	442,07±190,62 [8]
Cl, л/ч Cl, L/h	160,67±146,40 [8]	120,98±55,73 [8]	117,95±32,56 [8]	23,71±10,66 [8]	25,74±14,53 [8]
					28,54±20,07 [8]

Примечание. Для всех параметров, кроме t_{\max} , приведены значения Mean±SD [n] (Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, n – размер выборки). Для параметра t_{\max} приведены значения Median (Min – Max) [n] (Median – медиана, Max – максимальное значение, Min – минимальное значение, n – размер выборки).

Note. For all parameters, except t_{\max} values are presented as Mean±SD [n] (Mean – arithmetic mean, SD – standard deviation, n – sample size). For t_{\max} values are presented as Median (Min – Max) [n] are given (Max – maximum value, Min – minimum value, n – sample size).

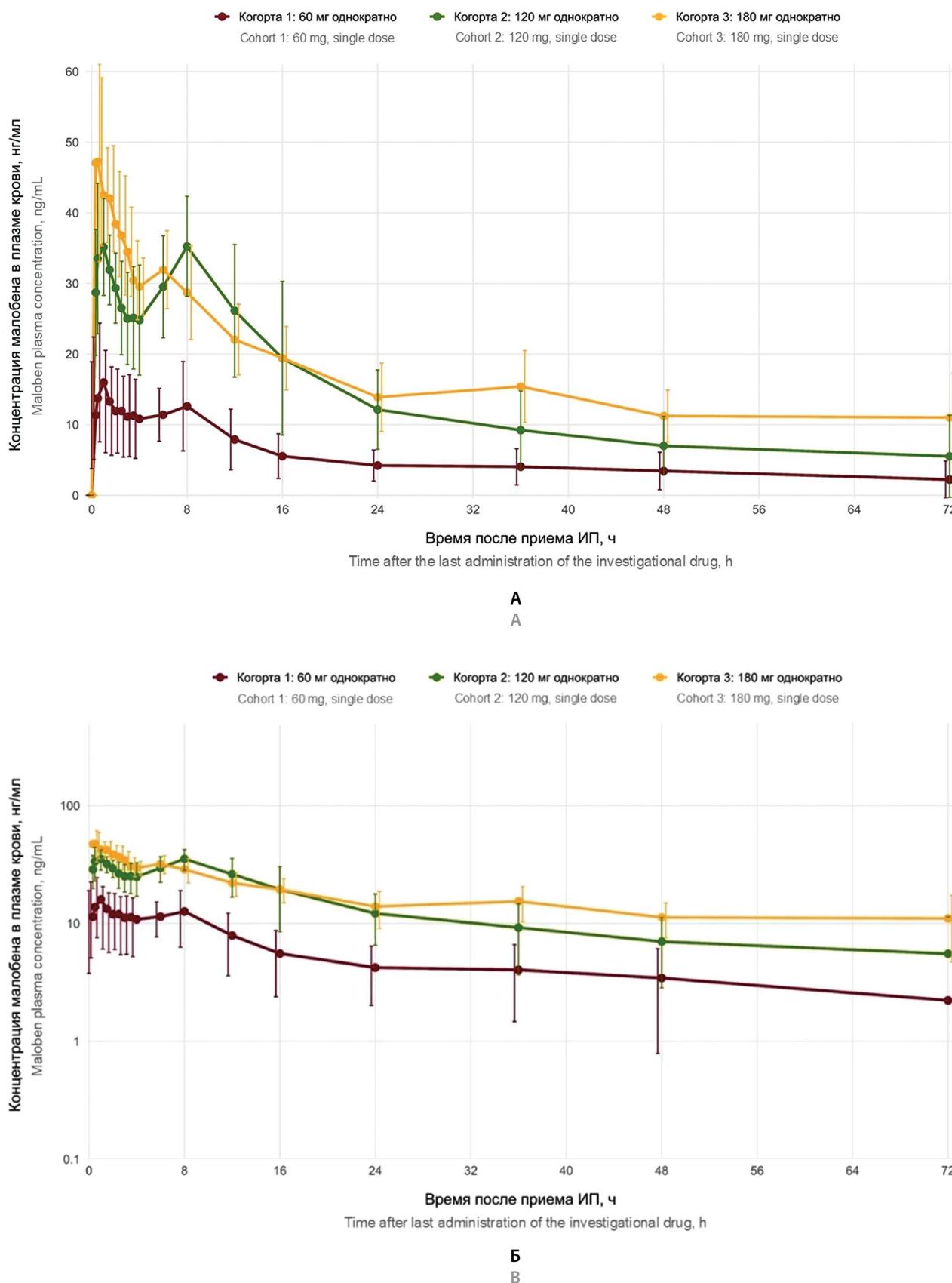


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили малобена в линейной (А) и в полулогарифмической (Б) шкалах после однократного приема препарата «Малобен»

