

Острая токсичность и фармакокинетические параметры 2-аминопиррола с противоопухолевой активностью

С. С. Зыкова[✉], Ю. Н. Карпенко, С. В. Чащина, Н. М. Игидов, В. Г. Лужанин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

[✉] **Контактное лицо:** Зыкова Светлана Сергеевна. **E-mail:** zykova.sv@rambler.ru

ORCID: С. С. Зыкова – <https://orcid.org/0000-0002-7395-4951>;
Ю. Н. Карпенко – <https://orcid.org/0000-0003-3174-3678>;
С. В. Чащина – <https://orcid.org/0000-0003-4427-310X>;
Н. М. Игидов – <https://orcid.org/0000-0003-0976-9951>;
В. Г. Лужанин – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>.

Статья поступила: 01.12.2025

Статья принята в печать: 25.12.2025

Статья опубликована: 26.12.2025

Резюме

Введение. Одним из актуальных направлений современной фармации является создание высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. Поиск противоопухолевых средств в связи с ростом онкологических заболеваний направлен на получение таргетных препаратов. Синтезированные в Пермской государственной фармацевтической академии производные 2-аминопиррола продемонстрировали высокую цитостатическую активность, обусловленную активизацией механизма апоптоза опухолевых клеток в М-фазе. В объеме доклинических исследований необходимо оценить острую токсичность и определить фармакокинетические параметры наиболее активного соединения 2-АНПК.

Цель. Изучение острой токсичности в опытах на мышах и крысах и фармакокинетических параметров 2-АНПК после однократного введения крысам линии Wistar.

Материалы и методы. Оценка острой токсичности при пероральном введении с вычислением LD₅₀ методом пробит-анализа данных Finney проведена в опытах на белых нелинейных мышах и крысах линии Wistar. Фармакокинетические параметры 2-АНПК исследованы на крысах-самцах линии Wistar после введения соединения *per os*. Для количественного определения 2-АНПК в плазме крови животных использована валидированная методика на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты и обсуждение. LD₅₀ соединения при однократном пероральном введении определена на уровне 4434 мг/кг для мышей и 1547 мг/кг для крыс. Время достижения максимальной концентрации 2-АНПК в организме крыс при однократном введении 150 мг/кг составляет 2,90 ± 0,32 ч, период полувыведения соединения из организма – 4,50 ± 0,49 ч. Расчетная величина кажущегося объема распределения, значительно превышающая анатомический объем, указывает на преимущественное локализацию вещества во внесосудистом пространстве.

Заключение. В ходе изучения острой токсичности на мышах установлено, что 2-АНПК относится к 4 классу токсичности (малотоксичные) по классификации Hodge и Sterner и 5 классу опасности химической продукции по воздействию на организм. В эксперименте на крысах проведена оценка фармакокинетических параметров 2-АНПК после перорального введения. Полученные данные показывают потенциальную возможность создания на основе нового производного 2-аминопиррола с доказанной противоопухолевой активностью лекарственной формы для перорального применения.

Ключевые слова: 2-аминопирролы, острая токсичность, фармакокинетика

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

Вклад авторов. Н. М. Игидов занимался синтезом исследуемого вещества. С. С. Зыкова, С. В. Чащина проводили изучение острой токсичности, определение фармакокинетических параметров. Ю. Н. Карпенко проводила анализ образцов плазмы методом ВЭЖХ-МС/МС. В. Г. Лужанин – написание статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка таргетных драг-кандидатов с высокой цитотоксической и противоопухолевой активностью на основе 2-аминопирролов» ZUNI-2025-0004.

Для цитирования: Зыкова С.С., Карпенко Ю.Н., Чашина С.В., Игидов Н.М., Лужанин В.Г. Острая токсичность и фармакокинетические параметры 2-аминопиррола с противоопухолевой активностью. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(1). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2245>

Acute toxicity and pharmacokinetic parameters of 2-aminopyrrole with antitumour activity

Svetlana S. Zykova✉, Yulia N. Karpenko, Svetlana V. Chaschina, Nazim M. Igidov, Vladimir G. Luzhanin

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Plevaya str., Perm, Perm region, 614990, Russia

✉ **Corresponding author:** Svetlana S. Zykova. **E-mail:** zykova.sv@rambler.ru

ORCID: Svetlana S. Zykova – <https://orcid.org/0000-0002-7395-4951>;
Yulia N. Karpenko – <https://orcid.org/0000-0003-3174-3678>;
Svetlana V. Chaschina – <https://orcid.org/0000-0003-4427-310X>;
Nazim M. Igidov – <https://orcid.org/0000-0003-0976-9951>;
Vladimir G. Luzhanin – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>.

