



Лекция

Три составные части лекарственного препарата на основе β -адреноблокатора: стратегия создания и эффективного клинического применения

А.С. Духанин✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉daso3du@mail.ru

Аннотация

Три определяющими составными частями препарата β -адреноблокатора являются фармакодинамические свойства действующего начала (фармакодинамика – ФД), фармакокинетические особенности (фармакокинетика – ФК), а также лекарственная форма (ЛФ). Препарат выбора β -адреноблокатора с выраженной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности отличаются: 1) высокая селективность к целевым β -адренорецепторам (преимущественно ФД, ФК); 2) высокая биодоступность и проникаемость гистогематических барьеров (ФК, ЛФ); 3) удержание плазменной концентрации в терапевтическом диапазоне (ФК, ЛФ); 4) кратность приема 1 раз в сутки (ФД, длительность комплексобразования с рецепторами; ФК, ЛФ); 5) минимизация фармакокинетических лекарственных взаимодействий (ФК); 6) отсутствие связи с приемом пищи (ФК). Клинико-фармакологические преимущества метопролола сукцината (Беталок® ЗОК) включают длительное действие, улучшенную переносимость, контроль за артериальным давлением в течение суток, менее выраженные побочные эффекты и межлекарственные взаимодействия, удобство приема.

Ключевые слова: метопролола сукцинат, пролонгированная форма, бисопролол.

Для цитирования: Духанин А.С. Три составные части лекарственного препарата на основе β -адреноблокатора: стратегия создания и эффективного клинического применения. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 37–43. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00432

Lecture

Three pharmacological blocks of a drug based on a β -adrenergic blocker: a strategy for its creation and effective clinical use

Aleksandr S. Dukhanin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉daso3du@mail.ru

Abstract

The three defining blocks of a β -blocker drug are the pharmacodynamic properties of the active ingredient (PD), the pharmacokinetic features (PK), and the dosage form (DF). The drug of choice β -blocker with pronounced clinical efficacy and a favorable safety profile is distinguished by: 1) high selectivity for target β -adrenergic receptors (mainly PD, PK); 2) high bioavailability and permeability of histohematic barriers (PK, LF); 3) maintaining plasma concentrations in the therapeutic range (PK, LF); 4) frequency of administration once a day (PD, duration of complex formation with receptors; PK, LF); 5) minimization of pharmacokinetic drug interactions (PK); 6) no relationship with food intake (PK). The clinical and pharmacological advantages of metoprolol succinate (Betaloc® ZOK) include long-term action, improved tolerability, control of blood pressure during the day, less pronounced side effects and drug interactions, ease of administration.

Keywords: metoprolol succinate, prolonged form, bisoprolol.

For citation: Dukhanin A.S. Three pharmacological blocks of a drug based on a β -adrenergic blocker: a strategy for its creation and effective clinical use. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 37–43 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00432

Терапевтические эффекты препаратов β -адреноблокаторов (β -АБ) напрямую зависят от фармакологических свойств действующего начала – активной молекулы. В свою очередь, фармакологический профиль β -АБ представлен фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками.

С точки зрения фармакодинамики (ФД) задача активной молекулы – находить и избирательно связываться с β_1 -адренорецепторами сердца и почек (on-target), другими словами – проявлять селективность, органотропность. Взаимодействие с другими подтипами β -адренорецепторов (off-target) либо с β_1 -адренорецепторами

иной локализации (например, расположенными в центральной нервной системе, печени, скелетных мышцах, ответственными за метаболические эффекты) определяет риск побочных эффектов фармакотерапии кардиоселективных β -АБ.

К фармакодинамическим параметрам относятся сила связывания (аффинитет) с рецептором, скорость диссоциации комплекса β -АБ с целевым рецептором, концентрация участков связывания, их гетерогенность. Перечисленные показатели, задающие фармакодинамические свойства β -АБ, обычно оцениваются экспериментально in vitro, в доклинических исследованиях.

На пути создания β -АБ это только полдела, совершенная ФД – необходимое, но недостаточное требование к «идеальному» препарату.