Figure 1. Average pharmacokinetic profiles of maloben in linear scale (A) and in semi-log scale (B) after single oral administration of Maloben

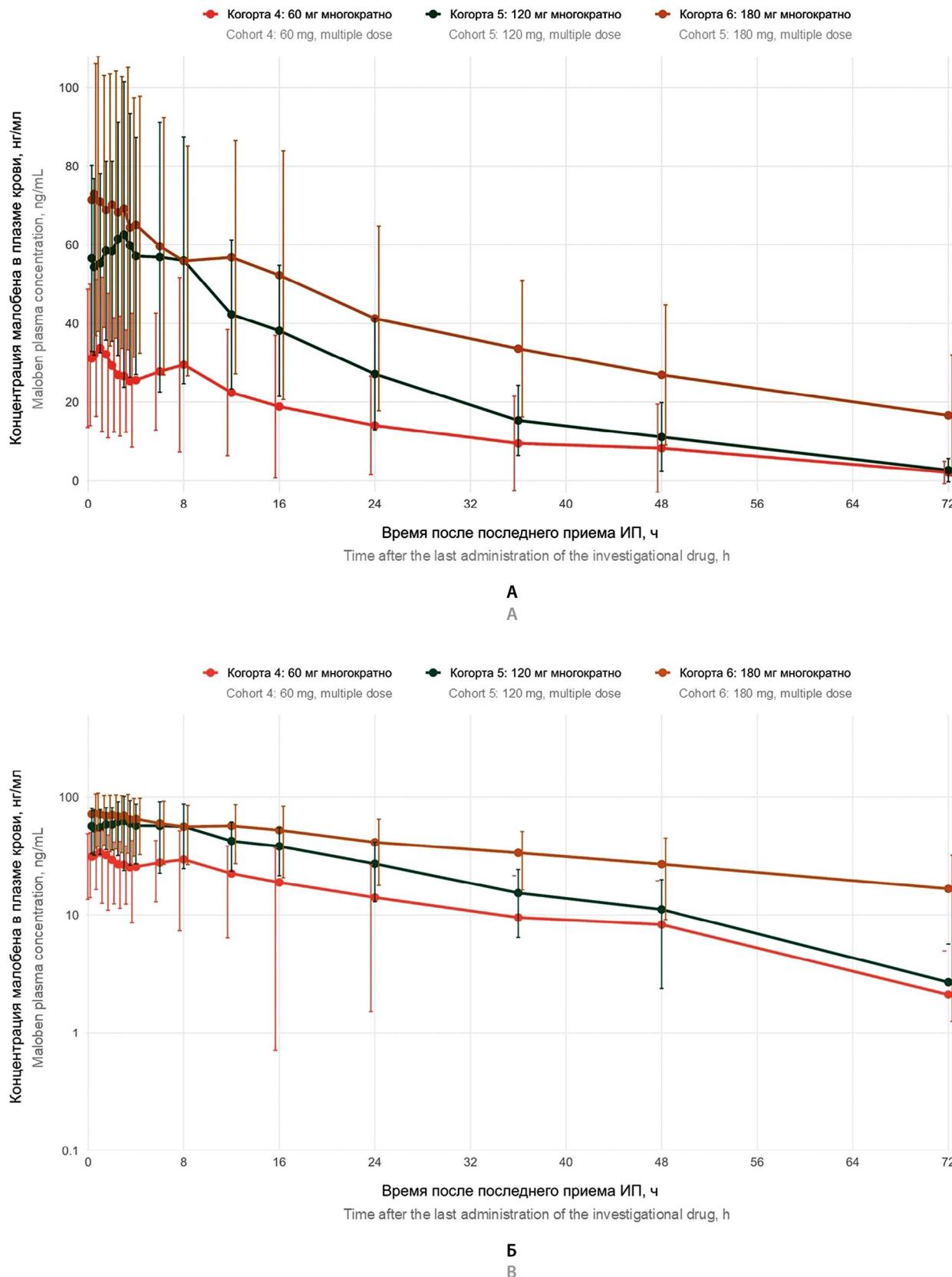


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические профили малобена в линейной (А) и в полулогарифмической (Б) шкалах после многократного приема препарата «Малобен» в течение 7 дней

