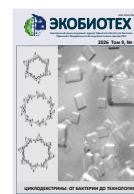




ЭКОБИОТЕХ

ISSN 2618-964X

<http://ecobiotech-journal.ru>

УДК 615.03:615.281.9:547.458



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ | RESEARCH ARTICLE

КОНЪЮГАТЫ ПОЛИМЕРНЫХ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ МОДУЛИРУЮТ ФАРМАКОКИНЕТИКУ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКА

Копнова Л.Р.^{1,2}, Копнова Т.Ю.², Данилов М.Р.^{1,2},
Давыдова М.П.³, Кудряшова Е.В.^{1,2*}

¹Центральный университет, Москва, Россия

²Химический факультет Московского Государственного
Университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Медицинский научно-образовательный институт
Московского Государственного Университета имени
М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: helenakoudriachova@yandex.ru

CONJUGATES OF POLYMERIC β-CYCLODEXTRINS WITH SERUM ALBUMIN MODULATE THE PHARMACOKINETICS AND BIODISTRIBUTION OF THE ANTIBIOTIC

Kopnova L.R.^{1,2}, Kopnova T.Yu.², Danilov M.R.^{1,2},
Davydova M.P.³, Kudryashova E.V.^{1,2*}

¹Central University, Moscow, Russia

²Chemistry department, Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

³Medical Research and Educational Institute,
Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

*E-mail: helenakoudriachova@yandex.ru

Аннотация

Синтезированы конъюгаты полимерного и мономерного гидроксипропил-β-циклодекстрина (ГПЦД) с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) как модельная система для модуляции фармакокинетики и биораспределения левофлоксацина (ЛВ). Структура синтезированных материалов подтверждена методом ИК-спектроскопии Фурье. Исследование кинетики высвобождения показало, что конъюгат ЧСА–ГПЦД обеспечивает наиболее выраженное замедление высвобождения препарата по сравнению со свободным ЛВ. Исследования *in vivo* продемонстрировали существенное изменение тканевого распределения препарата. Использование конъюгатов увеличивало содержание ЛВ в легочной ткани с 5.4 до 8.7–9.7 мкг/г, что соответствует 1.6–1.8-кратному увеличению по сравнению со свободным препаратом. Одновременно концентрация антибиотика в печени снижалась с 11.2 до 6.5–8.9 мкг/г, а в почках – с 13.4 до 6.3–6.4 мкг/г, то есть в два раза. Кроме того, конъюгаты обеспечивали длительное поддержание высокой концентрации ЛВ в крови на протяжении всего периода наблюдения (480 мин). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности данного подхода как механизма контроля биораспределения ЛВ за счет изменения сайта связывания антибиотика с ЧСА.

Ключевые слова:

β-циклодекстрин, левофлоксацин, человеческий сывороточный альбумин, фармакокинетика, тканевое распределение, конъюгаты

Abstract

Polymeric and monomeric hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPCD) conjugates with human serum albumin (HSA) have been synthesized as a model system to modulate the pharmacokinetics and biodistribution of levofloxacin (LV). The structures of the synthesized materials have been confirmed by Fourier-transform infrared spectroscopy. Drug release studies showed that HSA–HPCD conjugate provided the most pronounced drug release retardation in comparison to free LV. *In vivo* have shown significant changes in the tissue distribution of the drug. Conjugated drugs increased LV accumulation in lung tissue from 5.4 to 8.7–9.7 μg/g, which is 1.6 to 1.8 times higher than the free drug. At the same time, antibiotic concentrations in liver decreased from 11.2 to 6.5–8.9 μg/g, and in kidney concentrations decreased from 13.4 to 6.3–6.4 μg/g, which is approximately a doubling reduction. In addition, conjugates maintained high blood LV concentrations throughout the entire observation period (480 min). These findings demonstrate the potential of this approach as a strategy to control the biodistribution of LV by modulation of the HSA antibiotic binding site.

Keywords:

β-cyclodextrin, levofloxacin, human serum albumin, pharmacokinetics, tissue distribution, conjugates

Поступила в редакцию: 20.08.2026

Принято в печать: 09.09.2026

Received: 20.08.2026

Accepted: 09.09.2026

Цитировать | Cite as

DOI: <http://doi.org/10.31163/2618-964X/2026-29> EDN: <https://www.elibrary.ru/muclwf>

ВВЕДЕНИЕ

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из остатков D-глюкопиранозы, соединенных α -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями. Их уникальная тороидальная структура характеризуется гидрофобной внутренней полостью и гидрофильной внешней поверхностью, что обеспечивает способность образовывать супрамолекулярные комплексы с широким кругом соединений. Взаимодействие циклодекстринов с молекулами реализуется посредством различных механизмов, включая образование комплексов включения по типу «хозяин–гость», внешнюю ассоциацию, кооперативное связывание и многоточечные нековалентные взаимодействия. Благодаря этим особенностям циклодекстрины нашли широкое применение в аналитической химии, хроматографическом разделении, пищевой промышленности, косметологии, экологических технологиях, катализе, создании функциональных материалов и биомедицине. Интересным направлением развития является использование циклодекстринов в качестве строительных блоков для создания супрамолекулярных и полимерных систем, обладающих регулируемыми сорбционными, транспортными и биологическими свойствами [Biwer *et al.* 2002; Del Valle 2004; Dhiman, Bhatia 2020].

Благодаря способности образовывать комплексы включения с лекарственными веществами, циклодекстрины могут существенно повышать растворимость соединений, защищать действующее вещество от гидролиза и изменять профиль высвобождения препаратов. Помимо этого, производные циклодекстринов способны взаимодействовать с поверхностью бактериальных клеток, повышая локальную концентрацию антибиотика в непосредственной близости от микроорганизмов и тем самым способствуя усилению антибактериального эффекта. Благодаря высокой биосовместимости, низкой токсичности и возможности химической модификации циклодекстрины рассматриваются как одна из наиболее перспективных платформ для создания систем доставки лекарственных средств. Современным подходом использования циклодекстринов в качестве систем доставки стало создание полимерных материалов на их основе. Формирование объёмной пространственной полимерной структуры позволяет многократно увеличить емкость связывания лекарственных соединений, повысить устойчивость комплексов и реализовать эффект контролируемого и пролонгированного высвобождения, что существенно расширяет область их практического применения в качестве носителей лекарственных препаратов [Suárez *et al.* 2014; Nafee *et al.* 2015; Liu *et al.* 2021; Skuredina *et al.* 2023; Yakupova *et al.* 2023a].

Циклодекстрины применяют для доставки широкого спектра биологически активных соединений, включая противоопухолевые препараты, противовирусные средства, антиоксиданты и антибактериальные вещества. Среди последних особый интерес представляет левофлоксацин (ЛВ) – антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов III поколения, обладающий высокой активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных и атипичных микроорганизмов, а также *Mycobacterium tuberculosis*. Благодаря высокой биодоступности, благоприятным фармакокинетическим характеристикам и способности проникать в различные органы и ткани, ЛВ широко применяется при лечении инфекций дыхательных путей, мочевыводящей системы, кожи и мягких тканей, а также входит в состав современных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза. Однако выраженное системное биораспределение препарата сопровождается его накоплением не только в очаге инфекции, но и в интактных тканях организма, что повышает общую фармакологическую нагрузку и увеличивает риск развития дозозависимых нежелательных реакций, включая кардиотоксичность, нейротоксичность и др. Особенно актуальна данная проблема при лечении туберкулеза, для которого применяются повышенные дозы ЛВ (750–1500 мг/сут). Несмотря на эффективное проникновение препарата в легочную ткань, после перорального введения дозы 500 мг лишь около 12.8% препарата распределяется в легочный компартмент, тогда как основная его часть поступает в системный кровоток и распределяется между другими органами и тканями организма, что обуславливает необходимость разработки систем адресной доставки антибиотика. Циклодекстрины и полимеры на их основе преимущественно способствуют повышению растворимости фторхинолонов и пролонгированию высвобождения, а также перспективны для разработки платформ для направленного изменения тканевого биораспределения препарата.