Чтобы стать β -АБ с выраженной клинической эффективностью и хорошей переносимостью, должна быть реализована вторая, фармакокинетическая задача: активное вещество препарата должно быть в нужном месте, в нужное время и в нужной концентрации.

В задачи «правильной» фармакокинетики (ФК) действующего начала входят достижение места действия (on-target β_1 -адренорецепторы) и поддержание плазменных концентраций β -АБ в терапевтическом диапазоне. Оценить ФК можно только в условиях целого организма, *in vivo*, в клинических исследованиях. К основным фармакокинетическим параметрам относятся максимальная концентрация (C_{max}), время наступления C_{max} , площадь под фармакокинетической кривой (area under curve – AUC), биодоступность, период полувыведения; детекция и мониторинг приведенных показателей – одна из задач клинической фармакологии.

Как связаны между собой ФК и ФД β -АБ? С одной стороны, превышение верхней границы терапевтического диапазона концентраций в плазме крови (ФК) снижает рецепторную селективность активной молекулы, ее органотропные свойства (ФД). С другой – выход из терапевтического окна путем «проваливания» нижней границы (ФК) приводит к ускользанию клинического эффекта вследствие недостаточной оккупации целевых β -адренорецепторов (ФД).

Время случайных находок прошло, при разработке β -АБ, применяемых в современной клинической практике, использован научный подход – рациональный дизайн лекарственных препаратов (rational drug design – RDD) [1]. Изменяя химическую структуру активной молекулы, ее физико-химические свойства (липофильность/гидрофильность, полярность, число акцепторов и доноров водородной связи) удается задать ФД и управлять ФК β -АБ.

В связи с этим важное значение приобретает лекарственная форма (ЛФ) – третья составная часть лекарственного препарата, характеризующая его индивидуальные уникальные свойства (рис. 1).

Разновидности ЛФ кардиоселективных β -АБ включают препараты с быстрым высвобождением, препараты с модифицированным, замедленным или пролонгированным высвобождением, препараты с кинетикой нулевого порядка (zero order kinetics – ZOK), пероральные осмотические системы (oral osmotic system – OROS) и др.

Подведем первые итоги и сформулируем, что отличает препарат выбора β -АБ с выраженной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности с точки зрения экспериментальной и клинической фармакологии [2]:

- высокая селективность к целевым β -адренорецепторам (преимущественно ФД, ФК);
- высокая биодоступность и проникаемость гистогематических барьеров (ФК, ЛФ);

Рис. 1. Три составных части лекарственного препарата β -АБ.
Fig. 1. Three components of a β -blocker (BB) drug.

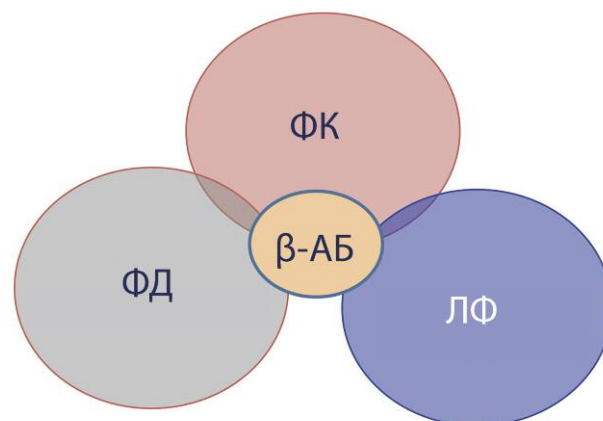


Рис. 2. Классификация β -АБ на основе рецепторной селективности [3].
Fig. 2. Classification of BBs based on receptor selectivity [3].

Селективные	Неселективные
• Атенолол	• Карведилол*
• Ацебутолол	• Надолол
• Бетаксолол	• Пиндолол
• Бисопролол	• Пропранолол
• Метопролол	• Соталол
• Небиволол	• Тимолол

*Блокирует также α_1 -адренорецепторы.

Рис. 3. Индекс рецепторной селективности β_1/β_2 метопролола в сравнении с бисопрололом [4].
Fig. 3. Receptor selectivity index β_1/β_2 : metoprolol vs. bisoprolol [4].



