

## **Фармакокинетические исследования новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7)**

В.Т. Мукунди<sup>1</sup>, Е.А. Ивановская<sup>1</sup>, А.В. Лигостаев<sup>1</sup>, С.В. Терентьева<sup>1,2</sup>, Н.В. Кандалинцева<sup>2</sup>, М.П. Бухтояров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия

### **АННОТАЦИЯ**

Введение. Проведение фармакокинетических (скрининговых) исследований является крайне актуальным для разработки новых субстанций и лекарственных препаратов (ЛП). В ходе этих исследований изучаются такие базовые процессы, как всасывание, распределение, метаболизм и выведение (ADME) лекарственного вещества. Показатели фармакокинетики имеют ключевое значение для клиницистов, поскольку представляют необходимые данные для определения оптимальных дозировок ЛП.

Цель. Изучить фармакокинетические характеристики новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7).

Материалы и методы. ТФ-7 вводили крысам внутривенно в дозе 500 мг/кг в виде раствора. Образцы крови животных забирали через 1,5, 3, 5, 8 и 12 ч после введения субстанции. Измерение концентрации ТФ-7 проводили с использованием метода инверсионной вольтамперометрии. Расчеты фармакокинетических параметров проводили, используя однокамерную модель фармакокинетики – классическим методом по Холодову и с помощью программы Borgia 1.03.

Результаты. Были рассчитаны основные фармакокинетические параметры новой субстанции ТФ-7: период полувыведения ( $t_{1/2}$ ), константа элиминации ( $k_{el}$ ), общий клиренс (Cl<sub>r</sub>), эффективная концентрация (C<sub>эфф</sub>), объем распределения (V<sub>d</sub>).

Заключение. Исследование продемонстрировало быстрое выведение ( $t_{1/2}$ ) и эффективное распределение (C<sub>эфф</sub>, V<sub>d</sub>) ТФ-7 в организме, что обеспечивает его доступность для всех клеточных и тканевых структур. Период полувыведения ТФ-7 составляет от 1 до 1,5 ч, что свидетельствует как о быстром начале фармакологического эффекта, так и о достаточно активном общем клиренсе.

**Ключевые слова:** 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионат калия (ТФ-7), фармакокинетика, фармакокинетическая модель, вольтамперометрия, антиоксидант, серосодержащие антиоксиданты.

**Образец цитирования:** Мукунди В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В., Терентьева С.В., Кандалинцева Н.В., Бухтояров М.П. Фармакокинетические исследования новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):36-45. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-36-45

Поступила в редакцию 30.05.2025  
Прошла рецензирование 17.06.2025  
Принята к публикации 23.06.2025

Автор, ответственный за переписку  
Мукунди Виллард Танака: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: willardmkundwi@gmail.com

Received 30.05.2025  
Revised 17.06.2025  
Accepted 23.06.2025

*Corresponding author*  
Willard T. Mukundwi: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: willardmkundwi@gmail.com

## Pharmacokinetic studies of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7)

W.T. Mukundwi<sup>1</sup>, E.A. Ivanovskaya<sup>1</sup>, A.V. Ligostaev<sup>1</sup>, S.V. Terentyeva<sup>1,2</sup>, N.V. Kandalintseva<sup>2</sup>, M.P. Bukhtoyarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Pharmacokinetic (screening) studies are particularly relevant for the development of new substances and drugs. These studies investigate the basic processes such as absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME) of a pharmaceutical substance. Pharmacokinetic parameters are of key importance to clinicians, as they provide data necessary for determining optimal dosages.

**A i m .** To study the pharmacokinetic characteristics of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7).

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** A TF-7 solution was administered to rats intragastrically at a dose of 500 mg/kg. Blood samples were collected 1,5, 3, 5, 8, and 12 h after administration of the substance. The TF-7 concentration was measured using stripping voltammetry. Calculations of pharmacokinetic parameters were performed using the single-compartment pharmacokinetic model – by the classical method according to Kholodov and using the Borgia 1.03 program.

**R e s u l t s .** The main pharmacokinetic parameters of the new TF-7 substance were calculated including half-life ( $t_{1/2}$ ), elimination rate constant ( $k_{el}$ ), total clearance ( $Cl$ ), effective concentration ( $C_{eff}$ ), and volume of distribution ( $V_d$ ).

**C o n c l u s i o n .** The study showed rapid ( $t_{1/2}$ ) and effective distribution ( $C_{eff}$ ,  $V_d$ ) of TF-7 in the body, which ensures its ability to interact with all cellular and tissue structures. The half-life of TF-7 ranges from 1 to 1,5 h, indicating both a rapid onset of pharmacological effect and quite rapid elimination from the body.

**Keywords:** potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7), pharmacokinetics, pharmacokinetic model, voltammetry, antioxidant, sulfur-containing antioxidants.

