**Изучение фармакокинетики перспективного противопаркинсонического агента с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС**

***Горина Д.С.,1,2 Ластовка А.В.,1,2* *Рогачев А.Д. 1,2* *Павлова А.В., 2* *Подтуркина А.В.2***

*Студент, 1 курс магистратуры*

*1Новосибирский государственный университет,*

*факультет естественных наук, Новосибирск, Россия*

*2Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
 Новосибирск, Россия*

*E-mail:* *d.gorina@g.nsu.ru*

В настоящее время болезнь Паркинсона (БП) является самым быстрорастущим неврологическим заболеванием в мире. БП характеризуется потерей дофаминергических нейронов, и, как следствие, двигательными нарушениями и немоторными проявлениями. Терапия предлагает симптоматическое лечение; препаратов, восстанавливающих нейроны или останавливающих их гибель, нет. Поэтому существует необходимость в поиске новых соединений, способствующих выживанию нейронов с минимальными токсикологическими рисками для пациентов.

В отделе медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова было получено новое производное монотерпеноида, имеющее рабочее название РА-96, проявившее нейропротекторные свойства в гистологических исследованиях и противопаркинсоническую активность в поведенческих тестах [1].

Целью работы является проведение фармакокинетических (ФК) исследований для характеризации потенциального агента в рамках доклинических испытаний.

В ходе работы была разработана и валидирована методика определения соединения РА-96 методом ВЭЖХ-МС/МС в цельной крови и тканях мозга мышей. Валидация методик выполнялась в соответствии с международными стандартами (EMA, FDA) по показателям матричного эффекта и степени извлечения; линейности градуировочного графика, правильности и воспроизводимости; стабильности в биологических матрицах (для крови).

Распределение изучали для лекарственной формы РА-96 в суспензии с твин-80 и водой для перорального введения и с твин-80 и раствором натрия хлорида для внутривенного. Были получены ФК профили РА-96 в крови и мозге мышей (рис.1-А). Полученные данные подтвердили прохождение РА-96 гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), получено значение коэффициента прохождения соединения через ГЭБ, который составил Kb=0.119±0.010 (Р=0.95; n=4). Определены основные ФК параметры соединения: биодоступность – Fп/о=8 %, клиренс – Cl=6.3 мл/(мин\*г), время достижения максимальной концентрации – tmax=5 мин, значение максимальной концентрации – Cmax=0.6 мкг/мл (рис.1-В).

Рис.1. **А** Профили распределения РА-96 в крови и мозге; **В** Профили распределения РА-96 в крови для перорального и внутривенного введения.

**Литература**

1. A. Kotlyarova, A.V. Podturkina, A.V. Pavlova, D.S. Gorina et al., A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity In Vivo // Molecules. 2022. 27(23), 8286;