- удержание плазменной концентрации в терапевтическом диапазоне (ФК, ЛФ);
- кратность приема 1 раз в сутки (ФД, длительность комплексообразования с рецепторами; ФК, ЛФ);
- минимизация нежелательных фармакокинетических лекарственных взаимодействий (ФК);
- отсутствие связи с приемом пищи (ФК).

Последовательно, согласно перечисленным позициям, приведем краткую сравнительную характеристику наиболее часто назначаемых препаратов β -АБ.

Данные о рецепторной селективности β -АБ суммированы на рис. 2.

Метопролол по сравнению с бисопрололом демонстрирует более высокий индекс селективности к β_1 -адренорецепторам (рис. 3).

Таблица 1. Сравнительные липофильные свойства β -АБ [3]

Table 1. Comparison of the BB lipophilicity [3]

Липофильные	Пропранолол Метопролол Бетаксолол Небиволол Карведилол	- Быстрое и полное всасывание - Проникают через гематоэнцефалический барьер - Высокий метаболизм первого прохождения через печень - Интенсивный метаболизм в печени - Большое распределение в тканях
Гидрофильные	Атенолол Соталол Надолол	- Сложное и неполное всасывание в желудочно-кишечном тракте - Низкое связывание с белками плазмы - Не метаболизируются в печени - Преимущественно ренальное выделение
Гидро-, липофильные (амфифильные)	Бисопролол Пиндолол	- Быстрое и полное всасывание 50% метаболизируется в печени 50% в неизменном виде выводится почками

Таблица 2. Сравнительная зависимость выраженности кардиопротективного эффекта и липофильности β -АБ по данным клинических исследований [5, 6]

Table 2. Comparative ratio of the BB cardioprotective effect strength and lipophilicity based on the clinical trial data [5, 6]

Препарат	Липофильность	Исследование	Препарат	Кардиопротективный эффект
Атенолол	Низкая	Coore and Warrender	Атенолол	Отсутствует
Бисопролол	Низкая	HAPPY	Атенолол	Отсутствует
Оксспренолол	Умеренная	IPPPSH	Оксспренолол	Не установлен
Тимолол	Умеренная	MRC	Пропранолол	Имеется
Пропранолол	Высокая	MRC-Elderly	Атенолол	Отсутствует
Метопролол	Умеренная	MAPHY	Метопролол	Имеется

По степени растворимости β -АБ в липидах выделяют липофильные β -АБ (метопролол, бетаксолол, карведилол), гидрофильные β -АБ (атенолол, соталол, надолол) и амфифильные (бисопролол, целипролол, пиндолол), которые растворимы как в липидах, так и в воде (табл. 1). Липофильные β -АБ отличаются быстрым и полным всасыванием, так как в отсутствие специфических мембранных переносчиков в апикальной мембране энтероцитов главным драйвером абсорбции выступает высокая проницаемость бислойных плазматических мембран для гидрофобных молекул. Для β -АБ из этой группы свойственен значительный «метаболизм первого прохождения через печень», а также проникновение через гематоэнцефалический барьер. Констатируя интенсивный метаболизм в печени, принципиально важно различать преимущественный путь печеночного метаболизма при участии цитохромов системы CYP-450 или неокислительный путь метаболизма, в котором задействованы преимущественно механизмы конъюгации, в том числе внепеченочной локализации (почки, жировая ткань).

Липофильность β -АБ также может иметь взаимосвязь с долгосрочным кардиопротективным эффектом (табл. 2).

Удержание плазменной концентрации в терапевтическом диапазоне зависит от выбора ЛФ β -АБ. Для ФК пероральных ЛФ с замедленным высвобождением присуще формирование постоянной плазменной концентрации в течение длительного периода времени. На рис. 4 представлен идеальный фармакокинетический профиль

Рис. 4. Схематическое представление кривых концентрация–время для ЛФ с замедленным высвобождением и обычной ЛФ при приеме 4 раза в сутки [7].

Fig. 4. Schematic representation of the concentration–time curves for the delayed-release dosage form and the standard dosage form taken 4 times a day. C_{max} – maximum therapeutic concentration, C_{min} – minimum therapeutic concentration [7].