**Citation example:** Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V., Terentyeva S.V., Kandalintseva N.V., Bukhtoyarov M.P. Pharmacokinetic studies of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio) propionate (TF-7). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):36-45. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-36-45

### ВВЕДЕНИЕ

В сложном взаимодействии жизни и смерти внутри клеточных структур окислительный стресс выступает в роли скрытого противника, способствуя развитию широкого спектра патологий, от нейродегенерации до рака [1]. Среди антиоксидантов особое значение имеют водорастворимые серосодержащие антиоксиданты благодаря уникальным химическим свойствам серы, которые позволяют им инициировать мощные окислительно-восстановительные реакции. Такие молекулы, как глутатион, основной антиоксидант организма, и его синтетические аналоги, такие как N-ацетилцистеин, используют реактивную способность тиоловых групп, уничтожая опасные радикалы и восстанавливая другие антиоксиданты [2]. Их растворимость в воде

### INTRODUCTION

In the complex interaction of life and death within cellular structures, oxidative stress acts as a hidden enemy, contributing to a wide range of pathologies, from neurodegeneration to cancer [1]. Among antioxidants, water-soluble sulfur-containing antioxidants are of importance because of the unique chemical reactivity of sulfur which allows them to be a trigger for powerful redox reactions. Molecules such as glutathione, the main antioxidant of the human body, and its synthetic analogues, such as N-acetylcysteine, use the reactivity of thiol groups, destroying dangerous radicals and restoring other antioxidants [2]. Their water solubility provides an extremely wide access, facilitating movement through the blood and cytoplasm and penetration into tissues where fat-soluble agents

обеспечивает беспрецедентный доступ, облегчая перемещение через кровь и цитоплазму и проникновение в ткани, куда не могут проникнуть жирорастворимые агенты. В фармакологии эти два свойства представляют собой огромный потенциал, являющийся основой терапевтических вмешательств, направленных на снижение токсичности лекарств и расширение стратегии лечения заболеваний, в основе которых лежит окислительное повреждение [3]. По мере продолжения исследований, посвященных роли серосодержащих антиоксидантов в модуляции клеточных сигналов и воспаления, открываются новые горизонты, давая надежду на лечение заболеваний, которые раньше считались не поддающимися лечению. Появление водорастворимых сернистых антиоксидантов – это не просто научное достижение, а смена парадигмы в области лечения [4, 5].

Проведение фармакокинетических (скрининговых) исследований является актуальным для разработки новых субстанций и лекарственных препаратов. Показатели фармакокинетики имеют ключевое значение для клиницистов, поскольку представляют необходимые данные для определения оптимальных дозировок лекарственных средств [6]. Чтобы упростить достаточно сложный процесс фармакокинетического исследования, используются математические модели, среди которых наиболее простой является однокамерная модель. Эта модель дает базовые представления о всасывании, распределении, метаболизме и выведении (ADME) лекарственных веществ в организме, что делает ее крайне востребованной в фармакологии [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фармакокинетические характеристики новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании использовали субстанцию 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7) (серия 160418), синтезированную на базе кафедры химии Новосибирского государственного педагогического университета (НГПУ) совместно с НИИ химии антиоксидантов (структурное подразделение НГПУ), и лабораторных животных (крысы-самки), предоставленных виварием Новосибирского государственного медицинского университета.

cannot penetrate. In pharmacology, these two properties represent enormous potential underlying therapeutic interventions for reducing drug toxicity and expanding treatment strategies for diseases associated with oxidative damage [3]. As studies on the role of the sulfur-containing antioxidants in modulating cellular signals and inflammation continue, new horizons are opening, holding promise of the treatment of diseases that were previously considered untreatable. The appearance of water-soluble sulfur antioxidants is not just a scientific achievement, but a shift of the paradigm in the field of therapy [4, 5].

Pharmacokinetic (screening) studies are relevant for the development of new substances and drugs. Pharmacokinetic parameters are of key importance to clinicians, as they provide the necessary data to determine optimal dosages [6]. To simplify the rather complex process of pharmacokinetic research, mathematical models are used, among which the simplest is a single-compartment model. This model provides basic insights into absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME) of drugs in the body, which makes it highly sought-after in pharmacology [7].

## AIM OF THE RESEARCH

To study the pharmacokinetic characteristics of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7).

## MATERIALS AND METHODS

We used potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7) (batch 160418), synthesized at the Department of Chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University (NSPU) in collaboration with the Research Institute of Antioxidant Chemistry (a structural subdivision of NSPU), and laboratory animals (female rats) provided by the vivarium of Novosibirsk State Medical University.

A TF-7 solution was administered intragastrically to rats at a dose of 500 mg/kg [8, 9]. The dosage for each animal was calculated per body weight. Blood samples were collected 1, 5, 3, 5, 8, and 12 h after administration of the substance.