Важнейшим фактором, определяющим фармакокинетику и тканевое распределение лекарственных препаратов, является их взаимодействие с белками плазмы крови, среди которых

основную транспортную функцию выполняет человеческий сывороточный альбумин (ЧСА). Являясь наиболее распространенным белком плазмы, ЧСА обратимо связывает широкий спектр эндогенных и экзогенных низкомолекулярных соединений, включая жирные кислоты, гормоны, металлы и лекарственные вещества, тем самым оказывая существенное влияние на период циркуляции, биодоступность и распределение между органами и тканями [Sułkowska 2002; Fanali *et al.* 2012; Ashraf *et al.* 2023]. Благодаря высокой биосовместимости, отсутствию иммуногенности, длительному времени циркуляции в кровотоке и выраженной способности к связыванию различных лекарственных молекул ЧСА активно рассматривается в качестве естественного носителя для систем доставки лекарственных средств. Наиболее известным примером клинического применения является альбумин-связанная форма паклитаксела (AbraXane), позволившая отказаться от токсичных солюбилизаторов и существенно улучшить фармакокинетические характеристики и профиль безопасности препарата [Spada *et al.* 2021].

Фторхинолоны способны связываться с основными лекарственно-связывающими участками ЧСА. В частности, для ЛВ методом вытеснения сайт-специфичных маркеров показано взаимодействие с сайтом I в субдомене IIA и сайтом II в субдомене IIIA [Seedher, Agarwal 2010]. В то же время циклодекстрины способны самостоятельно взаимодействовать с ЧСА в отсутствие лекарственных лигандов. Для β -ЦД методом спектроскопии и молекулярного моделирования показана преимущественная локализация взаимодействия в области субдомены IIB ЧСА, тогда как для различных производных β -ЦД положение участка взаимодействия может изменяться в зависимости от размера и характера замещения циклодекстрина. При этом ЦД взаимодействуют преимущественно с аминокислотными остатками на поверхности альбумина, не погружаясь в белковую глобулу [Oi *et al.* 2011; Ghosh 2014]. В связи с этим ковалентная конъюгация производных ЦД с ЧСА на поверхности ЧСА создает систему, в которой циклодекстриновый компонент фиксирован вне основных лекарственных сайтов альбумина и способен дополнительно связывать ЛВ. Полимерный ЦД, содержащий большое число ЦД фрагментов, способен дополнительно экранировать лекарственно-связывающие участки ЧСА, препятствуя взаимодействию ЛВ с ними и тем самым изменяя механизм связывания ЛВ с ЧСА, что влечет за собой изменение тканевого биораспределения антибиотика.

Существенное значение при формировании таких систем имеет различие в сродстве мономерного и полимерного ЦД к ЛВ. Ранее нами было показано, что константа связывания ЛВ с гидроксипропил- β -циклодекстрином (ГПЦД) составляет $(1.0 \pm 0.3) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, тогда как для полимерного ГПЦД, «сшитого» янтарным ангидридом (ГПЦД-ЯА_{полимер}), она достигает $(3.9 \pm 0.2) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ при 37 °С, то есть увеличивается более чем на три порядка [Skuredina *et al.* 2023]. Более высокое сродство полимерного носителя обусловлено множественными взаимодействиями с функциональными группами полимерной матрицы. Следовательно, при ковалентной иммобилизации ГПЦД или ГПЦД-ЯА_{полимер} на поверхности ЧСА формируются системы с принципиально различной способностью удерживать ЛВ. В частности, полимерный компонент может обеспечивать более прочное связывание антибиотика и изменять его взаимодействие с поверхностью альбумина, что потенциально отражается на скорости высвобождения, продолжительности циркуляции и тканевом распределении препарата. Поэтому сравнительное исследование конъюгатов ЧСА-ГПЦД и ЧСА-ГПЦД-ЯА_{полимер} позволяет оценить вклад силы и мультивалентности циклодекстринового связывания в формирование фармакокинетического и биораспределительного профиля ЛВ.

Целью настоящей работы являлось исследование влияния полимера на основе ГПЦД в составе конъюгатов с ЧСА на фармакокинетические характеристики и особенности тканевого распределения ЛВ в условиях *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Левифлоксацин (ЛВ), гидроксипропил- β -циклодекстрин (ГПЦД) со степенью замещения гидроксипропильными группами 1.0–1.3 на одно D-глюкопиранозное звено, человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), янтарный ангидрид и карбонилдиимидазол (CDI), были приобретены у компании Sigma-Aldrich (Сент-Луис, США) и применялись без дополнительной очистки.

Методы

Синтез полимерного производного ГПЦД. Полимер на основе ГПЦД, сшитого янтарным ангидридом, получали по ранее опубликованной методике [Yakupova *et al.* 2023b] с незначительными модификациями. Раствор ГПЦД с концентрацией 60 мг/мл в присутствии NaH_2PO_4 нагревали до 100°C, после чего при интенсивном перемешивании постепенно вводили водный раствор янтарного ангидрида концентрацией 3 М. Реакционную смесь выдерживали при той же температуре в течение 1.5 ч, поддерживая мольное соотношение ГПЦД : янтарный ангидрид равное 1 : 15. После завершения реакции полученный полимер очищали методом равновесного диализа с использованием мембраны с молекулярно-массовым пределом отсечения 12 кДа (Serva, Германия) для удаления низкомолекулярных примесей и непрореагировавших реагентов. Затем очищенный образец высушивали при 37°C в течение 24 ч. Концентрацию циклодекстриновых фрагментов в составе синтезированного полимера определяли методом ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье по интенсивности полосы 1032 cm^{-1} , соответствующей валентным колебаниям мостиковых связей С–О–С глюкопиранозного кольца циклодекстрина. Количественную оценку проводили с использованием предварительно построенной калибровочной зависимости.

Синтез конъюгатов ЧСА с ГПЦД и его полимерным производным. На первом этапе синтеза проводили активацию гидроксильных групп ГПЦД или полимерного производного с использованием карбонилдиимидзола (CDI). Для этого к 4.98 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) последовательно добавляли 120 мкл раствора лиганда (ГПЦД с концентрацией 100 мМ или полимера с концентрацией 65 мМ) и 900 мкл раствора CDI (40 мМ). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре при постоянном перемешивании в течение 2 ч. После завершения стадии активации в раствор вносили 2 мл раствора ЧСА концентрацией 0.4 мМ и продолжали реакцию при комнатной температуре еще 12 ч. Полученные конъюгаты очищали от непрореагировавших реагентов методом равновесного диализа с использованием мембраны с молекулярно-массовым пределом отсечения 3.5 кДа (Serva, Германия), после чего высушивали.

Получение нековалентных комплексов ЛВ с конъюгатами ЧСА. Комплексы ЛВ с конъюгатами ЧСА–ГПЦД и ЧСА–Полимер получали путем нековалентного комплексообразования. Для этого растворы ЛВ и соответствующего конъюгата смешивали в фосфатно-солевом буфере при мольном соотношении 1:1 относительно количества молекул ЛВ и циклодекстриновых фрагментов. Реакционную смесь инкубировали при 37°C в течение 40 мин. Полученные системы использовали для последующих исследований кинетики высвобождения, фармакокинетических характеристик и тканевого распределения.