ЛФ с замедленным высвобождением, который образует плато в диапазоне терапевтического коридора/окна, тогда как ЛФ с обычным высвобождением вызывает значительные колебания концентрации с возможным снижением в субтерапевтическую зону или развитием токсической концентрации [7]. Главными фармакокинетическими параметрами, специфическими для ЛФ с замед-

Рис. 5. Строение таблетки/капсулы с системой множественных пеллет [7].

Fig. 5. Structure of a pill/capsule with the multiple unit pellet system [7].

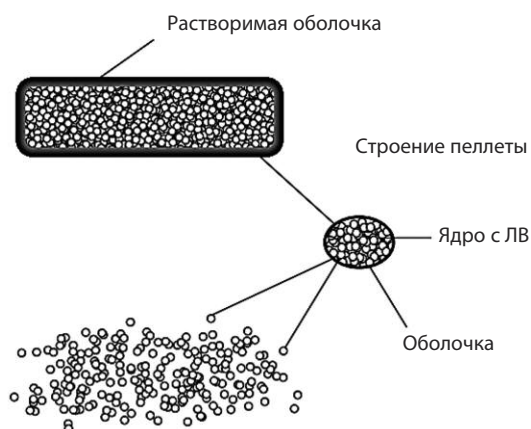


Рис. 6. Строение таблетки Беталок® ЗОК [8, 9].

Fig. 6. Betaloc® ZOK pill structure [8, 9].

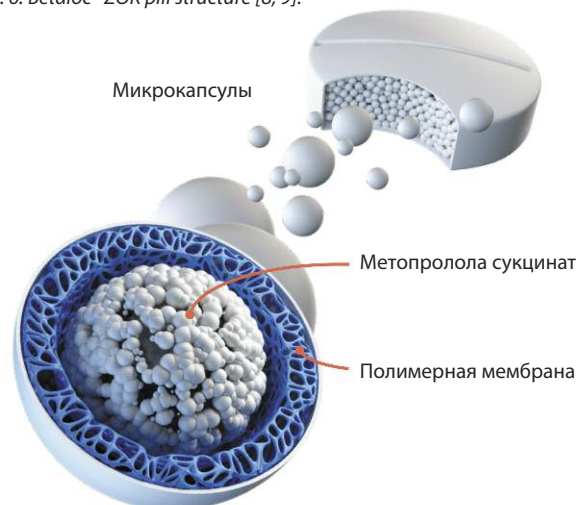
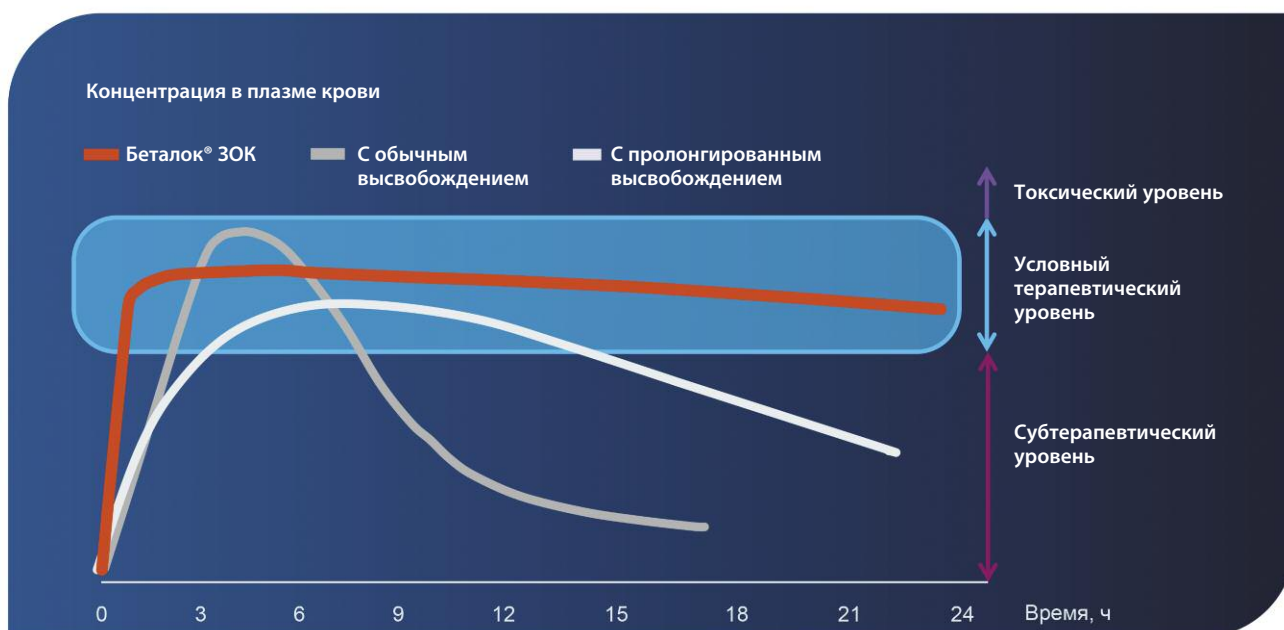