Figure 2. Average pharmacokinetic profiles of maloben in linear scale (A) and in semi-log scale (B) following multiple oral administration of Maloben over 7 days

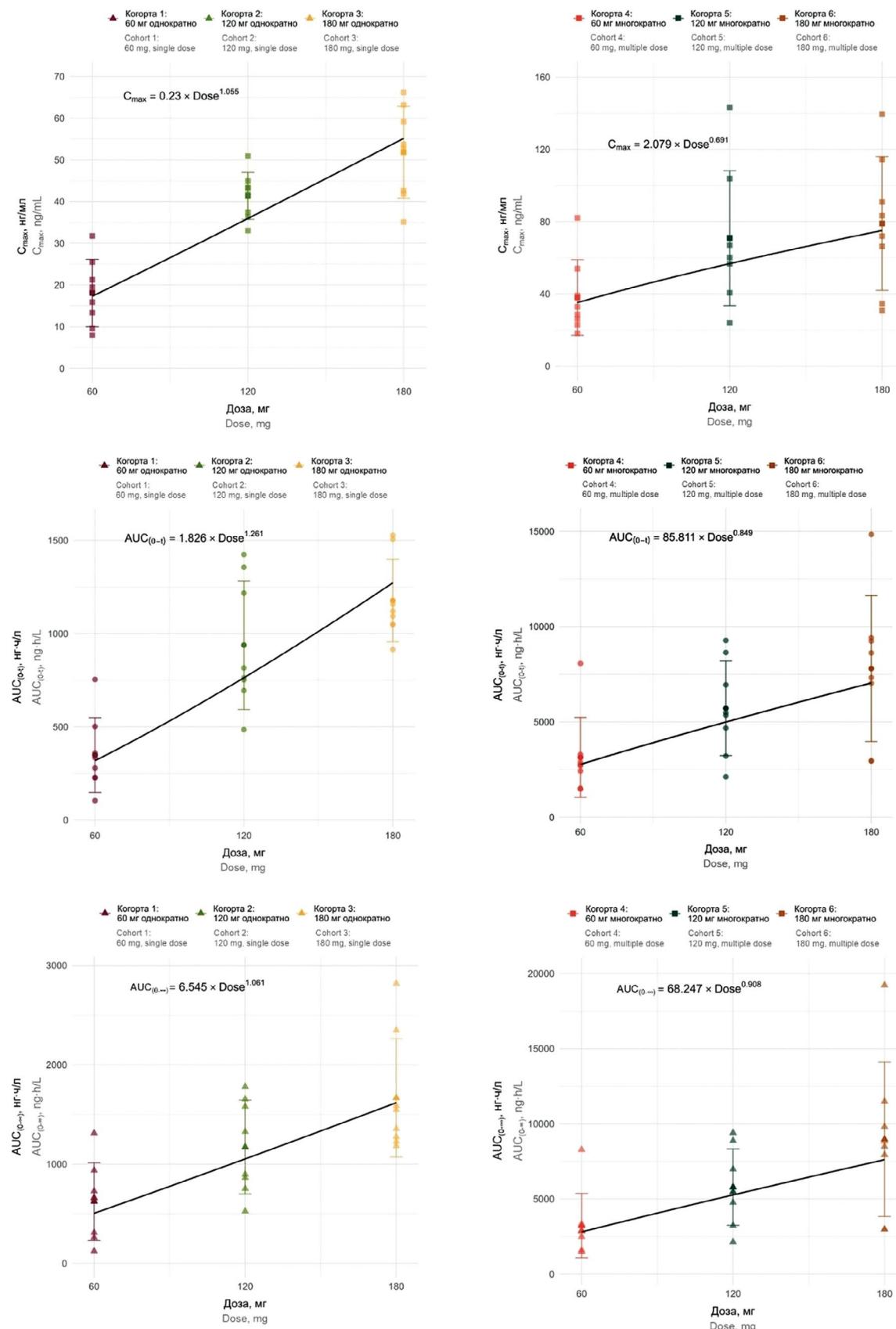


Рисунок 3. Индивидуальные значения фармакокинетических параметров C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ со средними арифметическими значениями и стандартными отклонениями в когортах 1–6

