

УДК 001.0091.53

DOI 10.24412/2312-2935-2026-2-1-12

ИССЛЕДОВАНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ РИАМИЛОВИРА (ТРИАЗАВИРИН®) НА МОДЕЛИ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ CACO-2

А.Д. Вильданова¹, Ю.С. Родина¹, Д.И. Бояринцев¹, И.В. Кузьминов¹, А.Ю. Петров^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Введение. С целью проведения фармацевтической разработки новых лекарственных форм необходимо изучить проницаемость активной фармацевтической субстанции (АФС) через различные барьеры организма человека. Определение проницаемости является одним из ключевых этапов выбора лекарственной формы для разрабатываемого препарата. Проницаемость определяет не только путь введения, но и дозировку, наличие и состав вспомогательных веществ. Одним из наиболее распространенных способов оценки проницаемости на стадии доклинических исследований в настоящее время является проведение экспериментов на клеточных моделях Caco-2. Их использование позволяет воссоздать условия, близкие к реальным условиям в желудочно-кишечном тракте организма человека [1]. Это сравнительно недорогой и достаточно эффективный метод определения проницаемости АФС.

Цель. Экспериментальное определение степени кишечной проницаемости противовирусного препарата Риамиловир (Триазавирин®) на модели клеточной линии Caco-2 (колоректальной аденокарциномы толстой кишки).

Материалы и методы. Эксперимент по определению проницаемости АФС Риамиловир (Триазавирин®) производства ООО "Завод Медсинтез" проводился на модели клеточной линии Caco-2 (колоректальная аденокарцинома толстой кишки), полученной из коллекции культур клеток института биологии гена РАН (ИБГ РАН, г. Москва, Россия). Клетки культивировались на мембране в течение 21 дня, после чего к ним вносили раствор риамиловира в концентрации 250 мкМ. После инкубации методом ВЭЖХ количественно определяли концентрацию препарата в базолатеральной среде.

Результаты. Анализ полученных хроматограмм выявил среднее содержание риамиловира в акцепторных лунках 8,42 $\mu\text{mol/L}$. Далее был рассчитан ключевой параметр – показатель кажущейся проницаемости (P_{app}) из апикального в базолатеральный слой, который составил $5,2 \times 10^{-6}$ см/с, что свидетельствует об умеренной (20-70%) степени проницаемости лекарственного вещества.

Обсуждения. Значение кажущейся проницаемости риамиловира указывает на среднюю проницаемость препарата, однако экстраполяция результатов на абсорбцию в организме человека требует осторожности из-за возможного пресистемного метаболизма и особенностей модели Caco-2. Для получения более точных данных необходимы дополнительные эксперименты, например, в условиях различных значений pH.

Выводы. Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют об умеренной способности риамиловира проникать через эпителий кишечника. Однако с целью выбора наиболее оптимальной лекарственной формы с более высокой биодоступностью необходимо

дальнейшее исследование проницаемости на других биологических моделях и разработка методов повышения уровня абсорбции.

Ключевые слова: Риамиловир, Триазавирин, кишечная проницаемость, Caco-2

STUDY OF INTESTINAL PERMEABILITY OF RIAMILOVIR (TRIAZAVIRIN®) USING THE CACO-2 CELL LINE MODEL

A.D. Vildanova¹, Yu.S. Rodina¹, D.I. Boyarintsev¹, I.V. Kuzminov¹, A.Yu. Petrov^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Introduction. For pharmaceutical development of new dosage forms, it is necessary to study the permeability of the active pharmaceutical ingredient (API) through various biological barriers of the human body. Determination of permeability is one of the key stages in selecting the dosage form for a drug under development. Permeability determines not only the route of administration, but also dosage, as well as the presence and composition of excipients. One of the most widely used approaches for permeability assessment at the preclinical stage is experimentation on Caco-2 cell models. Their use allows simulation of conditions close to those in the human gastrointestinal tract [1]. This is a relatively inexpensive and sufficiently effective method for determining API permeability.

Aim. Experimental determination of the degree of intestinal permeability of the antiviral drug Riamilovir (Triazavirin®) using the Caco-2 cell line model (colorectal adenocarcinoma).

Materials and methods. The experiment to determine the permeability of the API riamilovir (Triazavirin®), manufactured by Medsintez Plant LLC, was performed using the Caco-2 cell line model (colorectal adenocarcinoma), obtained from the cell culture collection of the Institute of Gene Biology of the Russian Academy of Sciences (IGB RAS, Moscow, Russia). Cells were cultured on a membrane for 21 days, after which a riamilovir solution at a concentration of 250 µM was added. After incubation, the drug concentration in the basolateral medium was quantitatively determined using HPLC.