Рис. 7. Беталок® ЗОК – селективный β -АБ с замедленным контролируемым высвобождением метопролола [10, 11].

Fig. 7. Betaloc® ZOK, a selective BB with the delayed controlled metoprolol release [10, 11].



ленным высвобождением, являются: время плато – время, в течение которого плазменная концентрация превышает 75% от C_{max} ; остаточная концентрация в конце интервала дозирования (в % от C_{max}), флюктуации между C_{max} и минимальной концентрацией (C_{min}).

Пролонгированное (замедленное) высвобождение активных молекул эффективно обеспечивается системой множественных микрогранул (пеллет), которые размещены в матриксе или заключены в таблетку или капсулу (рис. 5).

Пеллеты – это частицы лекарственного вещества (ЛВ) малого размера (микрогранулы, микросферы, мини-таблетки и др.). Каждая пеллета содержит ядро с ЛВ, покрытое полимерной оболочкой или многослойной оболочкой из растворимых и нерастворимых полимеров, контролирующих скорость высвобождения ЛВ. После поступления в желудок ЛФ распадается

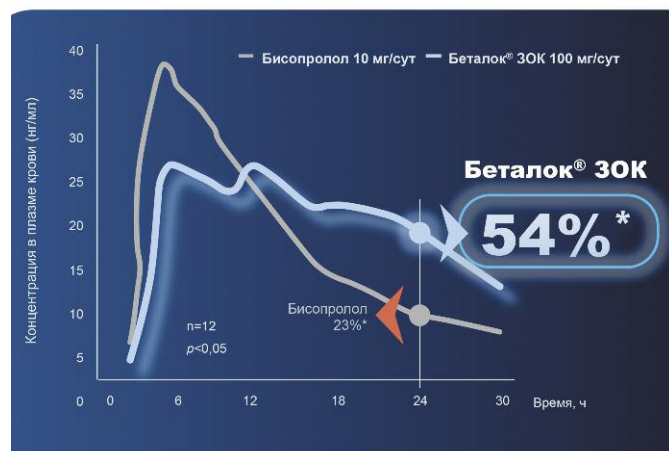
на пеллеты, которые свободно проходят через привратник и распределяются в желудочно-кишечном тракте; высвобождение ЛВ через мембрану пеллеты происходит с постоянной скоростью, создавая кинетику нулевого порядка (ЗОК). Использование ЛФ с пролонгированным высвобождением способствует уменьшению частоты приема лекарственного средства до 1 раза в сутки, что повышает приверженность пациентов и клиническую эффективность фармакотерапии, улучшает ее переносимость.

Примером технологичной ЛФ для β -АБ служит препарат Беталок® ЗОК – таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой (рис. 6).

Другой особенностью препарата Беталок® ЗОК является использование в качестве активной фармацевтической субстанции соли метопролола в виде сукцината, для которой свойственна сравнительно низкая

Рис. 8. Зависимость концентрации активного начала препарата β -АБ от времени.

Fig. 8. BB active ingredient concentration as a function of time.



*Концентрация от C_{max} через 24 ч после приема препарата.