The TF-7 concentration was measured using stripping voltammetry (SVA) method. To record voltammograms, a semi-automatic TA-4 analyzer was used (Tom-analit LLC, Tomsk) with VALabTx software included. The analysis was performed by recording polarization curves with the preliminary electrochemical accumulation of TF-7 on the elec-

Крысам внутрижелудочно вводили субстанцию ТФ-7 в дозе 500 мг/кг в виде раствора [8, 9]. Дозировка для каждого животного рассчитывалась исходя из массы тела. Образцы крови животных забирали через 1,5, 3, 5, 8 и 12 ч после введения субстанции.

Измерение концентрации ТФ-7 проводили с использованием метода инверсионной вольтамперометрии (ИВА). Для получения вольтамперограмм применяли полуавтоматический анализатор ТА-4 (ООО «НПП «Томьянанлит», г. Томск) с программным обеспечением VALabTx в комплекте. Анализ осуществляли путем регистрации поляризационных кривых с предварительным электрохимическим накоплением ТФ-7 на поверхности электрода в стандартных условиях в двухэлектродной ячейке. За основу взяли ранее разработанную методику вольтамперометрического определения ТФ-7 в модельных растворах [10]. Все применяемые реагенты имели квалификацию «химически чистые» или «чистые для анализа».

Применение метода ИВА позволило с высокой точностью определить концентрации ТФ-7 в биологических образцах, а также провести фармакокинетические исследования. Для расчета фармакокинетических параметров анализа использовалась однокамерная модель фармакокинетики. В ходе исследования была проведена проверка метода на сыворотке крови, что позволило определить условия, при которых возможно обнаружение исследуемого соединения. В процессе исследования были выявлены другие вещества, которые могут искажать результаты анализа, поэтому необходимо было предварительно очистить сыворотку крови от этих веществ при определении ТФ-7.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе пробоподготовки сыворотки крови мы использовали метод осаждения белков. Это важная процедура, влияющая на точность проводимого анализа. Существует риск, что значительное количество вещества может адсорбироваться на коагулированном белке или взаимодействовать с агентами, используемыми для осаждения белка (например, разрушение под действием кислот, комплексообразование с солями металлов и т.д.).

Наиболее эффективными реагентами для осаждения белков были 0,375 М серная кислота и 10% раствор вольфрамата натрия. Осаждение производили по методике: 4 мл воды очищенной + 0,5 мл сыворотки крови + 0,02 мл концен-

троде поверхности под стандартные условия в двухэлектродной ячейке. Метод вольтамперометрии определения ТФ-7 в модельных растворах был использован как основа [10]. Все реагенты были классифицированы как «химически чистые» или «чистые для анализа».

Использование SVA позволило точно определить концентрации ТФ-7 в биологических образцах, а также провести фармакокинетические исследования. Однокамерная модель фармакокинетики была использована для расчета фармакокинетических параметров анализа. Анализ осуществлялся путем регистрации поляризационных кривых с предварительным электрохимическим накоплением ТФ-7 на поверхности электрода в стандартных условиях в двухэлектродной ячейке. За основу взяли ранее разработанную методику вольтамперометрического определения ТФ-7 в модельных растворах [10]. Все применяемые реагенты имели квалификацию «химически чистые» или «чистые для анализа».

## RESULTS AND DISCUSSION

During sample processing, we used the protein precipitation method. This is an important procedure that affects the accuracy of analysis. There is a risk that a significant amount of a substance may be adsorbed on the coagulated protein or interact with agents for protein precipitation (for example, degradation by acids, complexation with metal salts, etc.).

The most effective reagents for protein precipitation were 0,375 M sulfuric acid and a 10% solution of sodium tungstate. Precipitation was performed according to the following technique: 4 ml of purified water + 0,5 ml of blood serum + 0,02 ml of concentrated sulfuric acid + 0,5 ml of a 10% sodium tungstate solution. The mixture obtained was placed in a centrifuge for 5 min. The supernatant was used to determine the blood concentration of the drug [11]. To confirm the correctness of the precipitation model chosen, a comparative study was conducted with an assessment by high-performance liquid chromatography, i.e. the spike-recovery test (Table 1), was carried out. It was found that the values obtained correlate with each other.

Fig. 1 shows the voltammogram obtained during the analysis of TF-7 in biological samples 1,5 h after the substance administration.

To evaluate the pharmacokinetic parameters obtained, a single-compartment mathematical model for determination of adsorption was used. Calculations were performed using Borgia version 1.03 software, designed for automated and semi-automated analysis (Fig. 2, Table 2).