Figure 3. Individual values of pharmacokinetic parameters C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ with Mean \pm SD in cohorts 1–6

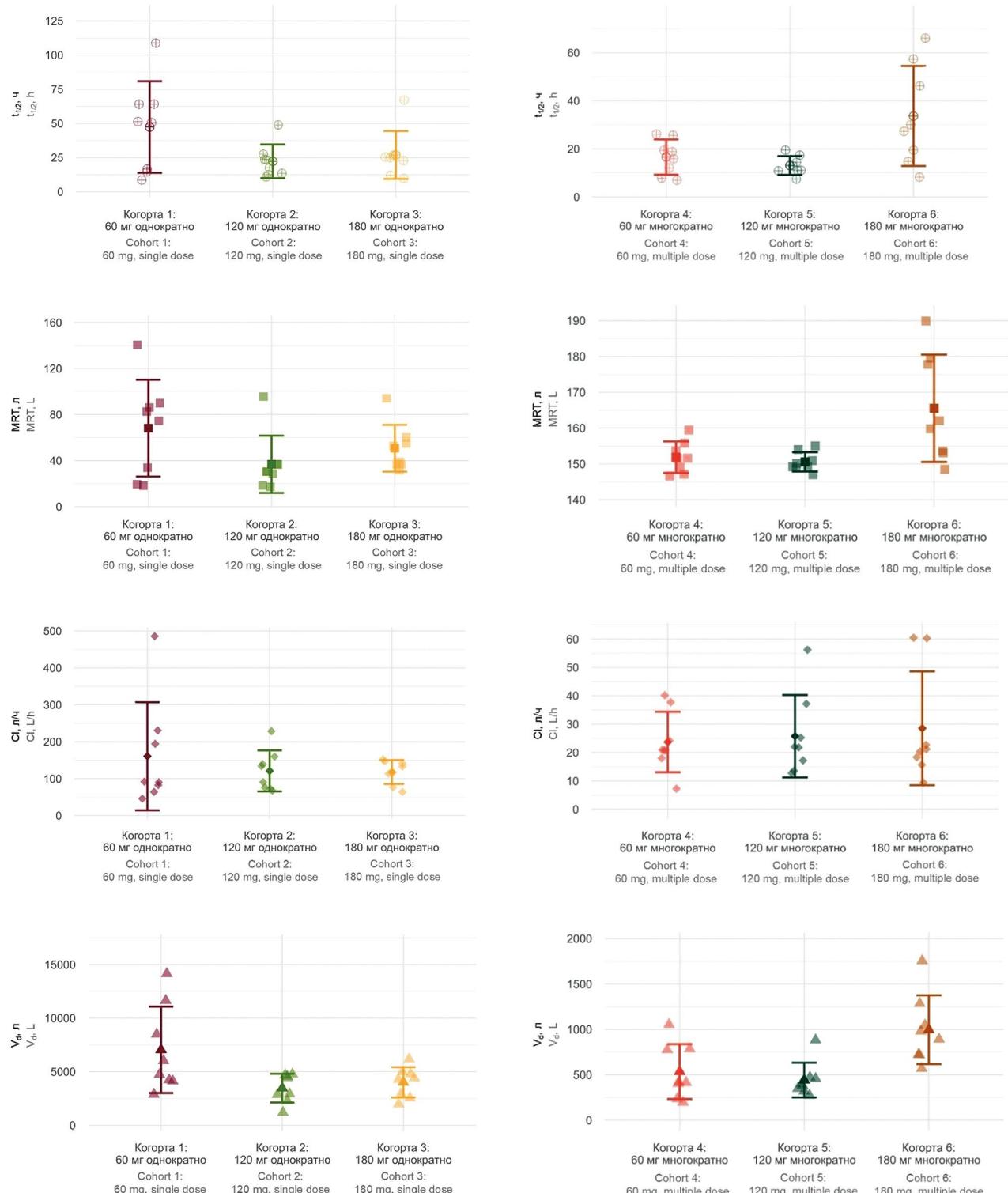


Рисунок 4. Индивидуальные значения фармакокинетических параметров $t_{1/2}$, MRT, Cl, V_d со средними арифметическими значениями и стандартными отклонениями в когортах 1–6