Received: 01.12.2025

Accepted: 25.12.2025

Published: 26.12.2025

Abstract

Introduction. One of the most pressing areas of modern pharmacy is the creation of highly effective and safe drugs. The search for antitumor agents, driven by the increasing incidence of cancer, is focused on obtaining targeted drugs. 2-aminopyrrole derivatives synthesised at the Perm State Pharmaceutical Academy have demonstrated high cytostatic activity due to the activation of the mechanism of tumour cell apoptosis in the M phase. Preclinical studies should include toxicometry and determination of the pharmacokinetic parameters of the most active compound, 2-ANPC.

Aim. To study acute toxicity in experiments on mice and rats and the pharmacokinetic parameters of 2-ANPC after a single administration to Wistar line rats.

Materials and methods. The assessment of acute toxicity upon oral administration, with LD₅₀ calculation using Finney's probit analysis method, was conducted in experiments on white non-linear mice and Wistar line rats. The pharmacokinetic parameters of 2-ANPC were studied in male Wistar line rats after administration of the compound *per os*. A validated method based on high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection (HPLC-MS/MS) was used for the quantitative determination of 2-ANPC in the blood plasma of animals.

Results and discussion. The LD₅₀ of the compound after a single oral administration was determined to be 4434 mg/kg for mice and 1547 mg/kg for rats. The time to reach the maximum concentration of 2-ANPC in rats after a single administration of 150 mg/kg is 2,90 ± 0,32 h, and the half-life of the compound from the body is 4,50 ± 0,49 h. The calculated apparent volume of distribution, which significantly exceeds the anatomical volume, indicates the predominant localisation of the substance in the extravascular space.

Conclusion. The study of acute toxicity in mice established that 2-ANPC belongs to toxicity class 4 (low-toxicity substances) according to the Hodge and Sterner classification and to hazard class 5 of chemical products based on their impact on the body. In an experiment on rats, the pharmacokinetic parameters of 2-ANPC after oral administration were evaluated. The data obtained show the potential for developing an oral dosage form based on this new 2-aminopyrrole derivative with proven antitumor activity.

Keywords: 2-aminopyrroles, acute toxicity, pharmacokinetics

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. Nazim M. Igidov was involved in the synthesis of the studied substance. Svetlana S. Zykova and Svetlana V. Chaschina conducted acute toxicity studies and determined pharmacokinetic parameters. Yulia N. Karpenko analysed plasma samples using HPLC-MS/MS. Vladimir G. Luzhanin writing an article.

Funding. This work was supported by the Russian Ministry of Health's state assignment "Development of targeted drug candidates with high cytotoxic and antitumor activity based on 2-aminopyrroles" (ZUNI-2025-0004).

For citation: Zykova S.S., Karpenko Yu.N., Chaschina S.V., Igidov N.M., Luzhanin V.G. Acute toxicity and pharmacokinetic parameters of 2-aminopyrrole with antitumour activity. *Drug development & registration*. 2026;15(1). (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2245>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных направлений современной фармации является создание высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. Поиск противоопухолевых средств в связи с ростом онкологических заболеваний направлен на получение таргетных препаратов [1]. Синтезированные в Пермской государственной фармацевтической академии производные 2-аминопиррола продемонстрировали высокую цитостатическую активность, обусловленную активизацией механизма апоптоза опухолевых клеток в М-фазе [2]. Наиболее активным является соединение 2-амино-1-бензамидо-5-[2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилиден]-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид (далее – 2-АНПК)¹ [3]. Этап доклинических исследований потенциального лекарственного средства предусматривает оценку токсикологических и фармакокинетических параметров.

Изучение острой токсичности с определением полуметаллической дозы LD₅₀ необходимо для определения терапевтической дозы для введения 2-АНПК *in vivo*.

Исследование фармакокинетики лекарственных препаратов является ключевым этапом изучения воздействия на организм *in vivo* и содержит информацию о клеточных механизмах взаимодействия на уровне мишеней, а также позволяет оценить риски развития органотоксичности.