ИК-спектроскопия Фурье. ИК-спектры исследуемых образцов регистрировали с использованием ИК-микроскопа MICRAN-3 (Новосибирск, Россия), атомно-силового микроскопа NTEGRA (NT-MDT, Москва, Россия) и спектрометра Bruker Tensor 27 (Ettlingen, Германия), оснащенного приставкой нарушенного полного внутреннего отражения с однократным кристаллом ZnSe. Спектры записывали в диапазоне волновых чисел 900–2500 cm^{-1} с разрешением 1 cm^{-1} . Для каждого образца регистрировали три независимых спектра, каждый из которых представлял собой результат усреднения 70 последовательных сканов. Обработку и анализ полученных спектральных данных выполняли с использованием программного обеспечения OPUS 7.0.

Исследование кинетики высвобождения ЛВ. Кинетику высвобождения ЛВ из исследуемых систем доставки изучали методом равновесного диализа. Для этого 2 мл исследуемого раствора помещали в диализный мешок с молекулярно-массовым пределом отсечения 3.5 кДа (Orange Scientific, Braine-l'Alleud, Бельгия), после чего систему переносили в раствор фосфатного буфера. Диализ проводили при температуре 37°C при постоянном перемешивании со скоростью 150 об/мин. В процессе эксперимента через заданные интервалы времени регистрировали спектры поглощения внешнего раствора и по изменению концентрации ЛВ оценивали степень его высвобождения. За 100% высвобождения принимали состояние равновесия, при котором концентрация ЛВ внутри диализного мешка становилась равной концентрации во внешнем растворе, что соответствовало 50% исходной концентрации препарата в исследуемой системе.

Количественное определение концентрации ЛВ осуществляли методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре Ultrospec 2100 Pro (Amersham Biosciences, США), при необходимости использовали в качестве дополнительного контроля КД-спектроскопию с использованием J-815 компании «Jasco» (Токио, Япония). Спектры поглощения регистрировали

в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1 см (Hellma Analytics, Германия) в диапазоне длин волн 200–450 нм. Расчет концентрации ЛВ проводили по предварительно построенной калибровочной зависимости оптической плотности раствора от концентрации вещества при длине волны 287 нм:

$$A_{287} = 14.145 \times C + 0.0005,$$

где A_{287} – оптическая плотность раствора при 287 нм, C – концентрация ЛВ, выраженная в мМ. Полученное уравнение использовали для определения концентрации ЛВ на различных этапах эксперимента и построения кинетических кривых высвобождения.

Определение фармакокинетических характеристик и тканевого распределения ЛВ. Фармакокинетические исследования проводили на крысах линии Wistar массой (400 ± 20) г. Исследуемые препараты вводили внутривенно в хвостовую вену в дозе 5 мг/кг в пересчете на ЛВ. Образцы крови отбирали через заданные промежутки времени после введения препарата. Для исследования тканевого распределения животных подвергали эвтаназии, после чего извлекали печень, почки и легкие.

Для определения содержания левофлоксацина в крови к 50 мкл образца добавляли 450 мкл охлажденного метанола, перемешивали и центрифугировали в течение 10 мин при 10000 об/мин и 4°C для осаждения белков. Для подготовки тканевых образцов навеску ткани массой 100 ± 5 мг гомогенизировали в 300 мкл воды с использованием ультразвукового гомогенизатора, после чего к 50 мкл гомогената добавляли 450 мкл охлажденного метанола. После центрифугирования в аналогичных условиях содержание ЛВ в супернатанте определяли методом флуоресцентной спектроскопии ($\lambda_{\text{возб}} = 290$ нм, $\lambda_{\text{эм}} = 456$ нм) на планшетном спектрофлуориметре SpectraMax M5 (Molecular Devices, США).

Фармакокинетические параметры, включая максимальную концентрацию препарата в плазме (C_{max}), площадь под кривой «концентрация–время» (AUC (0–480 мин)), среднее время удерживания препарата в организме (MRT (0–480 мин)) и период полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитывали по экспериментальным кривым изменения концентрации ЛВ во времени с использованием некомпартментного анализа. AUC определяли методом линейных трапеций.

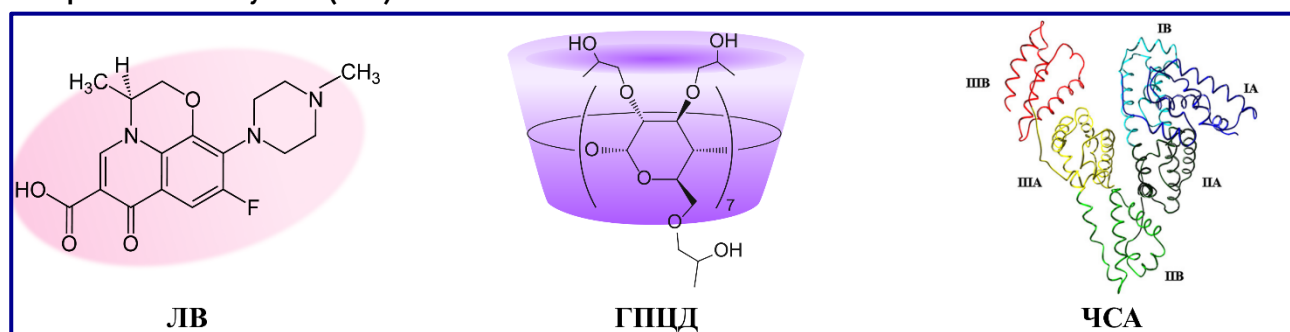
РЕЗУЛЬТАТЫ

Синтез конъюгатов

Ранее нашей научной группой был разработан подход к созданию конъюгатов ЧСА с мономерным ГПЦД и его полимерной формой, подробно исследованы их физико-химические свойства, особенности взаимодействия с ЛВ, а также антибактериальная активность *in vitro* в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [Копнова *et al.* 2024]. В настоящей работе основное внимание уделено сравнению конъюгатов ЧСА с мономерным ГПЦД и полимером на основе ГПЦД с точки зрения их влияния на фармакокинетику и тканевое распределение ЛВ *in vivo*. Для этого были использованы конъюгаты ЧСА с ковалентно связанным ГПЦД и полимером на основе ГПЦД, сшитым янтарным ангидридом (ГПЦД–ЯА_{полимер}). Данные конъюгаты после синтеза и очистки формировали нековалентные комплексы с ЛВ. Структуры исходных веществ представлены на рисунке (рис. 1).

Рисунок 1. Структурные формулы левофлоксацина (ЛВ) и гидроксипропил- β -циклодекстрина (ГПЦД), а также доменная организация человеческого сывороточного альбумина (ЧСА).

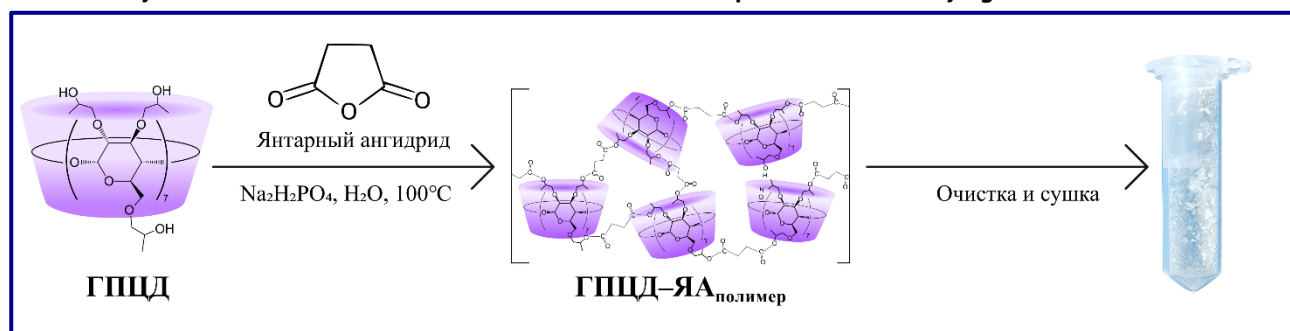
Figure 1. Structural formulas of levofloxacin (LV) and hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD), as well as the domain organization of human serum albumin (HSA).