Results. Analysis of the obtained chromatograms revealed an average riamilovir concentration in the acceptor wells of 8,42 µmol/L. The key parameter — the apparent permeability coefficient (P_{APP}) from the apical to the basolateral layer — was calculated as $5,2 \times 10^{-6}$ cm/s, indicating a moderate (20–70%) degree of drug permeability.

Discussion. The apparent permeability value of riamilovir indicates moderate permeability of the drug, but extrapolation of the results to absorption in the human body requires caution due to possible presystemic metabolism and the characteristics of the Caco-2 model. To obtain data that are more accurate it is needed to carry out additional experiments (under different pH conditions).

Conclusion. The results of the experiment indicate a moderate ability of riamilovir to penetrate the intestinal epithelium. However, in order to select the most optimal dosage form with higher bioavailability, further studies of permeability using other biological models and the development of methods to enhance absorption are required.

Keywords: Riamilovir, Triazavirin, intestinal permeability, Caco-2

Введение. Риамилловир (Триазавирин®) – отечественный противовирусный лекарственный препарат, синтезированный группой ученых Уральского федерального университета, Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН и Научно-исследовательского института гриппа Минздрава России [2]. Препарат активно применяется в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ, а во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 был рекомендован в качестве средства профилактики заболевания [3]. Также была установлена противовирусная активность риамилловира в отношении возбудителя клещевого энцефалита [4, 5].

В настоящее время на территории Российской Федерации риамилловир (Триазавирин®) зарегистрирован в единственной лекарственной форме – капсулы, дозировкой 100 и 250 мг. В последние годы были проведены исследования по разработке других лекарственных форм – назального спрея, раствора для ингаляций [6, 7].

Разработка новых эффективных и безопасных лекарственных средств требует комплексного подхода и всестороннего изучения фармакокинетических свойств действующего вещества. С целью разработки новых лекарственных форм риамилловира необходимо получить данные о его проницаемости через различные барьеры организма человека. Эти данные станут основой для выбора оптимальной лекарственной формы, рациональной дозировки и грамотного подбора вспомогательных веществ, что будет способствовать наиболее полному и быстрому наступлению терапевтического эффекта.

“Золотым стандартом” изучения проницаемости остается исследование *in vivo* на лабораторных животных. Тем не менее, такие исследования сопряжены со значительными ресурсными затратами и этическими ограничениями. Альтернативными вариантами изучения кишечной проницаемости являются эксперименты *in vitro*, которые в последние годы получают значительное распространение. Исследования проницаемости на клеточных моделях Caco-2, представляющих собой культуру клеток аденокарциномы толстой кишки человека, позволяют с высокой точностью предсказать степень проницаемости вещества *in vivo*. Тем не менее, важно учитывать ограниченность данной модели: в ходе таких исследований невозможно воссоздать ряд важных факторов, влияющих на степень всасывания *in vivo*: кислотность желудочно-кишечного содержимого в разных отделах ЖКТ, кровотоков в органах ЖКТ, перистальтику и влияние метаболитов кишечной микрофлоры, что требует критической интерпретации полученных данных.

Цель: экспериментальное определение степени кишечной проницаемости противовирусного препарата Риамилонир (Триазавирин®) на модели клеточной линии Сасо-2 (колоректальной аденокарциномы толстой кишки).

Материалы и методы. В эксперименте для создания модели кишечного эпителия использовалась клеточная линия Сасо-2 (колоректальная аденокарцинома толстой кишки), полученная из коллекции культур клеток института биологии гена РАН (ИБГ РАН, г. Москва, Россия), паспортизованная и подтвержденная по молекулярным критериям и CO₂ инкубатор (Alphavita Bio Scientific, Китай). Культивирование клеток осуществлялось в полной питательной среде DMEM (Bioinnlabs, Россия), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 1% смеси антибиотиков-антимикотиков (пенициллин-стрептомицин-амфотерицин В, Bioinnlabs, Россия), в течение 21 дня с заменой питательной среды каждые 48 часов. В ходе культивирования поддерживались стандартные условия: 37 °С и 5% CO₂. Для контроля тест-системы использовался краситель Lucifer yellow (Macklin, Китай). После образования конфлюэнтного монослоя клетки пересаживались на 24-луночный планшет с трансвеллами с поверхностью из полиэтилентерефталата (SPL Life sciences, Корея), с диаметром пор 0,4 мкм в концентрации 50×10^3 клеток на трансвелл. Хроматографическое исследование проводили на колонке «ProntoSil-120-5-C18 AQ» №5650 (d колонки = 2 мм, длина колонки = 75 мм, размер пор = 5 мкм) («ЭкоНова», Россия). В качестве подвижной фазы использовали ацетатный натриевый буфер и ацетонитрил (ACN). Анализ проводился в изократическом режиме. pH элюента составлял 5,0, скорость потока 200 мкл/мин, объем пробы на 1 анализ 1000 мкл (общее время анализа 5 минут). В колонку вносилось по 10 мкл исследуемого образца. Калибровка осуществлялась раствором стандартного риамилонира с чистотой 97% производства ООО "Завод Медсинтез", приготовленным на стерильном буфере Хэнкса (HBSS, Bioinnlabs, Россия). Обработку хроматограмм осуществляли с использованием программы «Альфа-спектр» (версия 1.2), а статистическая обработка и визуализация данных проводились в программе GraphPad Prism v.10.5.0 (GraphPad Software Inc., США). Расчет показателя кажущейся проницаемости (P_{APP}) AP-BL (из апикального в базолатеральный слой) проводился по формуле:

$$P(APP) = \frac{C1 * Va}{t} * \frac{1}{A * C0}$$

Где:

P_{APP} - показатель кажущейся проницаемости (см/с)

t - время (сек)

Va - объем акцепторной лунки (мл)

C0 - концентрация соединения в апикальном слое («донорная» лунка) (мг/мл)

C1 - концентрация соединения в базолатеральном слое («акцепторная» лунка) (мг/мл)

A - площадь роста клеток (см²)

Результаты. В процессе культивирования клетки Caco-2 сформировали плотный поляризованный монослой, морфологически сходный с энтероцитами кишечника. К 21 суткам наблюдалось достижение конфлюэнтности и стабильных межклеточных контактов, необходимых для корректного моделирования кишечного барьера *in vitro*. Конфлюэнтность и целостность монослоя дополнительно верифицировали с помощью парацеллюлярного маркера люцифера жёлтого (100 мкМ) по стандартной методике. Монослой считали пригодным для эксперимента при $P_{APP}(LY) \leq 1,0 \times 10^{-6}$ см/с. Низкие значения проницаемости красителя свидетельствовали об отсутствии выраженных дефектов монослоя и минимальном парацеллюлярном транспорте. Все трансвеллы соответствовали данному требованию перед внесением препарата.

Для анализа базолатеральной концентрации риамиловира использовали хроматографическую колонку с обращенной фазой «ProntoSil-120-5-C18 AQ». Калибровка осуществлялась раствором стандартного риамиловира с чистотой 97%. Диапазон калибровки 1000 – 15,625 мкМ, растворы стандарта были приготовлены в элюенте. Детектирование проводилось при помощи диодно-матричного детектора при длине волны 270 нм. Температура термостата колонки поддерживалась на уровне 35 °С на протяжении всех анализов. Обработку хроматограмм осуществляли с использованием программы «Альфа-спектр» (версия 1.2) (рисунок 1). Полученные хроматограммы характеризовались стабильным временем удерживания риамиловира и высокой воспроизводимостью сигнала между образцами. Анализ клеточных лизатов осуществлялся при тех же условиях, что и при калибровке. Расчет концентрации риамиловира в пробе осуществлялся через наклон получившейся калибровочной кривой (рисунок 2).

Сплошная линия представляет линию простой линейной регрессии, рассчитанную методом наименьших квадратов. Уравнение регрессии: $y = 0,07682 \cdot x + 0,2757$, где y – площадь пика (мкл*е.о.п.), x – концентрация риамиловира (мкМ). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,9977$. Согласно дисперсионному анализу (ANOVA), наклон линии регрессии статистически значимо отличается от нуля ($F(1, 6) = 2595$; $p < 0,0001$).