Особую актуальность имеет изучение фармакокинетических параметров драг-кандидатов, которые позволяют разработать оптимальную лекарственную форму, максимально раскрывающую их терапевтический потенциал.

Цель. Изучение острой токсичности в опытах на мышах и крысах и фармакокинетических параметров 2-АНПК после однократного введения крысам линии Wistar.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились с разрешения этической комиссии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (протокол № 2 от 20.02.2025 г.). Содержание животных осуществлялось в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных

¹ Бойчук С. В., Зыкова С. С., Галембикова А. Р., Игидов Н. М., Сюёв К. Н., Ганькова К. Л., Дунаев П. Д., Шустов М. В., Бикиниева Ф. Ф., Карпенко Ю. Н., Аухадиева А. М., Цечёев А. Т. 2-амино-1-бензамидо-5-[2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилиден]-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид и 2-амино-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-1-[2-(фениламино)бензамидо]-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид, ингибирующие процесс полимеризации тубулина и обладающие цитотоксической и противоопухолевой активностями в отношении эпителиальных опухолей человека. Патент РФ на изобретение № 2777209. Заявл. 16.08.2021. Опубл. 01.08.2022.

(Страсбург, 1986)². Животные находились на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде.

Исследование острой токсичности проведено на белых нелинейных мышах (самцах и самках) массой 19–23 г и крысах линии Wistar (самцах и самках) массой 180–210 г. Для исследования каждой дозы использовались группы по 6 животных одного пола. Соединение вводили в возрастающих дозах внутрижелудочно при помощи зонда. Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток, регистрировали проявления интоксикации, летальность. Значение LD₅₀ рассчитывали методом пробит-анализа данных Finney с использованием таблицы MS Excel.

Согласно общим рекомендациям по проведению доклинических исследований в качестве объектов для изучения фармакокинетики были выбраны крысы линии Wistar [4, 5]. Оценка фармакокинетических параметров 2-АНПК проводилась на крысах-самцах линии Wistar массой 200–230 г ($n = 10$) после введения соединения *per os*. Данный способ введения продиктован физико-химическими свойствами 2-АНПК (нерастворим в воде, спирте). Соединение вводили в виде взвеси в 1%-м растворе крахмала. Доза для крыс составила 150 мг/кг веса животного. Животные контрольной группы получали 1%-й раствор крахмала.

Соединение вводили в желудок бодрствующим животным натошак через зонд. Отбор проб крови у крыс проводили до введения соединения и спустя 20 мин, 40 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 16 и 24 ч. Животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере, образцы крови собирали в гепаринизированные пробирки и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Отобранную плазму помещали в чистые пластиковые пробирки и хранили при температуре минус 70 °С до анализа.

Концентрацию 2-АНПК в плазме крови животных определяли методом ВЭЖХ-МС/МС на жидкостном хроматомакс-спектрометре LCMS-8050 (Shimadzu). Используемые в анализе органические растворители имели квалификацию «HPLC grade». Пробоподготовку образцов проводили путем преципитации белков плазмы раствором внутреннего стандарта (ацетонитрильный раствор аторвастатина с концентрацией 25 нг/мл) с последующим центрифугированием при 10 000 об/мин. 2 мкл супернатанта вводили в инжектор хроматографа. Условия ВЭЖХ-МС/МС-анализа включали разделение компонентов пробы на колонке Luna C18(2) 100 А, 150 × 3,0 мм, 3 мкм (Phenomenex), с использованием подвижной фазы состава 0,1%-й раствор муравьиной кислоты – ацетонитрил (60:40). Детектирование осуществляли в

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207468/ Ссылка активна на 11.12.2025.

режиме мониторинга множественных реакций (MRM) с применением положительной ионизации электро-спреем. MRM-переход для 2-АНПК составил 427,00 → 410,00 m/z. Биоаналитическая методика была предварительно валидирована по основным показателям (селективность, линейность, правильность и прецизионность). Результаты валидации удовлетворяли установленным критериям приемлемости¹ [6, 7].

На основании полученных аналитических данных (концентрация C , нг/мл, – время t , ч) непараметрическим методом были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: значение максимальной концентрации (C_{\max}), время достижения максимальной концентрации (T_{\max}), период полувыведения ($T_{1/2}$), среднее время пребывания в организме (MRT), константа элиминации (K_{el}), общий клиренс (Cl), объем распределения (Vd), интегральная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (area under curve, AUC).