Синтез полимерного производного ГПЦД осуществляли по схеме, представленной на рис. 2. В качестве бифункционального сшивающего агента использовали янтарный ангидрид, который благодаря наличию двух реакционноспособных карбоксильных центров обеспечивает образование пространственной полимерной сети за счет взаимодействия с многочисленными гидроксильными группами ГПЦД. В ходе реакции между гидроксильными группами циклодекстрина и янтарным ангидридом формируются ковалентные сложноэфирные связи, обеспечивающие химическую стабильность образующегося полимера. Полученный ГПЦД–ЯА_{полимер} хорошо растворим в воде, а после очистки и сушки представляет собой стеклообразный порошок, удобный для дальнейшего использования в качестве компонента для синтеза конъюгатов с ЧСА.

Рисунок 2. Схема синтеза полимера на основе ГПЦД, сшитого янтарным ангидридом (ГПЦД–ЯА_{полимер}), и фотография высушенного полимера после стадий очистки и сушки.

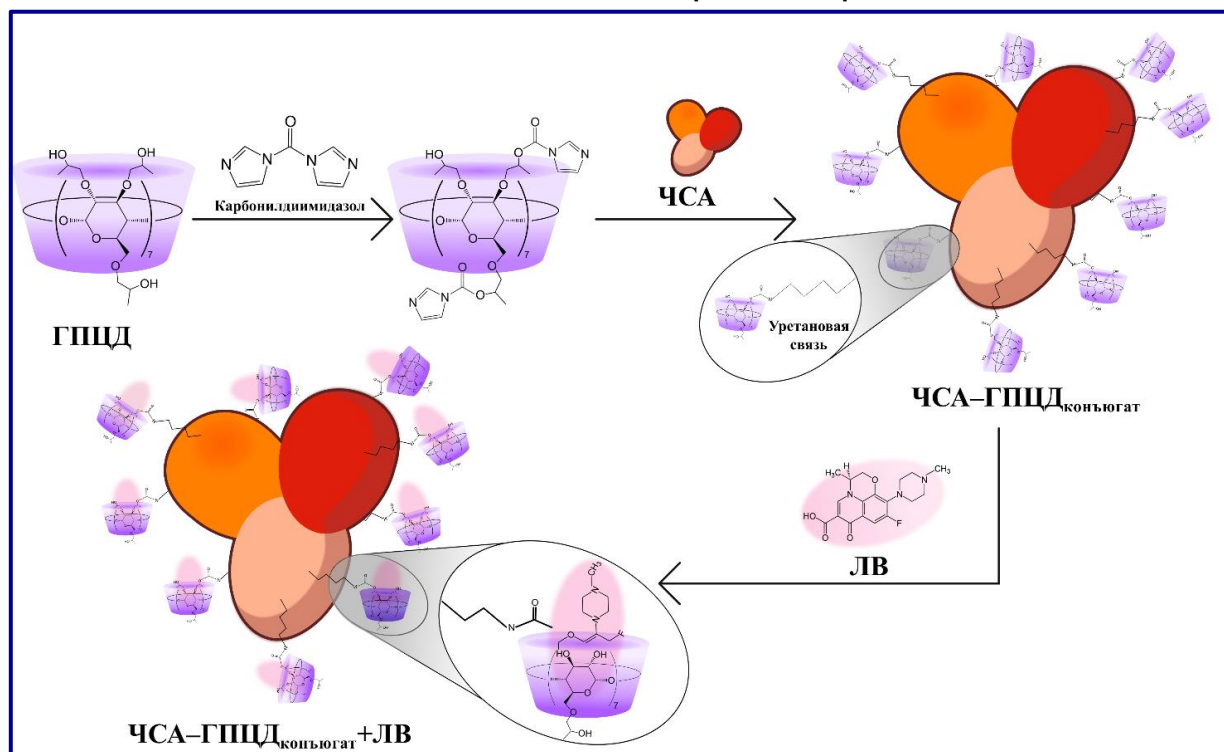
Figure 2. Schematic representation of the synthesis of a succinic anhydride-crosslinked HPCD-based polymer (HPCD–SA_{polymer}) and photograph of the dried polymer after purification and drying.



Синтез конъюгатов осуществляли в несколько последовательных стадий (рис. 3). На первом этапе гидроксильные группы ГПЦД или ГПЦД–ЯА_{полимер} активировали с использованием 1,1-карбонилдиимидазола, что обеспечивало образование реакционноспособных имидазольных производных. На второй стадии активированный ГПЦД или ГПЦД–ЯА_{полимер} ковалентно присоединяли к молекуле ЧСА по аминогруппам остатков лизина с образованием стабильных уретановых связей. После удаления непрореагировавших низкомолекулярных компонентов

Рисунок 3. Схема синтеза конъюгатов ЧСА с ГПЦД и последующая стадия комплексообразования с ЛВ.

Figure 3. Schematic representation of the synthesis of HSA–HPCD conjugates and the subsequent complexation step with LV.



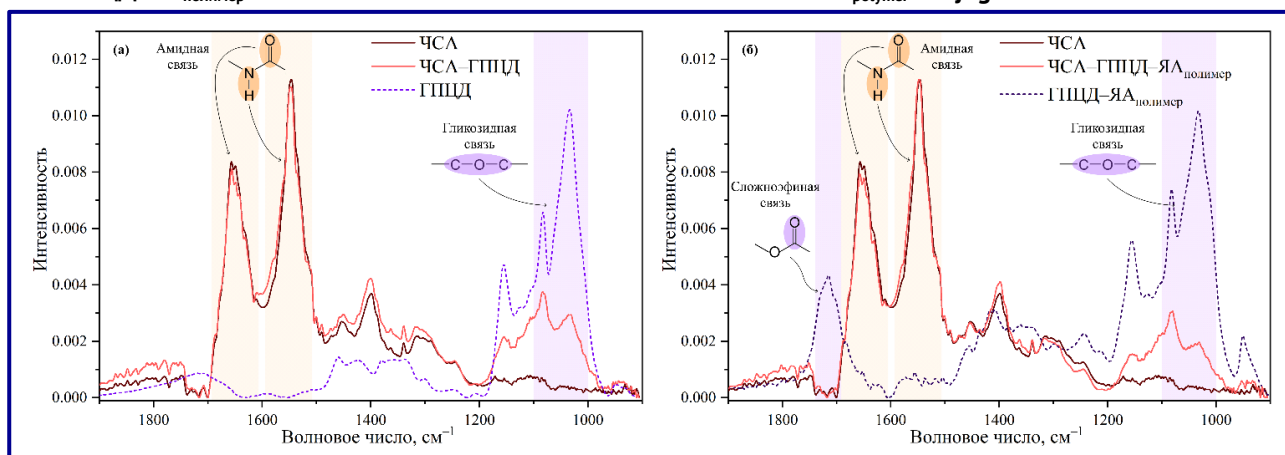
методом диализа полученные конъюгаты инкубировали с ЛВ. При этом связывание антибиотика происходило за счет нековалентных взаимодействий как с гидрофобной полостью ГПЦД с образованием комплекса включения, так и с собственными лекарственно-связывающими сайтами человеческого сывороточного альбумина, что способствовало увеличению общей сорбционной емкости системы по отношению к препарату.