The advantage of the Borgia program is that it allows to quickly perform computation, but cal-

**Таблица 1.** Результаты определения содержания ТФ-7 методом «введено – найдено» в модельных растворах и биологических образцах, мг/л

**Table 1.** The results of the spike-recovery test for the TF-7 concentration in model solutions and biological samples, mg/l

Объект Object	Инверсионная вольтамперометрия Stripping voltammetry		Высокоэффективная жидкостная хроматография High performance liquid chromatography	
	введено spike	найдено recovery	введено spike	найдено recovery
Модельный раствор Model solution	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
Биологический образец Biological sample	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$4,3 \cdot 10^{-3}$	$4,82 \cdot 10^{-3}$	$4,8 \cdot 10^{-3}$

трированной серной кислоты + 0,5 мл 10% раствора вольфрамата натрия. Полученную смесь помещали в центрифугу на 5 мин. Надосадочную жидкость использовали для определения концентрации препарата в крови [11]. Для подтверждения правильности выбранной модели осаждения провели сравнительное исследование с оценкой методом высокоеффективной жидкостной хроматографии на основе теста «введено – найдено» (табл. 1). Выявлено, что полученные значения коррелируют между собой.

На рис. 1 представлена вольтамперограмма, полученная в ходе анализа ТФ-7 в биологических образцах лабораторных крыс через 1,5 ч после введения субстанции.

Для оценки полученных фармакокинетических параметров использовали однокамерную математическую модель с определением адсорбции. Расчеты проводили с использованием программы Borgia версии 1.03, предназначеннной для автоматизированного и полуавтоматизированного анализа (рис. 2, табл. 2).

Преимущество программы Borgia состоит в том, что она позволяет быстро проводить расчеты, но определяет всего пять основных параметров фармакокинетики.

Для получения большего числа параметров нами была использована классическая модель расчета по Холодову [7]. Для описания динамики изменения концентрации в плазме крови также применялась однокамерная модель фармакокинетики при внекапиллярном введении лекарственного препарата с учетом адсорбции.

При изучении кривой «концентрация – время» (рис. 3) используют полулогарифмическую зависимость « $\lg C - t$ » (рис. 4). С ее помощью можно рассчитать  $\beta$ -фазу по формуле. Для этого нужно знать угол наклона прямой к оси абсцисс. Эта прямая показывает величину  $\lg C - C_0$ , которая является начальной концен-

tates only five basic parameters of pharmacokinetics.

To obtain a larger number of parameters, we used the classical calculation model according to Kholodov [7]. To describe the dynamics of changes in plasma concentrations, the single-compartment pharmacokinetic model for extravascular drug administration, taking into account adsorption, was also used.

When analyzing the “concentration – time” curve (Fig. 3), the semi-logarithmic “ $\lg C - t$ ” dependence is used (Fig. 4). With its help, the  $\beta$ -phase can be calculated using the formula. To do this, you need to know the slope angle of a line to the  $x$ -axis. This line shows the value of  $\lg C - C_0$ , which is the initial concentration. In the single-compartment model,  $C_0$  depends on drug dosage.

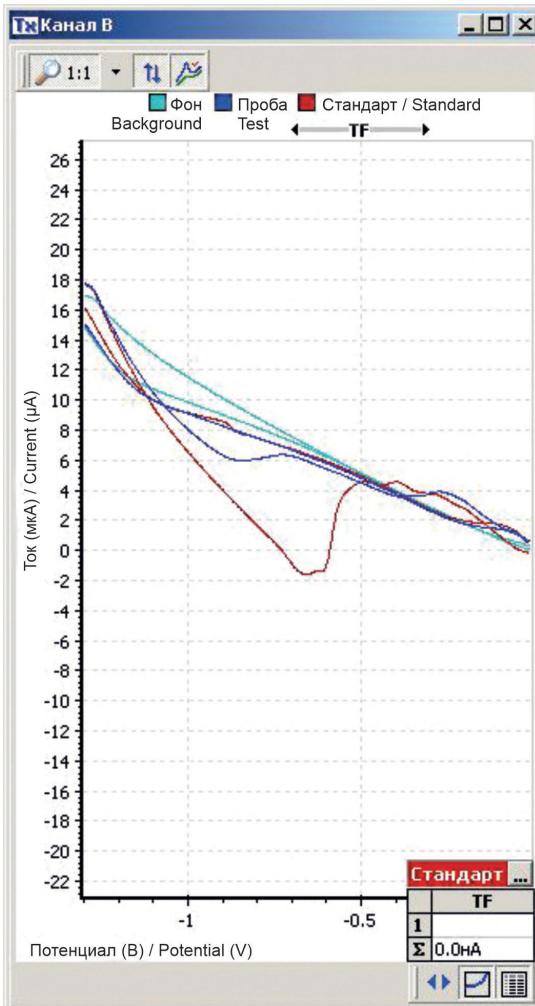
The use of the above mentioned findings made it possible to apply a mathematical model to determine the parameters that are important in drug development. The volume of distribution  $V_d$  (l) is calculated using the following formula:

$$V_d = D / C_0,$$

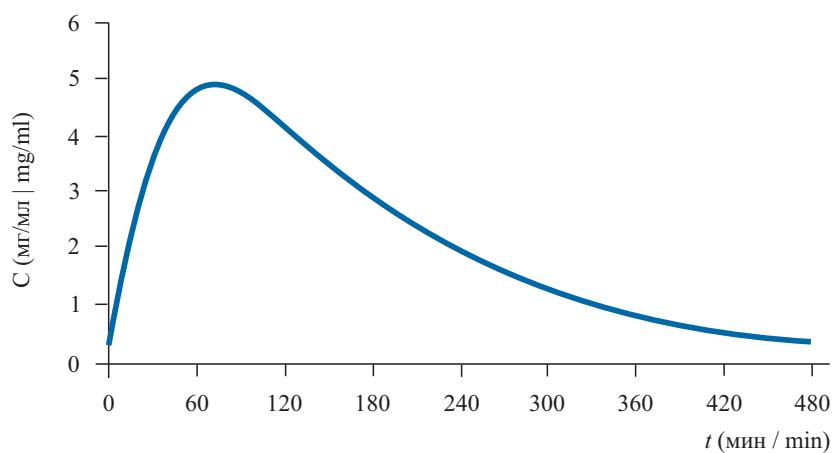
where  $D$  is drug dosage (mg);  $C_0$  is the initial plasma concentration of the drug, determined based on the “ $\lg C_0 - t$ ” dependence.

The process of elimination involves biological transformation and excretion of a drug from the body. The elimination rate constant  $k_{el}$  is a parameter that characterizes the elimination rate of a drug in the single-compartment model with a linear process of elimination. The half-life  $t_{1/2}$  refers to the time required for the plasma concentration of a drug to decrease by 50% due to elimination. In linear models, the half-life is calculated using the following formula:

$$k_{el} = 0,693 / t_{1/2}.$$



**Рис. 1.** Вольтамперограмма ТФ-7 в биологических образцах лабораторных животных через 1,5 ч после введения  
**Fig. 1.** The voltammogram of TF-7 in biological samples 1,5 hours after its administration



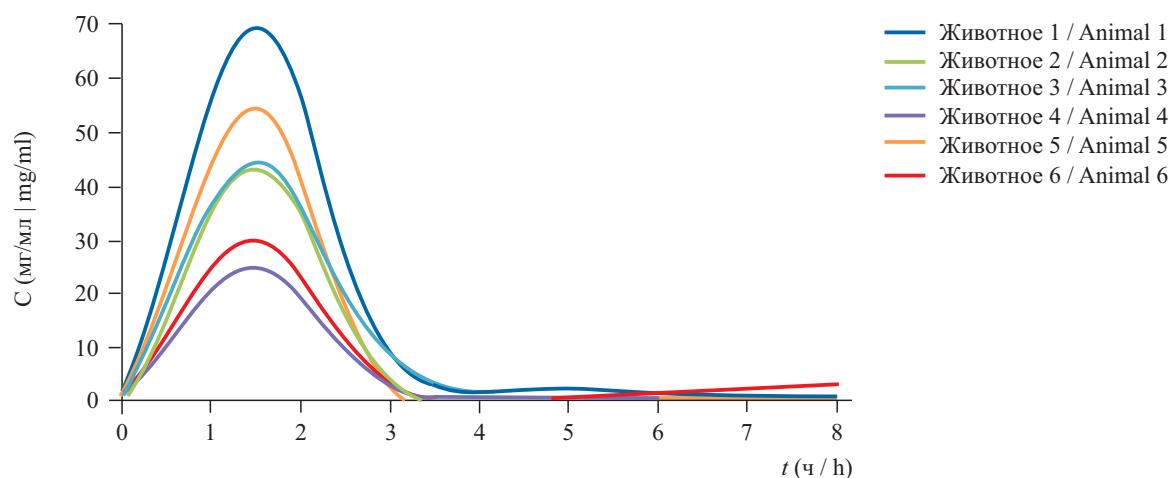
**Рис. 2.** Вид фармакокинетической кривой ТФ-7, построенной в программе Borgia 1.03  
**Fig. 2.** View of the pharmacokinetic curve of TF-7 plotted through the Borgia 1.03 program

**Таблица 2.** Фармакокинетические параметры ТФ-7, рассчитанные с использованием программы Borgia 1.03  
**Table 2.** Pharmacokinetic parameters of TF-7 calculated using the Borgia 1.03 program