скорость диссоциации (по отношению к метопролола тартрату). В результате обеспечиваются постоянная скорость высвобождения активного вещества метопролола в течение 20 ч, устойчивый клинический эффект в течение более чем 24 ч.

Следовательно, препарат Беталок® 30К реализует одновременно два вида фармацевтических технологий, что лежит в основе его уникального фармакокинетического профиля, отвечающего задачам препаратов выбора β -АБ с выраженной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

Постоянство концентрации метопролола в плазме крови в течение суток позволяет избежать негативного влияния, вызванного спадами и подъемами (рис. 7). Прием пищи не влияет на биодоступность препарата.

Рассмотрим, каким образом фармакологические преимущества метопролола сукцината в составе таблетки Беталок® 30К переходят в терапевтические преимуще-

ства препарата Беталок® 30К в сравнении с бисопрололом.

Беталок® 30К превосходит бисопролол в поддержании C_{max} действующего вещества в течение суток (рис. 8) [12]. Через 24 ч после приема препарата Беталок® 30К концентрация метопролола составляет 54% от C_{max} .

Беталок® 30К превосходит бисопролол в контроле систолического артериального давления в утренние часы (рис. 9) [13].

Метопролол метаболизируется CYP450 2D6 [14], в то время как в метаболизме бисопролола участвует CYP450 3A4 [15]. Учитывая, что около 50% всех ЛВ метаболизируется изоферментом CYP450 3A4, путь метаболизма метопролола, в который не вовлечен CYP450 3A4, позволяет снизить риск межлекарственных взаимодействий.

Примеры лекарственных средств, которые метаболизируются CYP450 3A4: бисопролол, дилтиазем, амлодипин, аторвастатин [16].

Еще одним примером возможного межлекарственного взаимодействия служит нежелательное взаимодействие β -АБ с дигоксином [17]. В отличие от метопролола, применение бисопролола в комбинации с дигоксином оказывало влияние на направленный транспорт дигоксина (рис. 10).

По сравнению с бисопрололом метопролола сукцинат (Беталок® 30К) имеет ряд преимуществ:

- Постоянство концентрации метопролола в плазме крови более 24 ч и отсутствие выраженных пиковых плазменных уровней. Ранее выполненные исследования показали, что при сравнении препаратов Беталок® 30К в дозе 100 мг и бисопролол в дозе 10 мг концентрация препарата в плазме, наблюдаемая через 24 ч после приема, в группе препарата Беталок® 30К по-прежнему сохранялась на уровне 54% от значения C_{max} , а в группе бисопролола составляла лишь 23% от C_{max} . Кроме того, Беталок® 30К в дозе 100 мг обеспечивал более стойкие уровни концентрации действующего вещества в плазме крови [10, 12].

Рис. 9. Исследование с применением моделирования на данных 266 пациентов уровня АД в утренние часы на фоне приема препарата Беталок® 30К и бисопролола.

Fig. 9. Assessment of morning BP against the background of taking Betalok® ZOK and bisoprolol using the model based on the data of 266 patients.