Исследование структуры конъюгатов методом ИК-спектроскопии Фурье

Структура полученных конъюгатов была подтверждена методом ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье (рис. 4). В спектре конъюгата ЧСА–ГПЦД наблюдаются полосы поглощения, характерные как для альбумина, так и для ГПЦД. Так, интенсивные полосы в области $1000\text{--}1100\text{ см}^{-1}$ соответствуют валентным колебаниям гликозидных связей С–О–С циклодекстрина, тогда как полосы Амид I ($\sim 1650\text{ см}^{-1}$), обусловленная преимущественно валентными колебаниями карбонильной группы $\nu(\text{C=O})$, и Амид II ($\sim 1550\text{ см}^{-1}$), связанная главным образом с деформационными колебаниями $\delta(\text{N-H})$, характеризуют белковую матрицу ЧСА. При образовании конъюгата между молекулами ГПЦД и ЧСА формируются уретановые связи, однако их характеристические полосы перекрываются высокоинтенсивными полосами белка, что не позволяет провести их однозначную идентификацию. Вместе с тем присутствие в спектре конъюгата полос, характерных для ГПЦД, после проведения очистки методом равновесного диализа, полностью удаляющего несвязанный циклодекстрин, свидетельствует о ковалентной иммобилизации ГПЦД на молекуле альбумина.

Рисунок 4. ИК-спектры (а) ЧСА, ГПЦД и конъюгата ЧСА–ГПЦД; (б) ЧСА, ГПЦД–ЯА_{полимер} и конъюгата ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер}.

Figure 4. FTIR spectra of (a) HSA, HPCD, and the HSA–HPCD conjugate; (b) HSA, the HPCD–SA_{polymer}, and the HSA–HPCD–SA_{polymer} conjugate.



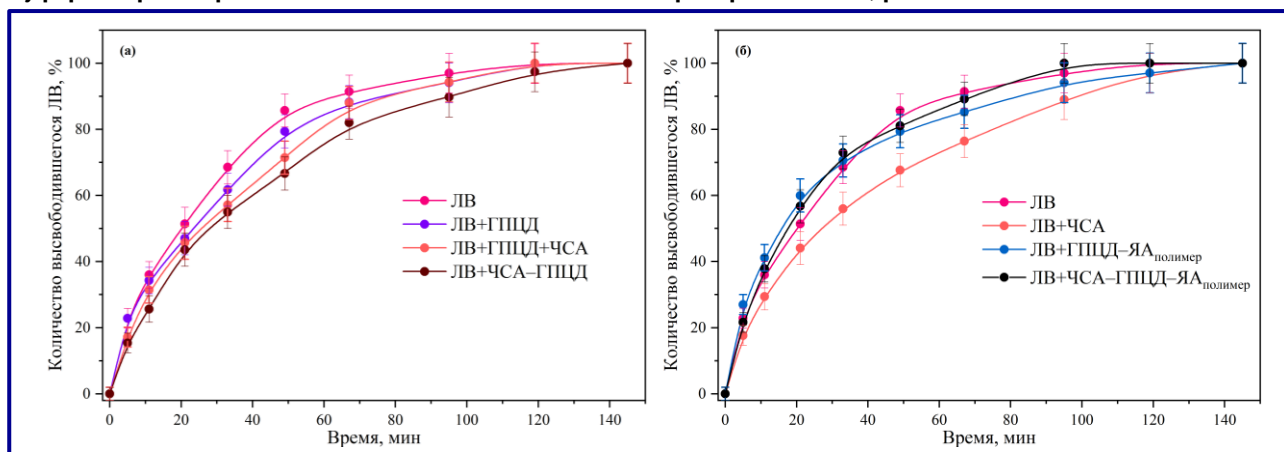
В ИК-спектре ГПЦД–ЯА_{полимер} наблюдается интенсивная полоса при 1720 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы ($\nu(\text{C=O})$) сложноэфирных фрагментов, образующихся при взаимодействии гидроксильных групп циклодекстрина с янтарным ангидридом. Появление данной полосы свидетельствует об успешном протекании реакции сшивания и образовании полимерной структуры. Для конъюгата ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер}, аналогично конъюгату ЧСА–ГПЦД, характерны полосы белка Амид I и Амид II. Совокупность полученных данных подтверждает успешное получение обоих конъюгатов и сохранение их структурной целостности после очистки.

Исследование кинетики высвобождения левофлоксацина

Одной из важнейших характеристик любой системы доставки лекарственных препаратов является кинетика высвобождения действующего вещества, определяющая продолжительность поддержания терапевтической концентрации препарата и возможность его контролируемого высвобождения. В связи с этим на следующем этапе была исследована кинетика высвобождения ЛВ из конъюгатов методом равновесного диализа (рис. 5).

Рисунок 5. Кинетические кривые высвобождения (а) свободного ЛВ, ЛВ из нековалентного комплекса с ГПЦД (ЛВ+ГПЦД), ЛВ из трехкомпонентного комплекса (ЛВ+ГПЦД+ЧСА) и из нековалентного комплекса ЛВ с конъюгатом (ЛВ+ЧСА–ГПЦД); (б) свободного ЛВ, ЛВ из нековалентного комплекса с ЧСА (ЛВ+ЧСА), из нековалентного комплекса с ЛВ+ГПЦД–ЯА_{полимер} (ЛВ+ГПЦД–ЯА_{полимер}) и ЛВ из нековалентного комплекса с конъюгатом (ЛВ+ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер}), рН = 7.4 натрий-фосфатный буферный раствор.

Figure 5. Kinetic release profiles of (a) free LV, LV from the noncovalent LV–HPCD complex (LV+HPCD), LV from the ternary complex (LV+HPCD+HSA), and LV from the noncovalent complex with the HSA–HPCD conjugate (LV+HSA–HPCD); (6) free LV, LV from the noncovalent LV–HSA complex (LV+HSA), LV from the noncovalent complex with the LV-loaded HPCD–SA_{polymer} (LV+HPCD–SA_{polymer}), and LV from the noncovalent complex with the HSA–HPCD–SA_{polymer} conjugate (LV+HSA–HPCD–SA_{polymer}), in sodium phosphate buffer, pH 7.4.



Показано, что свободный ЛВ характеризуется наиболее быстрым высвобождением: уже через 50 мин высвобождалось около 85% препарата, а практически полное высвобождение наблюдалось через 120 мин. Комплексообразование с ГПЦД приводило к умеренному замедлению данного процесса: через 50 мин высвобождалось менее 80% ЛВ. Еще более выраженный пролонгирующий эффект наблюдался для системы ЛВ+ГПЦД+ЧСА, в которой за тот же промежуток времени высвобождалось лишь около 70% препарата. Вероятно, это обусловлено совместным вкладом двух механизмов удерживания антибиотика: образованием комплекса включения с ГПЦД и дополнительным связыванием ЛВ с лекарственно-связывающими сайтами молекулы альбумина. Комплексообразование ЛВ с конъюгатом ЧСА–ГПЦД приводит к замедлению кинетики высвобождения препарата по сравнению с трехкомпонентным комплексом ЛВ+ГПЦД+ЧСА. Большее удерживание обеспечивается совместным влиянием матрицы ЧСА и ГПЦД в составе конъюгата ЧСА–ГПЦД (рис. 5а). Взаимодействие ЛВ с ГПЦД–ЯА_{полимер} или конъюгатом ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер} не приводит к значимому замедлению. При сравнении с системой ЛВ–ЧСА наблюдалось, что наиболее медленное высвобождение ЛВ происходило непосредственно из комплекса с ЧСА, тогда как присутствие полимерного ЦД не усиливало удерживание препарата. Это может указывать на то, что полимерный ЦД экранирует лекарственно-связывающие участки ЧСА, препятствуя непосредственному взаимодействию ЛВ с альбумином и изменяя характер его связывания с белком (рис. 5б).