Figure 4. Individual values of pharmacokinetic parameters $t_{1/2}$, MRT, Cl, V_d with Mean \pm SD in cohorts 1–6

Таблица 2. Оценка дозовой пропорциональности малобена на основе степенной модели

Table 2. Assessment of dose proportionality of maloben based on the power model

Режим дозирования Dosing regimen	Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	β (Mean ± SE)	90 % ДИ 90 % CI	Границы признания дозовой пропорциональности Acceptance range of dose proportionality
Однократное дозирование (когорты 1–3) Single dosing (cohorts 1–3)	C_{\max}	1,055 ± 0,145	0,807–1,303	[0,369; 1,631]
	$AUC_{(0-t)}$	1,261 ± 0,190	0,935–1,586	
	$AUC_{(0-\infty)}$	1,061 ± 0,241	0,647–1,475	
Многократное дозирование (когорты 4–6) Multiple dosing (cohorts 4–6)	C_{\max}	0,691 ± 0,232	0,292–1,089	[0,369; 1,631]
	$AUC_{(0-t)}$	0,849 ± 0,234	0,447–1,251	
	$AUC_{(0-\infty)}$	0,908 ± 0,246	0,485–1,330	

Примечание. β – коэффициент дозовой пропорциональности; Mean – среднее арифметическое; SE – стандартная ошибка; CI – доверительный интервал. Границы признания дозовой пропорциональности рассчитаны по формуле:

$$\left[1 + \frac{\ln(Q_L)}{\ln(R)} ; 1 + \frac{\ln(Q_U)}{\ln(R)} \right],$$

где R – отношение наибольшей и наименьшей изучаемых доз ($R = 3$); Q_L – нижняя граница ($Q_L = 0,5$); Q_U – верхняя граница ($Q_U = 2,0$) [33].

Note. β – dose proportionality coefficient; Mean – arithmetic mean, SE – standard error, CI – confident interval. The acceptance range of dose proportionality was calculated as

$$\left[1 + \frac{\ln(Q_L)}{\ln(R)} ; 1 + \frac{\ln(Q_U)}{\ln(R)} \right],$$

where R – ratio of the highest to lowest administered doses ($R = 3$); Q_L – the lower critical limit ($Q_L = 0,5$); Q_U – the upper critical limit ($Q_U = 2,0$) [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были определены концентрации малобена в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС и впервые изучена ФК малобена при различных режимах дозирования у добровольцев. Была установлена пропорциональная зависимость ФК-параметров C_{\max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ от величины дозы (линейность ФК) при однократном дозировании, $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ – при многократном дозировании в диапазоне изучаемых доз 60–180 мг. Полученные результаты позволяют перейти к следующему этапу КИ препарата малобена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheemera S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2021;17(5):365–370. DOI: 10.1002/cld.1061.
2. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851–1864. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
3. Radu F., Potcovaru C.G., Salmen T., Filip P.V., Pop C., Fierbințeanu-Braticievici C. The link between NAFLD and metabolic syndrome. *Diagnostics*. 2023;13(4):614. DOI: 10.3390/diagnostics13040614.
4. Tokushige K., Ikejima K., Ono M., Eguchi Y., Kamada Y., Itoh Y., Akuta N., Yoneda M., Iwasa M., Yoneda M., Otsuka M. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Journal of Gastroenterology*. 2021;56(11):951–963. DOI: 10.1007/s00535-021-01796-x.
5. Tincopa M.A., Loomba R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(7):660–670. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00066-3.
6. Petrelli F., Manara M., Colombo S., De Santi G., Ghidini M., Mariani M., Iaculli A., Rausa E., Rampulla V., Arru M., Viti M. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis: HCC and Steatosis or Steatohepatitis. *Neoplasia*. 2022;30:100809. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100809.
7. Канорский С. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):18–29. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29.
8. Lim S., Kim J. W., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021;32(7):500–514. DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.008.