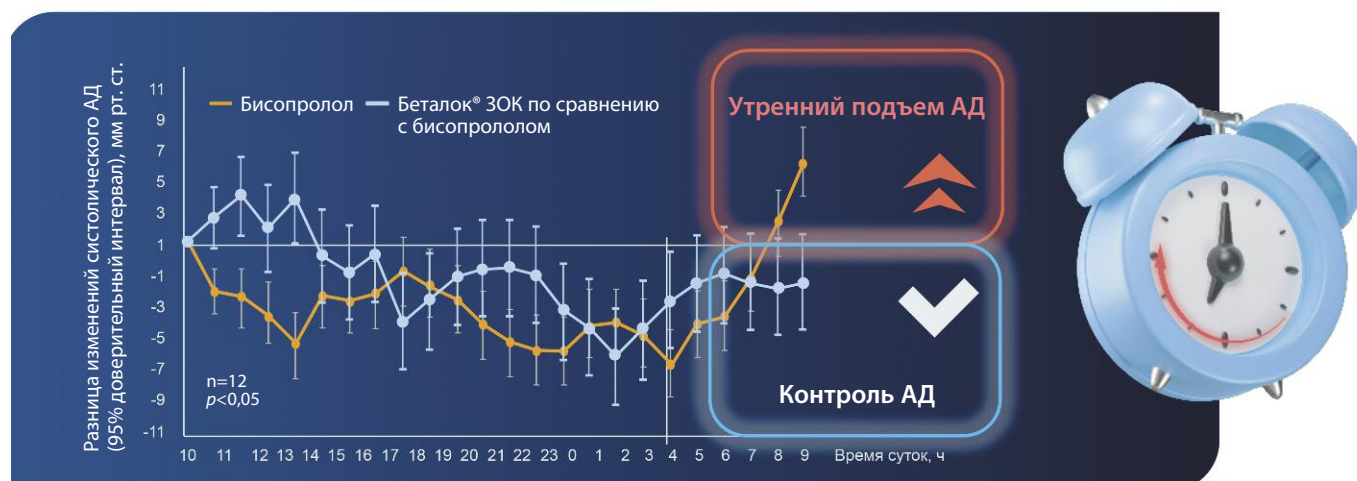
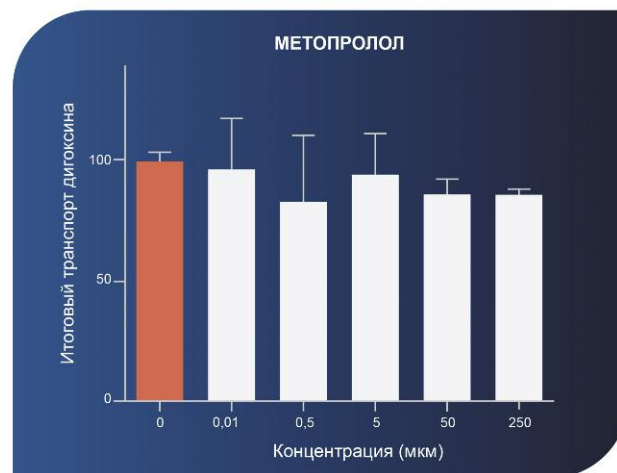
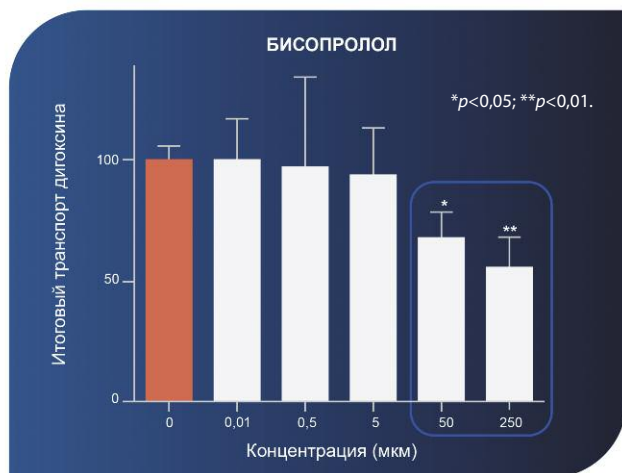


Рис. 10. Трансмембранный перенос дигоксина в присутствии бисопролола и метопролола.

Fig. 10. Transmembrane transport of digoxin in the presence of bisoprolol and metoprolol.



• Высокая селективность к рецепторам β_1 и контролируемое высвобождение нулевого порядка [4].

• Менее выраженные лекарственные взаимодействия, поскольку препарат не метаболизируется ферментом CYP450 3A4 [14, 16].

Выбор между препаратами Беталок® ЗОК и бисопролол зависит от индивидуальных потребностей пациента, переносимости, наличия побочных эффектов и других факторов, таких как сопутствующие заболевания и прием других лекарств.

Обсудим выбор β -АБ для конкретной клинической ситуации, обратившись к клиническому практическому руководству KDIGO (Улучшение глобальных результатов при заболеваниях почек) по контролю АД у пациентов с хронической болезнью почек [18].