Исследование фармакокинетики и биораспределения конъюгатов

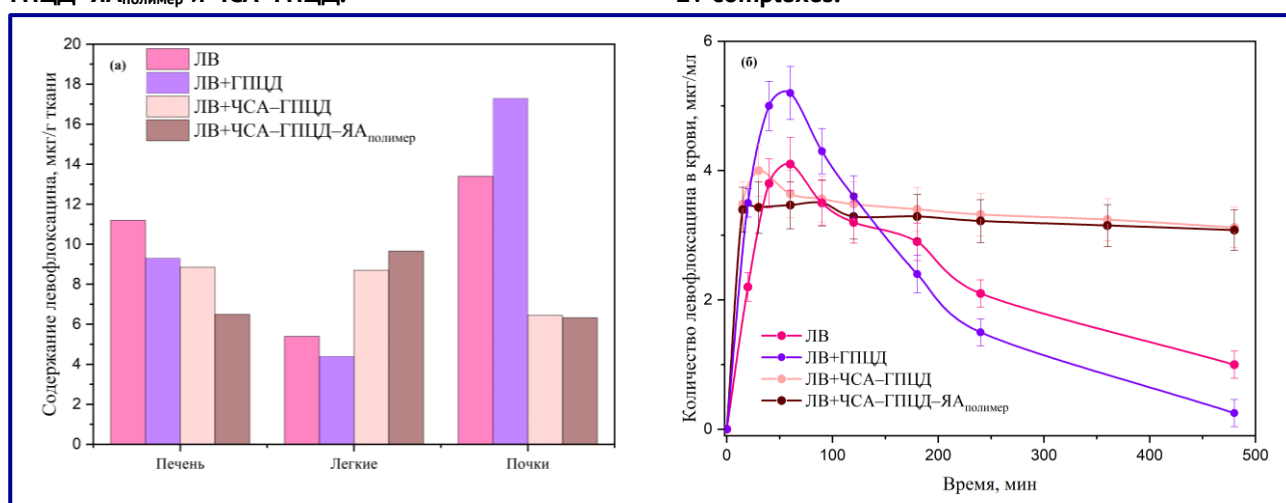
Одной из ключевых задач современных систем доставки лекарственных препаратов является изменение тканевого биораспределения действующего вещества с целью повышения его накопления в целевом органе и одновременного снижения фармакологической нагрузки на здоровые ткани. Для ЛВ данная задача особенно актуальна, поскольку препарат широко применяется при лечении инфекций дыхательных путей, включая туберкулез, тогда как после системного введения он интенсивно распределяется во многие органы, прежде всего в почки и печень, что ограничивает возможность повышения терапевтических доз. В связи с этим в последние годы активно разрабатываются различные подходы к направленной доставке фторхинолонов в легочную ткань, основанные на использовании белковых, липосомальных и полимерных транспортных платформ [Elsadek, Kratz 2012; Hagbani *et al.* 2022].

Исследование тканевого распределения подтвердило, что разработанные системы доставки позволяют существенно изменить профиль накопления антибиотика в органах (рис. 6а).

Для свободного ЛВ и комплекса ЛВ+ГПЦД наиболее высокие концентрации наблюдались в почках (13.4 и 17.3 мкг/г ткани соответственно) и печени (11.2 и 9.3 мкг/г ткани соответственно), тогда как содержание препарата в легких составляло лишь 5.4 и 4.4 мкг/г ткани, соответственно. Использование конъюгатов ЧСА с ГПЦД и ГПЦД–ЯА_{полимер} приводило к принципиально иному распределению: концентрация ЛВ в легочной ткани возрастала до 9.7 мкг/г для системы ЛВ+ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер} и до 8.7 мкг/г для системы ЛВ+ЧСА–ГПЦД, что соответствует увеличению приблизительно в 1.8 раза соответственно по сравнению со свободным препаратом. Одновременно содержание антибиотика в печени снижалось до 6.5 и 8.9 мкг/г, а в почках — до 6.3 и 6.4 мкг/г для систем ЛВ+ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер} и ЛВ+ЧСА–ГПЦД соответственно, то есть практически в 2 раза по сравнению со свободным ЛВ.

Рисунок 6. (а) Распределение ЛВ по органам при введении свободного ЛВ и комплексов ЛВ с ГПЦД и с конъюгатами ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер} и ЧСА–ГПЦД; (б) Фармакокинетика ЛВ при введении свободного ЛВ и комплексов ЛВ с ГПЦД и с конъюгатами ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер} и ЧСА–ГПЦД.

Figure 6. (a) Organ distribution of LV following administration of free LV and LV complexes with HPCD, the HSA–HPCD–SA_{polymer}, and the HSA–HPCD conjugate; (b) pharmacokinetics of LV following administration of free LV and the corresponding LV complexes.



Результаты исследования фармакокинетики показали, что свободный ЛВ быстро удаляется из системного кровотока: уже через 480 мин его концентрация снижалась приблизительно до 1.0 мкг/мл, что соответствует около 25% от максимального значения (рис. 6б). Комплексообразование с ГПЦД не приводило к увеличению времени циркуляции препарата. Напротив, после достижения максимальной концентрации содержание ЛВ в крови уменьшалось быстрее в сравнении со свободным антибиотиком, и к концу эксперимента составляло лишь 0.25 мкг/мл. Вероятно, это связано с ускоренным распределением комплекса в ткани и отсутствием дополнительных механизмов удерживания препарата в кровотоке. В отличие от этого, обе содержащие ЧСА системы обеспечивали длительное сохранение ЛВ в кровотоке. Для комплексов ЛВ с конъюгатами ЧСА–ГПЦД и ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер} концентрация антибиотика после достижения максимума практически не изменялась на протяжении всего периода наблюдения и через 480 мин сохранялась на уровне около 3.1 мкг/мл. Полученные результаты свидетельствуют, что ковалентная иммобилизация производных β -ЦД на молекуле ЧСА существенно увеличивает продолжительность циркуляции ЛВ в кровотоке. При этом природа циклодекстринового фрагмента (мономерный ГПЦД или его полимерное производное) оказывает незначительное влияние на фармакокинетический профиль препарата, что указывает на способность обоих вариантов конъюгатов эффективно экранировать лекарственно-связывающие участки ЧСА, препятствуя непосредственному взаимодействию ЛВ с альбумином и обеспечивая его длительное удержание в системном кровотоке.

Рассчитанные фармакокинетические параметры (табл. 1) подтверждают существенное влияние конъюгатов с ЧСА на поведение ЛВ в организме. Несмотря на несколько более низкие значения C_{max} для конъюгатов по сравнению со свободным ЛВ и комплексом ЛВ+ГПЦД они характеризовались наиболее высокой системной экспозицией: величина AUC (0–480 мин) увеличивалась до 1540–1590 мкг×мин/мл, что приблизительно в 1.5 раза превышало значение для

свободного препарата. Одновременно наблюдалось увеличение среднего времени удерживания (MRT) с 190 до 280 мин, свидетельствующее о более продолжительной циркуляции антибиотика в кровотоке. Напротив, комплексообразование ЛВ с ГПЦД без участия альбумина не только не увеличивало системную экспозицию, но и сопровождалось уменьшением AUC, MRT и периода полувыведения по сравнению со свободным ЛВ.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ЛВ на крысах породы Wistar **Table 1. Pharmacokinetic parameters of LV in Wistar rats**

Форма ЛВ	C_{max} , мкг/мл	AUC (0–480 мин), мкг*мин/мл	MRT (0–480 мин), мин	$t_{1/2}$ период полувыведения, мин
ЛВ	4.1 ± 0.4	1080 ± 80	190 ± 20	200 ± 10
ЛВ+ГПЦД	5.2 ± 0.4	990 ± 70	140 ± 15	90 ± 6
ЛВ+ЧСА–ГПЦД	4.0 ± 0.4	1590 ± 90	280 ± 30	–
ЛВ+ЧСА–ГПЦД–ЯА _{полимер}	3.5 ± 0.3	1540 ± 90	270 ± 30	–

Соответственно, ковалентная иммобилизация ГПЦД на молекуле ЧСА позволяет не только увеличить продолжительность циркуляции препарата в кровотоке, но и существенно изменить его биораспределение в пользу легочной ткани при одновременном снижении накопления в органах, наиболее подверженных высокой лекарственной нагрузке.