9. Powell E. E., Wong V. W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021;397(10290):2212–2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
10. Moon A. M., Singal A. G., Tapper E. B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(12):2650–2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
11. Paternostro R., Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Internal Medicine*. 2022;292(2):190–204. DOI: 10.1111/joim.13531.
12. Teng M. L., Ng C. H., Huang D. Q., Chan K. E., Tan D. J., Lim W. H., Yang J. D., Tan E., Muthiah M. D. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2022;29(Suppl):S32. DOI: 10.3350/cmh.2022.0365.
13. Киселева Е. В., Демидова Т. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):313–319. DOI: 10.14341/omet12758.
14. Targher G., Corey K. E., Byrne C. D., Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2021;18:599–612. DOI: 10.1038/s41575-021-00448-y.
15. Петунина Н. А., Тельнова М. Э., Гончарова Е. В., Мартirosyan Н. С., Кузина И. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1155–1162. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.20.1921.
16. Targher G., Byrne C. D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691–1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
17. Targher G., Corey K. E., Byrne C. D. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes & Metabolism*. 2021;47(2):101215. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.101215.
18. Буракова Л. Н., Николенко М. В., Школьникова М. Н., Рожнов Е. Д., Плотников Д. А. Влияние фактора питания на развитие метаболического синдрома. *Ползуновский вестник*. 2024;(3):82–89. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2024.03.012.
19. Mitrovic B., Gluvic Z. M., Obradovic M., Radunovic M., Rizzo M., Banach M., Isenovic E.R. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? *Archives of Medical Science*. 2022;19(4):884. DOI: 10.5114/aoms/150639.
20. Белых М. А. Влияние 4, 4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия на проявления экспериментального неалкогольного стеатогепатита. *Биомедицина*. 2021;17(3):95–99. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-95-99.
21. Оковитый С. В., Ивкин Д. Ю., Анисимова Н. А., Белых М. А., Спасенкова О. М., Кириллова Н. В., Яковлев И. П., Чернов Н. М. Антистеатозное средство. Патент РФ на изобретение № RU 2702003 С1. 18.03.2019. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2702003C1/ru>. Ссылка активна на 15.11.2024.
22. Юковец В. Н., Чернов Н. М., Яковлев И. П., Наркевич И. А. Способ получения 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия. Патент РФ на изобретение № RU 2624729 С1. 21.06.2016. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2624729C1/ru> Ссылка активна на 15.11.2024.
23. Елецкая Е. И., Семивеличенко Е. Д., Сипкина Н. Ю. Исследование фармакокинетических параметров 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия (Малобен). В сб.: Сборник материалов I Всероссийской научной конференции «От молекулы до лекарственного препарата». 27 октября 2023. СПб.: СПХФУ; 2023. С. 12–16.
24. Бажанова Е. Д., Оковитый С. В., Белых М. А. Влияние 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия и метформина на динамику апоптоза и пролиферации гепатоцитов у мышей с сахарным диабетом и ожирением. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(5):17–20. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-17-20.
25. Белых М. А., Булыгина А. А., Виноградова В. А. Влияние нового производного малоновой кислоты на массу жировой ткани мышей C57BL/6 при экспериментальном стеатозе. В сб.: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». 8–9 ноября 2017. СПб.: СПХФА; 2017. С. 112–116.
26. Ивкин Д. Ю., Гришина А. Ю. Основные фармакологические и токсикологические характеристики малобена. В сб.: II Всероссийской научной конференции "От молекулы до лекарственного препарата". 23 сентября 2024. СПб.: СПХФУ; 2024. С. 36–38.
27. Ли А. О., Спасенкова О. М., Кириллова Н. В., Анисимова Н. А. Влияние экспериментального вещества малобена на перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты при экспериментальной гипергликемии. В сб.: Материалов международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета «Современные достижения фармацевтической науки и практики». 31 октября 2019. Витебск: Витебск. гос. мед. ун-т; 2019. С. 19–21.
28. Генералова Ю. Э., Тернинко И. И., Зеленцова А. Б. Сквозная стандартизация оригинальных лекарственных средств при определении родственных примесей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):209–216. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1573.
29. Ежова А. О. Изучение гипогликемической активности 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия на модели адреналиновой гипергликемии. В сб.: Итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 1–11 марта 2023. СПб.: СПХФУ; 2023. С. 89–93.
30. Кириллова Н. В., Спасенкова О. М., Ли А. О. Влияние малобена на содержание общих липидов и гликогена в печени и мышцах при экспериментальном стеатозе печени. В сб.: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине». 3 декабря 2020. СПб.: СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2020. С. 91–93.
31. Анисимова Н. А., Ежова А. О. Изучение гипогликемизирующей активности комбинаций малобена с синтетическими противодиабетическими препаратами на стрептозоциновой модели сахарного диабета. *Биомедицина*. 2024;20(S3):151–155. DOI: 10.33647/2713-0428-20-3E-151-155.