Поскольку в эксперименте применяли дизайн «животное – точка», предусматривающий отбор крови после эвтаназии животного в определенный временной промежуток, расчет фармакокинетических параметров проводили двумя способами. В первом случае традиционно учитывали средние значения концентраций 2-АНПК для каждой временной точки. При использовании второго способа расчет осуществляли по индивидуальным фармакокинетическим профилям, условно считая животных с одинаковым порядковым номером «точками» одной кривой. Возможность использования такого подхода была показана в работе [8], в которой авторы при ретроспективной обработке данных ряда исследований получали сопоставимые результаты расчетов фармакокинетических параметров тремя способами: по средним значениям концентраций, по животным с одинаковыми порядковыми номерами и с применением ресемплинга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После однократного перорального введения соединения мышам и крысам летальные эффекты фиксировали в течение первых двух суток. В течение трех последующих суток гибели животных не отмечалось, но общее состояние у некоторых животных оставалось неудовлетворительным в течение недели. В дальнейшем в течение всего срока наблюдения (14 дней) клиническое состояние животных полностью нормализовалось [9].

В первые сутки после введения препарата гибель животных отмечали при высоких дозах соединения (5000–5500 мг/кг массы тела для мышей и 2000–

2500 мг/кг). Наблюдалось общетоксическое действие на организм животных: угнетение, вынужденное боковое положение.

Значение LD_{50} соединения при пероральном введении мышам составило $4434,02 \pm 252,26$ мг/кг, что дает основание отнести его к 4 классу токсичности (малотоксичные) по классификации Hodge и Sterner [10] и 5 классу опасности химической продукции по воздействию на организм в соответствии с ГОСТ 32419-2022².

Значение LD_{50} 2-АНПК при пероральном введении крысам определено на уровне $1546,84 \pm 171,38$ мг/кг. Соединение можно отнести к 4 классу токсичности (малотоксичные) по классификации Hodge и Sterner [10] и 5 классу опасности химической продукции по воздействию на организм в соответствии с ГОСТ 32419-2022 [11]. Для сравнения токсичность паклитаксела составляет на крысах 48 мг/кг, что свидетельствует о низкой токсичности 2-аминопирролов [12].

Исследование фармакокинетических параметров 2-АНПК в опытах на крысах проведено в дозе 150 мг/кг веса животного, равной 1/10 от LD_{50} . Концентрации 2-АНПК в плазме крови крыс после перорального введения и усредненный фармакокинетический профиль представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Рассчитанные фармакокинетические параметры 2-АНПК приведены в таблице 2.

Установлено, что расчеты фармакокинетических параметров, произведенные двумя способами, демонстрируют близкие результаты, что подтверждает корректность их использования.

Полученные данные свидетельствуют о быстрой абсорбции соединения из желудочно-кишечного тракта. После перорального введения 2-АНПК крысам вещество определяется в плазме крови уже через 20 мин в концентрации $41,74 \pm 13,36$ нг/мл. Максимальная концентрация (C_{\max}) составляет $230,65 \pm 62,99$ и регистрируется в плазме крови через $2,90 \pm 0,32$ ч (T_{\max}), а параметр, характеризующий скорость всасывания, $C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$, составляет $0,174$ ч⁻¹.

Распределение препарата и степень его связывания в организме характеризуется величиной кажущегося объема распределения (Vd), который для соединения 2-АНПК составил $741,52 \pm 107,03$ л/кг после перорального введения крысам в дозе 150 мг/кг. Расчет величины Vd дал высокие значения, значительно превышающие анатомический объем, что указывает на преимущественную локализацию вещества во внесосудистом пространстве. На основании этого можно заключить, что 2-АНПК из сосудистого русла проникает в органы и ткани крыс.

² ГОСТ 32419-2022. Классификация опасности химической продукции. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200189295/> Ссылка активна на 11.11.2025.

¹ Руководство по валидации биоаналитических методов и изучение аналитических образцов / ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. 2022. Доступно по: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m10-bioanalytical-method-validation-scientific-guideline>. Ссылка активна на 11.11.2025.