Таким образом, полученные данные позволяют связать изменение тканевого распределения ЛВ с характером его взаимодействия с конъюгированным ЧСА. При связывании ЛВ непосредственно с лекарственно-связывающими участками альбумина (сайт I в субдомене IIA и сайт II в субдомене IIIA) препарат преимущественно распределяется в органы с высокой лекарственной нагрузкой (печень, почки), тогда как взаимодействие ЛВ с циклодекстриновым компонентом, конъюгированным на поверхности ЧСА, сопровождается перераспределением препарата в пользу легочной ткани, что вероятно связано с изменением механизма связывания ЛВ с белком и в частности, изменением участка связывания. Это принципиально важно для терапии инфекций органов дыхания, включая туберкулез и пневмонию, поскольку позволяет повысить концентрацию антибиотика в легких при одновременном снижении его накопления в печени и почках. Таким образом, ковалентная иммобилизация ГПЦД и ГПЦД–ЯА_{полимер} на ЧСА может рассматриваться как способ управления взаимодействием антибиотиков с альбумином и, вследствие этого, его фармакокинетикой и тканевым биораспределением.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе получены и охарактеризованы новые системы доставки ЛВ на основе конъюгатов ЧСА с ГПЦД и ГПЦД–ЯА_{полимер}. Методом ИК-Фурье-спектроскопии подтверждено образование ковалентных конъюгатов, а исследования кинетики высвобождения, фармакокинетики и тканевого распределения показали, что иммобилизация производных β -циклодекстрина на молекуле ЧСА существенно изменяет поведение препарата *in vivo*. Наиболее важным результатом является перераспределение ЛВ в пользу легочной ткани: содержание антибиотика в легких возрастало приблизительно в 1.8 раза, тогда как его накопление в печени и почках снижалось примерно в 2 раза. Одновременно разработанные конъюгаты обеспечивали увеличение системной экспозиции препарата (AUC) приблизительно в 1.5 раза и повышение среднего времени удерживания в кровотоке с 190 до 280 мин, что свидетельствует о выраженном пролонгировании циркуляции антибиотика. В литературе [Shah *et al.* 2020] аналогичные изменения фармакокинетики для ЛВ достигаются преимущественно при использовании ингаляционных PLGA-наночастиц, обеспечивающих увеличение AUC и MRT в 5.46 и 6.64 раза соответственно, однако такие системы требуют локального введения непосредственно в дыхательные пути. В отличие от них предложенные в настоящей работе альбумин-циклодекстриновые конъюгаты обеспечивают кардинальное изменение биораспределения после системного введения, одновременно увеличивая накопление препарата в легких и снижая лекарственную нагрузку на органы, наиболее подверженные развитию дозозависимых нежелательных эффектов. Это открывает перспективы применения разработанных систем доставки для повышения эффективности терапии респираторных инфекций. Сходные полимерные системы, разработанные нашей научной группой

для доставки моксифлоксацина, также обеспечивали выраженное пролонгирование фармакокинетики: AUC увеличивалась до 1100–6500, а MRT возрастало до 14–35 ч [Zlotnikov *et al.* 2023a]. Также в ранее разработанных полимерных мицеллах на основе хитозана и циклодекстрина AUC моксифлоксацина увеличивалась в 1.5–2 раза, а максимальная концентрация в крови – в 2 раза [Zlotnikov *et al.* 2023b]. В маннозилированных системах для направленной доставки к макрофагам период полувыведения антибиотика возрастал в 2–3 раза, при этом также отмечалось повышенное накопление препарата в легких [Zlotnikov *et al.* 2022]. Таким образом, преимущество разработанных ЧСА–ГПЦД и ЧСА–ГПЦД–ЯА_{полимер} систем заключается в том, что они сочетают пролонгированную циркуляцию ЛВ с направленным изменением его тканевого биораспределения в пользу легких после системного введения, одновременно снижая накопление препарата в печени и почках

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена с использованием оборудования по программе развития МГУ имени М.В. Ломоносова (ИК-спектрометр Фурье Bruker Tensor 27, ИК-микроскоп MICRAN-3, атомно-силовой микроскоп NTEGRA и спектрометр кругового дихроизма Jasco J-815).

Конфликт интересов | Conflicts of Interest

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Al Hagbani T., Vishwa B., Abu Lila A.S., Alotaibi H.F., Khafagy E.-S., Moin A., Gowda D. V. (2022) Pulmonary targeting of levofloxacin using microsphere-based dry powder inhalation. *Pharmaceutics*. **15**(5): 560. <https://doi.org/10.3390/ph15050560> EDN: VUZOKI
- Ashraf S., Qaiser H., Tariq S., Khalid A., Makeen H.A., Alhazmi H.A., Ul-Haq Z. (2023) Unraveling the versatility of human serum albumin – A comprehensive review of its biological significance and therapeutic potential. *Current Research in Structural Biology*. **6**: 100114. <https://doi.org/10.1016/j.crstbi.2023.100114> EDN: LBPIMP
- Biwer A., Antranikian G., Heinze E. (2002) Enzymatic production of cyclodextrins. *Applied Microbiology and Biotechnology*. **59**(6): 609–617. <https://doi.org/10.1007/s00253-002-1057-x> EDN: BDZOND
- Cao G., Zhu Y., Xie X., Chen Y., Yu J., Zhang J., Chen Z., Pang L., Zhang Y., Shi Y. (2020) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation. *Experimental and Therapeutic Medicine*. **20**(1): 607–616. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8715> EDN: YJEHOE
- Del Valle E.M.M. (2004) Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochemistry*. **39**(9): 1033–1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)
- Dhiman P., Bhatia M. (2020) Pharmaceutical applications of cyclodextrins and their derivatives. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. **98**(3–4): 171–186. <https://doi.org/10.1007/s10847-020-01029-3> EDN: ALQDBK
- Elsadek B., Kratz F. (2012) Impact of albumin on drug delivery – New applications on the horizon. *Journal of Controlled Release*. **157**(1): 4–28. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.069>
- Fanali G., di Masi A., Trezza V., Marino M., Fasano M., Ascenzi P. (2012) Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*. **33**(3): 209–290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002> EDN: PHVLDH
- Fish D.N., Chow A.T. (1997) The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clinical Pharmacokinetics*. **32**(2): 101–119. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00002> EDN: YRLJJD
- Ghosh S., Paul B.K., Chattopadhyay N. (2014) Interaction of cyclodextrins with human and bovine serum albumins: A combined spectroscopic and computational investigation. *Journal of Chemical Sciences*. **126**(4): 931–944. <https://doi.org/10.1007/s12039-014-0652-6> EDN: UPYEKB
- Kopnova T.Y., Yakupova L.R., Belogurova N.G., Kudryashova E.V. (2024) Human serum albumin grafted by monomeric and polymeric β -cyclodextrin as drug delivery system for levofloxacin with improved pharmacological properties. *Future Pharmacology*. **4**(1): 139–162. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol4010010> EDN: IYHBFF