32. Smith B. P., Vandenhende F. R., DeSante K. A., Farid N. A., Welch P. A., Callaghan J. T., Forgue S. T. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. *Pharmaceutical Research.* 2000;17(10):1278–1283. DOI: 10.1023/a:1026451721686.
33. Hummel J., McKendrick S., Brindley C., French R. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion. *Pharmaceutical Statistics.* 2009;8(1):38–49. DOI: 10.1002/pst.326.
- REFERENCES**
1. Cheemerla S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clinical Liver Disease.* 2021;17(5):365–370. DOI: 10.1002/cld.1061.
 2. Cotter T. G., Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1851–1864. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
 3. Radu F., Potcovaru C. G., Salmen T., Filip P. V., Pop C., Fierbințeanu-Braticievici C. The link between NAFLD and metabolic syndrome. *Diagnostics.* 2023;13(4):614. DOI: 10.3390/diagnostics13040614.
 4. Tokushige K., Ikejima K., Ono M., Eguchi Y., Kamada Y., Itoh Y., Akuta N., Yoneda M., Iwasa M., Yoneda M., Otsuka M. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Journal of Gastroenterology.* 2021;56(11):951–963. DOI: 10.1007/s00535-021-01796-x.
 5. Tincopa M. A., Loomba R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2023;8(7):660–670. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00066-3.
 6. Petrelli F., Manara M., Colombo S., De Santi G., Ghidini M., Mariani M., Iaculli A., Rausa E., Rampulla V., Arru M., Vitti M. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis: HCC and Steatosis or Steatohepatitis. *Neoplasia.* 2022;30:100809. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100809.
 7. Kanorskiy S. G. Non-alcoholic fatty liver disease: current approaches to diagnosis and treatment. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki.* 2021;2(3):18–29. (In Russ.) DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29.
 8. Lim S., Kim J. W., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2021;32(7):500–514. DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.008.
 9. Powell E. E., Wong V. W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet.* 2021;397(10290):2212–2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
 10. Moon A. M., Singal A. G., Tapper E. B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2020;18(12):2650–2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
 11. Paternostro R., Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Internal Medicine.* 2022;292(2):190–204. DOI: 10.1111/joim.13531.
 12. Teng M. L., Ng C. H., Huang D. Q., Chan K. E., Tan D. J., Lim W. H., Yang J. D., Tan E., Muthiah M. D. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology.* 2022;29(Suppl):S32. DOI: 10.3350/cmh.2022.0365.
 13. Kiseleva E. V., Demidova T. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjugation and stages of development. *Ozhirenie i metabolizm.* 2021;18(3):313–319. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12758.
 14. Targher G., Corey K. E., Byrne C. D., Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2021;18:599–612. DOI: 10.1038/s41575-021-00448-y.
 15. Petunina N. A., Tel'nova M. E., Goncharova E. V., Martirosyan N. S., Kuzina I. A. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022;94(10):1155–1162. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201921.
 16. Targher G., Byrne C. D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020;69(9):1691–1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
 17. Targher G., Corey K. E., Byrne C. D. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes & Metabolism.* 2021;47(2):101215. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.101215.
 18. Burakova L. N., Nikolenko M. V., Shkolnikova M. N., Plotnikov D. A. Influence of nutrition factor on development of metabolic syndrome. *Polzunovskiy vestnik.* 2024;(3):82–89. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2024.03.012.
 19. Mitrovic B., Gluvic Z. M., Obradovic M., Radunovic M., Rizzo M., Banach M., Isenovic E. R. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? *Archives of Medical Science.* 2022;19(4):884. DOI: 10.5114/aoms/150639.
 20. Belykh M. A. Influence of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate on the manifestations of experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Biomeditsina.* 2021;17(3):95–99. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-95-99.
 21. Okovityi S. V., Ivkin D. Yu., Anisimova N. A., Belykh M. A., Spasenkova O. M., Kirillova N. V., Yakovlev I. P., Chernov N. M. Antisteatosis agent. Patent RUS № 2702003 C1. 18.03.2019. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2702003C1/ru>. Accessed: 15.11.2024. (In Russ.)
 22. Yuskovets V. N., Chernov N. M., Yakovlev I. P., Narkevich I. A. Method for producing sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate. Patent RUS № 2624729 C1. 21.06.2016. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2624729C1/ru> Accessed: 15.11.2024. (In Russ.)
 23. Eletskaya E. I., Semivelichenko E. D., Sipkina N. Yu. Study of pharmacokinetic parameters of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate (Maloben). In: Collection of materials of the I All-Russian scientific conference "From molecule to drug". 27 October 2023. St. Petersburg: SPKhFU; 2023. P. 12–16. (In Russ.)
 24. Bazhanova E. D., Okovityi S. V., Belykh M. A. Effect of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate and metformin on the dynamics of apoptosis and proliferation of hepatocytes in mice with diabetes and obesity. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(5):17–20. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-17-20.
 25. Belykh M. A., Bulygina A. A., Vinogradova V. A. Effect of a new malonic acid derivative on adipose tissue mass in C57BL/6 mice with experimental steatosis. In: Collection of materials of the V All-Russian scientific and practical