У пациентов с хронической болезнью почек накопление β -АБ или их активных метаболитов может об-

острить побочные эффекты, зависящие от концентрации препаратов, например брадикардии. Такое накопление препарата имеет место при применении атенолола и бисопролола, но не при применении карведилола, пропранолола или метопролола. Бисопролол метаболизируется в печени и почках [19], в то время как метопролол не метаболизируется в почках [20]. При применении метопролола у пациентов с нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы [20], а при применении бисопролола у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина <20 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг [19].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Mandal S, Moudgil M, Mandal SK. Rational drug design. *Eur J Pharmacol* 2009;625(1-3):90-100.
- Аникин Г.С., Чернова И.М., Винокуров В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения метопролола. *Системные гипертензии*. 2013;10(4):80-3.
Anikin G.S., Chernova I.M., Vinokurov V.G. Clinical and pharmacological aspects of metoprolol use. *Systemic hypertension*. 2013;10(4):80-3 (in Russian).
- Полосьянц ОБ. Бета-адреноблокаторы – классика фармакологии в лечении артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2009;17(8):595-9.
Polosyants OB. Beta-blockers – pharmacological classics in the treatment of arterial hypertension. *RMJ*. 2009;17(8):595-9 (in Russian).
- Hoffmann C, Leitz MR, Oberdorf-Maass S et al. Comparative pharmacology of human beta-adrenergic receptor subtypes – characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369(2):151-9.
- Bazroon AA, Alrashidi NF. Bisoprolol. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551623/>
- Kendall MJ. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol* 1997;80(9B):15J-19J.
- Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2. *Лечебное дело*. 2009;3:18-26.
- Leonova M.V. New dosage forms and drug delivery systems: features of oral dosage forms. Part 2. *General Medicine*. 2009;3:18-26 (in Russian).
- Общая характеристика лекарственного препарата Беталок® ЗОК (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытие оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(002842)-(ПГ-РУ) от 24.07.2023. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63a97240fb44f154421a2cfc&codeId=P.MM.01> (дата обращения: 18.04.2024)
General characteristics of the medicinal product Betaloc® ZOK (extended-release film-coated tablets, 25 mg, 50 mg, 100 mg). Registration certificate LP-No. (002842)-(RG-RU) dated 07/24/2023. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63a97240fb44f154421a2cfc&codeId=P.MM.01> (accessed 18.04.2024) (in Russian).
- Wikstrand J. Achieving optimal beta1-blockade with metoprolol CR/Zok. *Basic Res Cardiol* 2000;95(Suppl.1):146-51.
- Sandberg A, Abrahamsson B, Regårdh CG et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990;30(S2):S2-16.
- Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
Clinical Pharmacology. Edited by V.G. Kukes. Textbook for Universities. Moscow: GEOTAR-Media, 2006 (in Russian).

12. Deroubaix X, Lins RL, Lens S et al. Comparative bioavailability of a metoprolol controlled release formulation and a bisoprolol normal release tablet after single oral dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(2):61-70.
13. Jansson SO, Malm AE, Lundström T. In Silico comparison between metoprolol succinate and bisoprolol on 24-hour systolic blood pressures. *Drugs R D* 2014;14(4):325-32.
14. Werner U, Werner D, Rau T et al. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(2):130-7.
15. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46(5):713-20.
16. Paine MF, Criss AB, Watkins PB. Two major grapefruit juice components differ in time to onset of intestinal CYP3A4 inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312(3):1151-60.
17. Bachmakov I, Werner U, Endress B et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(3):273-82.
18. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>. Published December 2012 (accessed 01.03.2021)
19. Bisoprolol fumarate tablets [summary of product characteristics]. North Harrow, Middlesex: Accord UK Ltd, 2020.
20. Metoprolol succinate extended-release tablets [prescribing information]. Princeton, NJ: Aralez Pharmaceuticals US Inc.; 2016.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Духанин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева, вед. науч. сотр. НИЛ молекулярной фармакологии Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dasozdu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2433-7727

Поступила в редакцию: 16.09.2024

Поступила после рецензирования: 26.09.2024

Принята к публикации: 03.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Aleksandr S. Dukhanin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dasozdu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2433-7727

Received: 16.09.2024

Revised: 26.09.2024

Accepted: 03.10.2024