Таблица 1. Концентрации 2-АНПК (нг/мл) в плазме крови крыс после однократного перорального введения

Table 1. Concentrations of 2-ANPC (ng/ml) in rat blood plasma after a single oral administration

Параметры Parameters	Время, ч Time, h										
N	0	0,33	0,67	1,00	2,00	3,00	4,00	6,00	12,00	16,00	24,00
1	0	25,19	84,52	106,44	116,03	187,14	111,03	76,34	32,02	10,16	12,44
2	0	47,13	48,20	154,69	161,27	269,74	186,58	60,24	21,1	26,7	7,25
3	0	40,23	68,11	88,12	74,52	107,64	105,84	95,82	42,82	19,08	4,19
4	0	55,4	55,12	90,47	152,65	301,29	202,57	58,64	18,66	12,35	14,57
5	0	51,15	91,78	114,65	227,85	229,41	116,47	48,29	28,49	29,58	6,78
6	0	48,86	86,87	101,43	174,76	275,42	170,31	70,41	16,21	12,71	3,49
7	0	15,92	102,10	166,29	205,51	179,65	99,23	55,65	12,58	15,34	8,96
8	0	57,30	74,51	99,57	119,32	215,71	186,07	90,57	37,44	19,22	5,94
9	0	33,68	52,08	111,22	166,84	320,1	134,81	51,33	18,36	22,6	10,99
10	0	42,55	70,45	82,99	110,45	194,56	155,97	88,20	39,9	16,88	6,68
Среднее Average	0	41,74	73,37	111,59	150,92	228,07	146,89	69,55	26,76	18,46	8,13
Среднее геометрическое Geometric mean	0	39,24	71,32	108,84	143,99	218,64	142,37	67,64	24,74	17,51	7,42
Медиана Median	0	44,84	72,48	103,93	156,96	222,56	145,39	65,33	24,80	17,98	7,02
Стандартное отклонение Standard deviation	0	13,36	18,04	27,79	46,57	64,64	38,23	17,35	10,83	6,33	3,58
Минимум Minimum	0	15,92	48,2	82,99	74,52	107,64	99,23	48,29	12,58	10,16	3,49
Максимум Maximum	0	57,3	102,1	166,29	227,85	320,1	202,57	95,82	42,82	29,58	14,57
CV, %	-	32,0	24,6	24,9	30,9	28,3	26,0	24,9	40,5	34,3	44,1

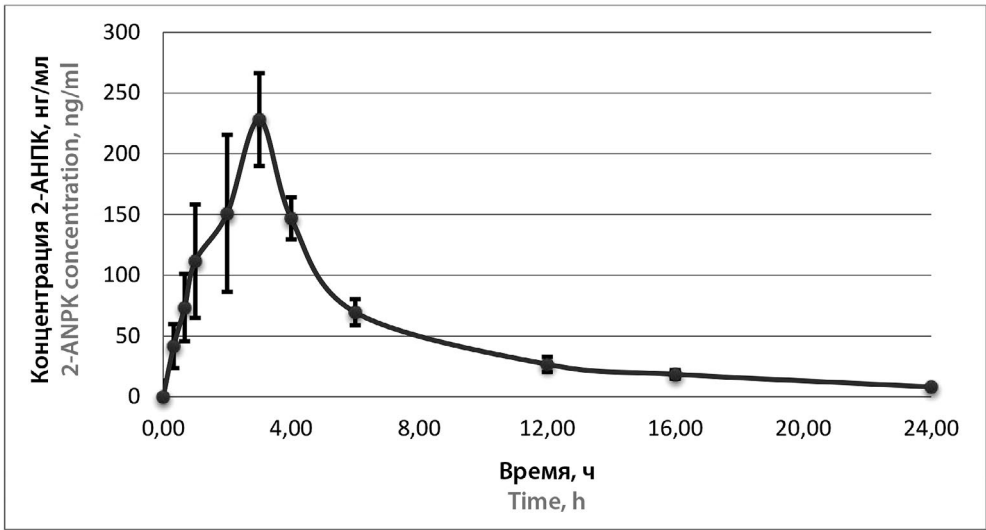


Рисунок 1. Фармакокинетический профиль 2-АНПК в плазме крови крыс после однократного перорального введения в дозе 150 мг/кг

Figure 1. Pharmacokinetic profile of 2-ANPC in rat blood plasma after a single oral administration at a dose of 150 mg/kg