- conference with international participation «Innovations in the health of the nation». 8–9 November 2017. St. Petersburg: SPKhFA; 2017. P. 112–116. (In Russ.)
26. Ivkin D. Yu., Grishina A. Yu. Main pharmacological and toxicological characteristics of Maloben. In: II All-Russian scientific conference "From molecule to drug". 23 September 2024. St. Petersburg: SPKhFU; 2024. P. 36–38. (In Russ.)
27. Li A. O., Spasenkova O. M., Kirillova N. V., Anisimova N. A. Effect of the experimental substance Maloben on lipid peroxidation and activity of antioxidant defense enzymes in experimental hyperglycemia. In: Proceedings of the international conference dedicated to the 60th anniversary of the Faculty of Pharmacy "Modern Achievements of Pharmaceutical Science and Practice". 31 October 2019. Vitebsk: Vitebsk State Medical University; 2019. P. 19–21. (In Russ.)
28. Generalova Yu. E., Terninko I. I., Zelentsova A. B. End-to-end standardization of original drugs in the determination of related impurities. *Drug development & registration.* 2023;12(4):209–216. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1573.
29. Ezhova A. O. Study of the hypoglycemic activity of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate in the model of adrenaline hyperglycemia. In: Results of the competition program of scientific works of the XIII All-Russian scientific conference of schoolchildren, students and postgraduates with international participation «Young pharmacy – potential of the future». 1–11 March 2023. SPb.: SPHFU; 2023. P. 89–93. (In Russ.)
30. Kirillova N. V., Spasenkova O. M., Li A. O. Effect of Maloben on the content of total lipids and glycogen in the liver and muscles in experimental liver steatosis. In: All-Russian scientific and practical conference with international participation "Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine". 3 December 2020. SPb.: I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 2020. P. 91–93. (In Russ.)
31. Anisimova N. A., Ezhova A. O. Study of the hypoglycemic activity of combinations of Maloben with synthetic antidiabetic drugs in a streptozotocin model of diabetes mellitus. *Biomeditsina.* 2024;20(S3):151–155. (In Russ.) DOI: 10.33647/2713-0428-20-3E-151-155.
32. Smith B. P., Vandenhende F. R., DeSante K. A., Farid N. A., Welch P. A., Callaghan J. T., Forgue S. T. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. *Pharmaceutical Research.* 2000;17(10):1278–1283. DOI: 10.1023/a:1026451721686.
33. Hummel J., McKendrick S., Brindley C., French R. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion. *Pharmaceutical Statistics.* 2009;8(1):38–49. DOI: 10.1002/pst.326.