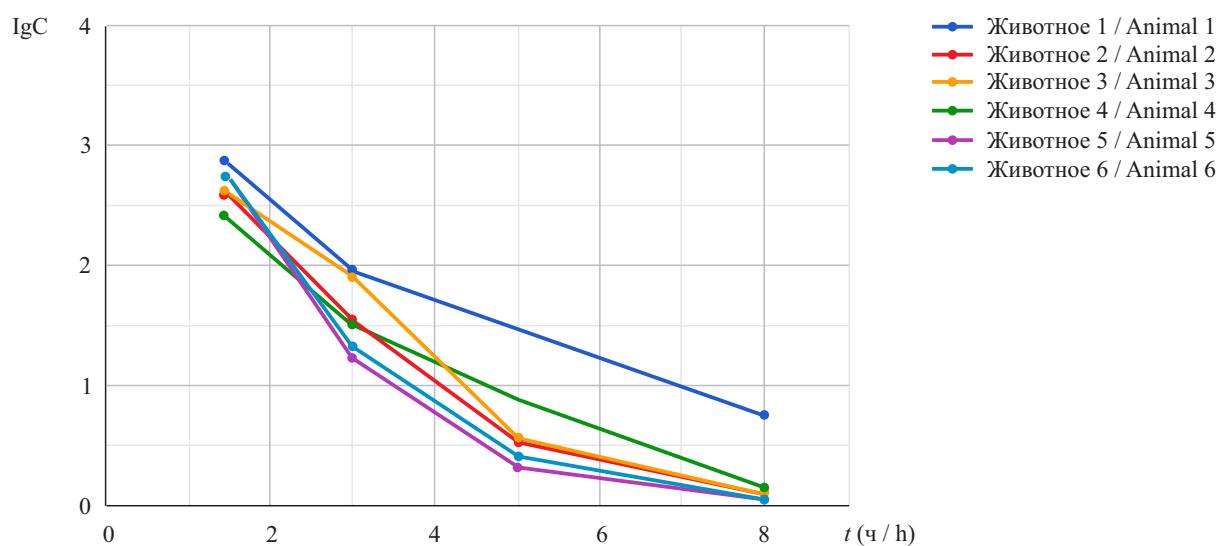
Номер животного Number of the animal	$m_{жив}$ (г) $m_{anim}$ (g)	$t_{1/2}$ (ч) $t_{1/2}$ (h)	$k_{el}$ (ч <sup>-1</sup> ) $k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$V_d$ (л) $V_d$ (l)	AUC	$Cl_t$ (л/ч) $Cl_t$ (l/h)
1	179,03	1,49	0,4651	20,56	2305	4,91
2	154,07	0,75	0,4164	27,98	1812	7,48
3	171,72	0,58	0,3193	25,58	1614	4,973
4	161,83	1,21	0,5706	29,61	1775	16,89
5	179,65	1,68	0,4112	24,67	4958	6,03
6	159,51	1,46	0,4764	29,38	2482	12,09

П р и м е ч а н и е .  $m_{жив}$  – масса тела животного;  $t_{1/2}$  – период полувыведения;  $k_{el}$  – константа скорости элиминации;  $V_d$  – объем распределения; AUC – площадь под кривой;  $Cl_t$  – общий клиренс.

Н о т е .  $m_{anim}$  – body weight of the animal;  $t_{1/2}$  – half-life;  $k_{el}$  – elimination constant;  $V_d$  – distribution volume; AUC – area under curve;  $Cl_t$  – total clearance.



**Рис. 3.** Полученные кривые «концентрация – время»  
**Fig. 3.** The “concentration – time” curves obtained



**Рис. 4.** Зависимость «lgC – t»  
**Fig. 4.** The “lgC – t” dependence

**Таблица 3.** Фармакокинетические параметры ТФ-7, рассчитанные по методу Холодова  
**Table 3.** Pharmacokinetic parameters of TF-7 calculated by the Kholodov method

Номер животного Number of the animal	$m_{жив}$ (г) $m_{anim}$ (g)	D (мг) D (mg)	$C_0$	$t_{1/2}$ (ч) $t_{1/2}$ (h)	$C_{эфф}$ (мг/л) $C_{eff}$ (mg/l)	$V_d$ (л) $V_d$ (l)	$k_{el}$ (ч <sup>-1}) <math>k_{el}</math> (h<sup>-1</sup>)</sup>	$Cl_t$ (л/ч) $Cl_t$ (l/h)	$D_n$ (мг) $D_{in}$ (mg)	$D_m$ (мг) $D_m$ (mg)
1	179,03	90	2,72	1,53	10,0	33,088	0,4529	14,98	520,45	190
2	154,07	77	2,30	1,50	6,3	33,478	0,4620	15,47	332,11	123
3	171,72	85	2,30	1,33	8,8	36,957	0,5211	19,26	544,48	221
4	161,83	81	2,50	1,58	7,5	32,400	0,4386	14,21	376,78	134
5	179,65	90	2,78	1,33	10,0	32,374	0,5211	16,87	545,12	221
6	159,51	80	2,31	1,63	5,0	34,632	0,4252	14,72	264,91	92

П р и м е ч а н и е .  $m_{жив}$  – масса тела животного; D – доза препарата;  $C_0$  – начальная концентрация;  $t_{1/2}$  – период полувыведения;  $C_{эфф}$  – эффективная концентрация;  $V_d$  – объем распределения;  $k_{el}$  – константа скорости элиминации;  $Cl_t$  – общий клиренс;  $D_n$  – начальная доза;  $D_m$  – поддерживающая доза.