Таблица 2. Фармакокинетические параметры 2-АНПК при однократном пероральном введении крысам ($\bar{X} \pm SD$)

Table 2. Pharmacokinetic parameters of 2-ANPC after a single oral administration to rats ($\bar{X} \pm SD$)

Параметры Parameters	Значение (1 способ) Meaning (method 1)	Значение (2 способ) Meaning (method 2)
AUC_{0-24^h} нг/мл · ч AUC_{0-24^h} ng/ml · h	1267,36	1267,36 ± 101,00
$AUC_{0-\infty}$ нг/мл · ч $AUC_{0-\infty}$ ng/ml · h	1320,79	1321,79 ± 99,11
C_{max} нг/мл C_{max} ng/ml	228,07	230,65 ± 62,99
T_{max} ч T_{max} h	3,00	2,90 ± 0,32
$T_{1/2}$ ч $T_{1/2}$ h	4,55	4,50 ± 0,49
MRT, ч MRT, h	6,15	6,15 ± 0,56
Vd, л/кг Vd, l/kg	746,40	741,52 ± 107,03
Cl, л/(кг · ч) Cl, l/(kg · h)	113,57	113,38 ± 8,55
K_{el} ч ⁻¹ K_{el} h ⁻¹	0,152155	0,15588 ± 0,01908

Такие фармакокинетические параметры, как среднее время удерживания вещества в организме (MRT – 6,15 ч) и общий плазменный клиренс (Cl – 113,38 ± 8,55 л/ч/кг), указывают на длительное нахождение исследуемого вещества в организме животных. Время полувыведения $T_{1/2}$ соединения из организма составляет в среднем $4,50 \pm 0,49$ ч. Соединение 2-АНПК определяется в плазме крови на протяжении 24 ч, при этом его концентрация составляет в конечной точке $8,13 \pm 3,58$ нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что новое биологически активное производное 2-аминопиррола 2-АНПК с цитотоксическим действием при пероральном введении является малотоксичным и согласно ГОСТ 32419-2022 может быть отнесено к 4–5 классу опасности по воздействию на организм.

Исследования фармакокинетики 2-АНПК показали его быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта после перорального введения крысам. Максимальная концентрация соединения в плазме крови достигается через $2,90 \pm 0,32$ ч. Соединение проникает в органы и ткани животных и длительное время задерживается в организме.

Изучение фармакокинетического профиля соединения 2-АНПК показало потенциальную возможность создания на его основе лекарственной формы для перорального применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галембикова А.Р., Дунаев П.Д., Бикиниева Ф.Ф., Мустафин И.Г., Копнин П.Б., Зыкова С.С., Мухутдинова Ф.И., Сарбазян Е.А., Бойчук С.В. Механизмы цитотоксической активности пиррол-карбоксамидов в отношении опухолевых клеточных сублиний с множественной лекарственной устойчивостью. *Успехи молекулярной онкологии*. 2023;10(3):59–71. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-59-71.
2. Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zyкова S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. 2-APCAs, the Novel Microtubule Targeting Agents Active against Distinct Cancer Cell Lines. *Molecules*. 2021;26(3):616. DOI: 10.3390/molecules26030616.
3. Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Aukhadieva A., Zyкова S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. The design, synthesis, and biological activities of pyrrole-based carboxamides: The novel tubulin inhibitors targeting the colchicine-binding site. *Molecules*. 2021;26(19):5780. DOI: 10.3390/molecules26195780.
4. Namdari R., Jones K., Chuang S.S., Van Cruchten S., Dincer Z., Downes N., Mikkelsen L.F., Harding J., Jäckel S., Jacobsen B., Kinyamu-Akunda J., Lortie A., Mhedhbi S., Mohr S., Schmitt M.W., Prior H. Species selection for nonclinical safety assessment of drug candidates: Examples of current industry practice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021;126:105029. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.105029.
5. Мирошниченко И.И., Кравцова О.Ю. Организация фармакокинетических исследований. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2021;3:12–19. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-3-12-19.
6. Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н., Горячев Д.В., Соколов А.В., Чистяков В.В., Степанова Е.С. Экспертная оценка доклинических исследований токсикокинетики лекарственных средств (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(9):3–7.
7. Кривошеков С.В., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Брюшина О.С., Исаков Д.А., Зыкова А.В., Зюзькова Ю.Г., Гурьев А.М., Удуд В.В., Белоусов М.В. Валидация биоаналитической методики определения и оценка фармакокинетики нового лекарственного средства на основе полисахарида аира болотного в эксперименте на лабораторных животных. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):190–201. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1795.
8. Косман В.М., Карлина М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сопоставление приёмов расчета фармакокинетических параметров в исследованиях с дизайном «животное-точка». *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2023;3:19–27. DOI: 10.37489/2587-7836-2023-3-19-27.
9. Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2013. 944 с.
10. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина; 1977. 196 с.
11. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(3):32–34.
12. Boichuk S., Syuzov K., Bikinieva F., Galembikova A., Zyкова S., Gankova K., Igidov S., Igidov N. Computatio-