- Liu Z., Ye L., Xi J., Wang J., Feng Z. (2021) Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Progress in Polymer Science.* **118**: 101408. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101408> EDN: TJCRUD
- Nafee N., Hirose M., Loretz B., Wenz G., Lehr C.-M. (2015) Cyclodextrin-based star polymers as a versatile platform for nanochemotherapeutics: Enhanced entrapment and uptake of idarubicin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* **129**: 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.03.014>
- Oi W., Isobe M., Hashizume A., Harada A. (2011) Macromolecular recognition: Discrimination between human and bovine serum albumins by cyclodextrins. *Macromolecular Rapid Communications.* **32**(6): 501–505. <https://doi.org/10.1002/marc.201000699> EDN: OCCEWZ
- Seedher N., Agarwal P. (2010) Complexation of fluoroquinolone antibiotics with human serum albumin: A fluorescence quenching study. *Journal of Luminescence.* **130**(10): 1841–1848. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2010.04.020> EDN: MYCAPL
- Shah S.R., Prajapati H.R., Sheth D.B., Gondaliya E.M., Vyas A.J., Soniwal M.M., Chavda J.R. (2020) Pharmacokinetics and *in vivo* distribution of optimized PLGA nanoparticles for pulmonary delivery of levofloxacin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* **72**(8): 1026–1037. <https://doi.org/10.1111/jphp.13275> EDN: LEZTZB
- Skuredina A.A., Yakupova L.R., Kopnova T.Yu., Le-Deygen I.M., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2023) Cyclodextrins and their polymers affect human serum albumin's interaction with drugs used in the treatment of pulmonary infections. *Pharmaceutics.* **15**(6): 1598. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061598> EDN: WBINXO
- Spada A., Emami J., Tuszyński J.A., Lavasanifar A. (2021) The uniqueness of albumin as a carrier in nanodrug delivery. *Molecular Pharmaceutics.* **18**(5): 1862–1894. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046> EDN: LWAKVA
- Suárez D.F., Consuegra J., Trajano V.C., Gontijo S.M.L., Guimarães P.P.G., Cortés M.E., Denadai Â.L., Sinisterra R.D. (2014) Structural and thermodynamic characterization of doxycycline/ β -cyclodextrin supramolecular complex and its bacterial membrane interactions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* **118**: 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.01.028>
- Sułkowska A. (2002) Interaction of drugs with bovine and human serum albumin. *Journal of Molecular Structure.* **614**(1–3): 227–232. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(02\)00256-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(02)00256-9) EDN: BBDVFN
- van't Bovenind-Vrubleuskaya N., Seuruk T., van Hateren K., van der Laan T., Kosterink J.G.W., van der Werf T.S., van Soolingen D., van den Hof S., Skrahina A., Alffenaar J.-W.C. (2017) Pharmacokinetics of Levofloxacin in Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* **61**(8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00343-17> EDN: XOHVKE
- Yakupova L.R., Skuredina A.A., Kopnova T.Yu., Kudryashova E. V. (2023a) *In vitro* biological properties of cyclodextrin-based polymers: Interaction with human serum albumin, red blood cells and bacteria. *Polysaccharides.* **4**(4): 343–357. <https://doi.org/10.3390/polysaccharides4040020> EDN: YMGLVW
- Yakupova L.R., Skuredina A.A., Markov P.O., Le-Deygen I.M., Kudryashova E. V. (2023b) Cyclodextrin polymers as a promising drug carriers for stabilization of meropenem solutions. *Applied Sciences.* **13**(6): 3608. <https://doi.org/10.3390/app13063608> EDN: DWXULP
- Zlotnikov I.D., Davydova M.P., Danilov M.R., Krylov S.S., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2023a) Covalent conjugates of allylbenzenes and terpenoids as antibiotics enhancers with the function of prolonged action. *Pharmaceutics.* **16**(8): 1102. <https://doi.org/10.3390/ph16081102> EDN: RDCIFY
- Zlotnikov I.D., Streltsov D.A., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2023b) Chitosan or cyclodextrin grafted with oleic acid self-assemble into stabilized polymeric micelles with potential of drug carriers. *Life.* **13**(2): 446. <https://doi.org/10.3390/life13020446> EDN: CRITFM
- Zlotnikov I.D., Vigovskiy M.A., Davydova M.P., Danilov M.R., Dyachkova U.D., Grigorieva O.A., Kudryashova E. V. (2022) Mannosylated systems for targeted delivery of antibacterial drugs to activated macrophages. *International Journal of Molecular Sciences.* **23**(24): 16144. <https://doi.org/10.3390/ijms232416144> EDN: ROHSWS

Цитировать как

Копнова Л.Р., Копнова Т.Ю., Данилов М.Р., Давыдова М.П., Кудряшова Е.В. (2026). Конъюгаты полимерных β -циклодекстринов с сывороточным альбумином модулируют фармакокинетику и биораспределение антибиотика. *Экобиотех.* 9(3): 384-396. DOI: <http://doi.org/10.31163/2618-964X/2026-29> EDN: <https://www.elibrary.ru/muclwf>

Сведения об авторах

Линара Ринатовна Копнова, м.н.с., Центральный университет, Москва, Россия. E-mail: yakupova.linara@mail.ru, AuthorID: 1197499, SPIN-код: 7417-4220, ORCID: 0000-0002-5883-4687, Scopus Author ID: 57221382377, WoS Research ID: GYE-2316-2022

Татьяна Юрьевна Копнова, Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. E-mail: tatiana.kopnowa@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5196-5863, Scopus Author ID: 57219146669, WoS Research ID: GYJ-0598-2022

Милан Радиевич Данилов, Центральный университет, Москва, Россия. E-mail: milan.danilov@yandex.ru

Мария Павловна Давыдова, к.б.н., Медицинский научно-образовательный институт МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. E-mail: davydova2015@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6594-4438, Scopus Author ID: 7006472979

Кудряшова Елена Вадимовна, д.х.н., проф., Центральный университет, Москва, Россия. E-mail: helenakoudriachova@yandex.ru, Scopus Author ID: 35585459100

Cited as

Kopnova L.R., Kopnova T.Yu., Danilov M.R., Davydova M.P., Kudryashova E.V. (2026). Conjugates of polymeric β -cyclodextrins with serum albumin modulate the pharmacokinetics and biodistribution of the antibiotic. *Ecobiotech.* 9(3): 384-396. DOI: <http://doi.org/10.31163/2618-964X/2026-29> EDN: <https://www.elibrary.ru/muclwf>

Information About the Authors

Linara Rinatovna Kopnova, Junior Researcher, Central University, Moscow, Russia. E-mail: yakupova.linara@mail.ru, AuthorID: 1197499, SPIN-код: 7417-4220, ORCID: 0000-0002-5883-4687, Scopus Author ID: 57221382377, WoS Research ID: GYE-2316-2022

Tatyana Yuryevna Kopnova, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: tatiana.kopnowa@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5196-5863, Scopus Author ID: 57219146669, WoS Research ID: GYJ-0598-2022

Milan Radievich Danilov, Central University, Moscow, Russia. E-mail: milan.danilov@yandex.ru

Maria Pavlovna Davydova, PhD in Biological Sciences, Medical Scientific and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: davydova2015@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6594-4438, Scopus Author ID: 7006472979

Elena Vadimovna Kudryashova, Dr in Chemical Sciences, Professor, Central University, Moscow, Russia. E-mail: helenakoudriachova@yandex.ru, Scopus Author ID: 35585459100