Н о т е :  $m_{anim}$  – body weight of the animal; D – dose of the drug;  $C_0$  – initial concentration;  $t_{1/2}$  – half-life;  $C_{eff}$  – effective concentration;  $V_d$  – volume of distribution;  $k_{el}$  – elimination rate constant;  $Cl_t$  – total clearance;  $D_{in}$  – initial dose;  $D_m$  – maintenance dose.

трацией. В однокамерной модели  $C_0$  зависит от дозы препарата.

Использование вышеуказанных данных позволило применить математическую модель для определения параметров, имеющих значение при разработке лекарственных средств. Объем распределения  $V_d$  (л) рассчитывается по следующей формуле:

$$V_d = D / C_0,$$

где D – доза препарата (мг);  $C_0$  – начальная концентрация препарата в плазме крови, определяемая на основании графика зависимости  $\lg C_0$  от времени t.

Процесс элиминации включает в себя биологические трансформации и выведение препарата из организма. Константа скорости элиминации  $k_{el}$  представляет собой показатель, характеризующий скорость выведения препарата в рамках однокамерной модели с линейным процессом элиминации. Период полувыведения  $t_{1/2}$  определяется как время, за которое концентрация препарата в крови снижается на 50 % вследствие выведения. В рамках линейной модели период полувыведения рассчитывается по следующей формуле:

$$k_{el} = 0,693 / t_{1/2}.$$

На основании применения соответствующих формул были определены необходимые фармакокинетические параметры (табл. 3).

Используя классический метод, по формулам

$$D_n = C_{эфф} \cdot V_d / f \cdot e^{k_{el}} \text{ и } D_m = C_{эфф} \cdot V_d / f \cdot (e^{k_{el}} - 1)$$

были рассчитаны такие параметры, как эффективная концентрация ( $C_{эфф}$ ), начальная ( $D_n$ ) и

Based on the application of the corresponding formulas, the necessary pharmacokinetic parameters were determined (Table 3).

Using the classical method, according to the formulas

$$D_{in} = C_{eff} \cdot V_d / f \cdot e^{k_{el}} \text{ and } D_m = C_{eff} \cdot V_d / f \cdot (e^{k_{el}} - 1),$$

such parameters as effective concentration ( $C_{eff}$ ), initial ( $D_{in}$ ) and maintenance ( $D_m$ ) doses were calculated, which allowed to determine the therapeutic range for monitoring the concentrations of the future TF-7-based drug.

## CONCLUSION

During the study, the conditions for the substance sample processing by co-precipitation were selected for the subsequent determination of concentration using electrochemical method.

Pharmacokinetic studies of the substance TF-7 were conducted. The data obtained were calculated in two ways: using the Borgia 1.03 program and according to Kholodov, which indicates the possibility of using the technique in both screening, as well as preclinical and clinical studies. The results of the study demonstrate rapid elimination ( $t_{1/2}$ ) and effective ( $C_{eff}$ ,  $V_d$ ) distribution of TF-7 in the body, which ensures its availability to interact with all cellular and tissue structures. The half-life of TF-7 ranges from 1 to 1,5 h, which indicates both a rapid onset of pharmacological effect and a fairly active total clearance.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

поддерживающая ( $D_{\text{пп}}$ ) дозы, что позволило определить терапевтический коридор для мониторинга концентраций будущего препарата на основе исследуемой субстанции ТФ-7.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования подобраны условия пробоподготовки субстанции способом соосаждения для дальнейшего определения концентрации электрохимическим методом.