nal-Based Discovery of the Anti-Cancer Activities of Pyrrole-Based Compounds Targeting the Colchicine-Binding Site of Tubulin. *Molecules*. 2022;27(9):2873. DOI: 10.3390/molecules27092873.

REFERENCES

1. Galembikova A. R., Dunaev P. D., Bikinieva F. F., Mustafin I. G., Kopnin P. B., Zykova S. S., Muhutdinova F. I., Sarbazyan E. A., Boichuk S. V. Mechanisms of cytotoxic activity of pyrrole-carboxamides against multidrug-resistant tumor cell sublines. *Advances in molecular oncology*. 2023;10(3):59–71. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X-20231035971.
2. Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zykova S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. 2-APCAs, the Novel Microtubule Targeting Agents Active against Distinct Cancer Cell Lines. *Molecules*. 2021;26(3):616. DOI: 10.3390/molecules26030616.
3. Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Aukhadieva A., Zykova S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. The design, synthesis, and biological activities of pyrrole-based carboxamides: The novel tubulin inhibitors targeting the colchicine-binding site. *Molecules*. 2021;26(19):5780. DOI: 10.3390/molecules26195780.
4. Namdari R., Jones K., Chuang S. S., Van Cruchten S., Dincer Z., Downes N., Mikkelsen L. F., Harding J., Jäckel S., Jacobsen B., Kinyamu-Akunda J., Lortie A., Mhedhbi S., Mohr S., Schmitt M. W., Prior H. Species selection for nonclinical safety assessment of drug candidates: Examples of current industry practice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021;126:105029. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.105029.
5. Miroshnichenko I. I., Kravtsova O. Y. Organizing of pharmacokinetic investigations. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2021;(3):12–19. (In Russ.) DOI: 10.37489/2587-7836-2021-3-12-19.
6. Syubaev R. D., Engalycheva G. N., Goryachev D. V., Sokolov A. V., Chistyakov V. V., Stepanova E. S. Expert evaluation of pre-clinical studies of the toxicokinetics of pharmaceuticals preparations (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(9):3–7. (In Russ.)
7. Krivoshchekov S. V., Yanovskaya E. A., Gurto R. V., Bryushinina O. S., Isakov D. A., Zykova A. V., Zyuz'kova Yu. G., Guryev A. M., Udut V. V., Belousov M. V. Pharmacokinetics of a new drug based on polysaccharide from acorus calamus in an experiment on laboratory animals. *Drug development & registration*. 2024;13(4):190–201. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1795.
8. Kosman V. M., Karlina M. V., Makarova M. N., Makarov V. G. Comparison of pharmacokinetic parameters calculation techniques in studies with animal-point design. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2023;3:19–27. (In Russ.) DOI: 10.37489/2587-7836-2023-3-19-27.
9. Mironov A. N., editor. Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicines. Moscow: Grif i K; 2013. 944 p. (In Russ.)
10. Izmerov N. F., Sanotsky I. V., Sidorov K. K. Toxicometric parameters of industrial poisons after a single exposure. Moscow: Medicine; 1977. 196 p. (In Russ.)
11. Berezovskaya I. V. Classification of chemical substances by parameters of acute toxicity for parenteral routes of administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;37(3):32–34.
12. Boichuk S., Syuzov K., Bikinieva F., Galembikova A., Zykova S., Gankova K., Igidov N., Igidov N. Computational-Based Discovery of the Anti-Cancer Activities of Pyrrole-Based Compounds Targeting the Colchicine-Binding Site of Tubulin. *Molecules*. 2022;27(9):2873. DOI: 10.3390/molecules27092873.