Проведены фармакокинетические исследования субстанции ТФ-7. Полученные данные рассчитаны двумя способами: с помощью программы Borgia 1.03 и по Холодову, что свидетель-

ствует о возможности использования методики как в скрининговых, так и в доклинических и клинических исследованиях. Результаты исследования демонстрируют быстрое выведение ( $t_{1/2}$ ) и эффективное ( $C_{\text{эфф}}, V_d$ ) распределение ТФ-7 в организме, что обеспечивает его доступность для всех клеточных и тканевых структур. Период полуыведения ТФ-7 составляет от 1 до 1,5 ч, что свидетельствует как о быстром начале фармакологического эффекта, так и о достаточно активном общем клиренсе.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bhatt S., Puli L., Patil C.R. Role of reactive oxygen species in the progression of Alzheimer's disease // Drug Discov. Today. 2021;26(3):794-803. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.004.
- Xu X., Liu A., Hu S. et al. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action // Food Chemistry. 2021;353:129488. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129488.
- Barteková M., Adamecová A., Görbe A. et al. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases // Free Radic. Biol. Med. 2021;169:446-477. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045.
- Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиологических наук. 2012;43(1):75-94.
- Neha K., Haider M., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review // Eur. J. Med. Chem. 2019;178:687-704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010.
- Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М., 2005. 288 с.
- Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М., 1985. 464 с.
- Siraj K., Rehman M.U., Khan M.Z.I. et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant therapeutic evaluation of phytochemicals from different parts of *Dodonaea viscosa* Jacq // Front. Chem. 2023;1:1268949. DOI: 10.3389/fchem.2023.1268949.
- Чернышева Г.А., Гурто Р.В., Хазанов В.А. и др. Фармакокинетика тиофана при внутрижелудочном введении // Химико-фармацевтический журнал. 2010;44(4):7-10. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-4-7-10.
- Мукундови В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В. Разработка методики количественного определения субстанции гидрофильного антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89.
- Справочник биохимика / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс; пер. с англ. В.Л. Друцы, О.Н. Королевой. М.: Мир, 1991. С. 481.
- Chernysheva G.A., Gurto R.V., Khazanov V.A. et al. Pharmacokinetics of thiophane upon intragastric administration. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2010;44(4):7-10. DOI: 10.1007/s11094-010-0424-7.
- Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V. Development of a method for quantitative determination of the hydrophilic antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry. Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89.
- Dawson R., Elliott D., Elliott W., Jones K. (1991). Handbook of Biochemistry (Trans. from Engl. V.L. Drutsy, O.N. Koroleva). Moscow: Mir. P. 481. (In Russ.)

## REFERENCES

- Bhatt S., Puli L., Patil C.R. Role of reactive oxygen species in the progression of Alzheimer's disease. *Drug Discov. Today.* 2021;26(3):794-803. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.004.
- Xu X., Liu A., Hu S. et al. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chemistry.* 2021;353:129488. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129488.
- Barteková M., Adamecová A., Görbe A. et al. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;169:446-477. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045.
- Tregubova I.A., Kosolapova V.A., Spasov A.A. Antioxidants: current situation and perspectives. *Progress of Physiological Science.* 2012;43(1):75-94. (In Russ.)
- Neha K., Haider M., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 2019;178:687-704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010.
- Belousov Yu.B., Gurevich K.G. (2005). Clinical Pharmacokinetics. The Practice of Drug Dosing. Moscow. 288 p. (In Russ.)
- Kholodov L.E., Yakovlev V.P. (1985). Clinical Pharmacokinetics. Moscow. 464 p. (In Russ.)
- Siraj K., Rehman M.U., Khan M.Z.I. et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant therapeutic evaluation of phytochemicals from different parts of *Dodonaea viscosa* Jacq. *Front. Chem.* 2023;1:1268949. DOI: 10.3389/fchem.2023.1268949.
- Chernysheva G.A., Gurto R.V., Khazanov V.A. et al. Pharmacokinetics of thiophane upon intragastric administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2010;44(4):7-10. DOI: 10.1007/s11094-010-0424-7.
- Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V. Development of a method for quantitative determination of the hydrophilic antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89.
- Dawson R., Elliott D., Elliott W., Jones K. (1991). *Handbook of Biochemistry* (Trans. from Engl. V.L. Drutsy, O.N. Koroleva). Moscow: Mir. P. 481. (In Russ.)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мукундуви Виллард Танака** – аспирант кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0005-6654-7185.

**Ивановская Елена Алексеевна** – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9338-5792.

**Лигостаев Александр Валерьевич** – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0002-0317-6944.

**Терентьева Светлана Владимировна** – д-р фармацевт. наук, профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3566-2760.

**Кандалинцева Наталья Валерьевна** – д-р хим. наук, доцент, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6022-934X.

**Бухтояров Михаил Павлович** – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0002-0345-4406.

## ABOUT THE AUTHORS

**Willard T. Mukundwi** – Post-Graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0005-6654-7185.

**Elena A. Ivanovskaya** – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9338-5792.

**Alexander V. Ligostaev** – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0002-0317-6944.

**Svetlana V. Terentyeva** – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Departments of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University; Professor, Departments of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3566-2760.

**Natalya V. Kandalintseva** – Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Head, Department of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6022-934X.

**Mikhail P. Bukhtoyarov** – 5<sup>th</sup>-year Student, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0002-0345-4406.