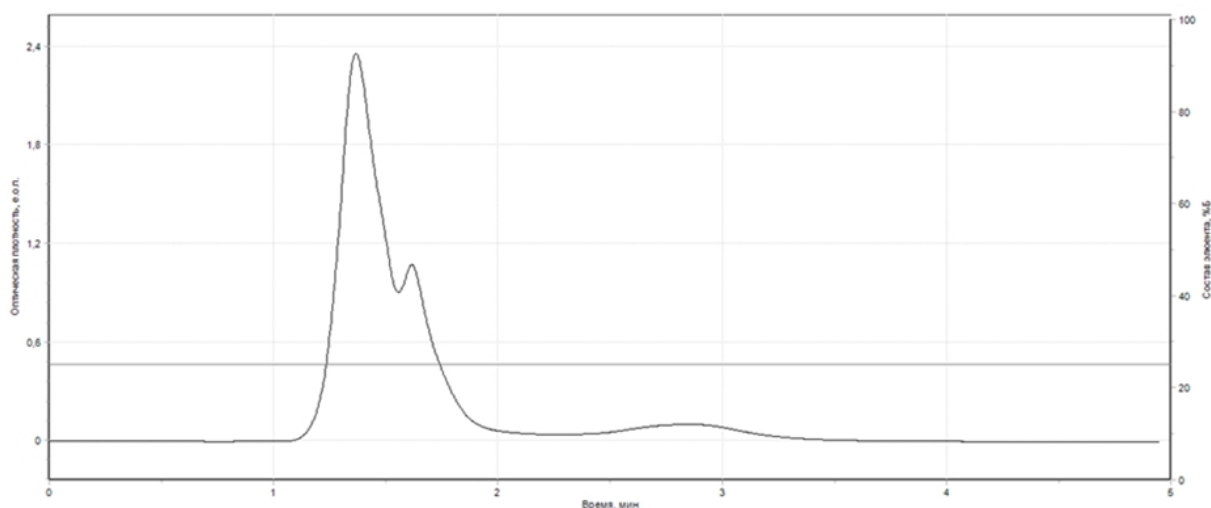


Рисунок 1. Хроматограмма стандартного образца триазавирина (е.о.п./мин)

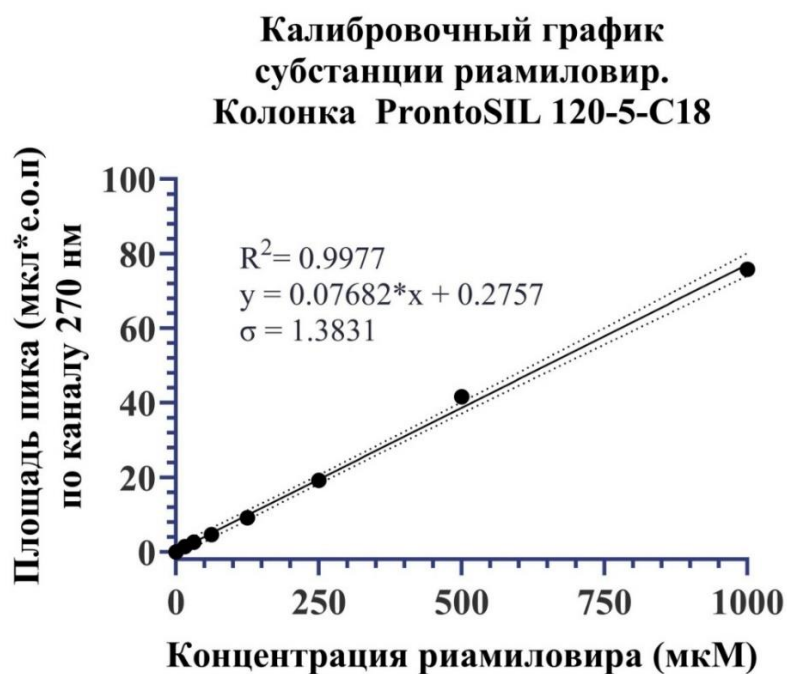


Рисунок 2. Калибровочная зависимость площади пика риамилловира от его концентрации (мкл*е.о.п/мкМ)

Статистическая обработка и визуализация данных (построение калибровочного графика) проводились в программе GraphPad Prism (версия v.10.5.0). Калибровочную зависимость строили с использованием простой линейной регрессии. Параметры линии регрессии (наклон и точку пересечения с осью Y) определяли методом наименьших квадратов. Адекватность линейной модели оценивали по коэффициенту детерминации (R^2) и анализу

дисперсии (ANOVA) для проверки значимости отличия наклона от нуля. Различия в данных считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Нормальное распределение в экспериментальных данных оценивали, используя критерий Пирсона.

Препарат вносили на 21-й день культивирования. Навеска препарата растворялась в стерильном буфере Хэнкса, после чего в лунку вносился риамилловир в конечной концентрации 250 мкМ. Планшет оставляли на 2 часа в CO₂ инкубаторе (Alphavita Bio Scientific, Китай), после чего отбирали пробу из акцепторной лунки для анализа прошедшей через кишечный барьер концентрации при помощи ВЭЖХ по методике, описанной ранее. Расчет показателя кажущейся проницаемости (P_{APP}) AP-BL (из апикального в базолатеральный слой) проводился по формуле, приведенной выше. В ходе эксперимента были проанализированы 8 проб базолатеральной жидкости из акцепторных лунок. Итоговым показателем кажущейся проницаемости (P_{APP}) считали среднее арифметическое полученных значений ($5,2 \times 10^{-6}$ см/с). Согласно литературным данным, вещества с подобными значениями P_{APP} обычно характеризуются средней абсорбцией при пероральном введении [8, 9]. Аналогичные исследования на модели Caco-2 были ранее проведены для ряда противовирусных препаратов, включая занамивир и гуанидино осельтамивир [10]. В отличие от занамивира, демонстрирующего крайне низкие значения проницаемости, риамилловир показал более высокий уровень транспорта через кишечный эпителий, что может свидетельствовать о потенциально более благоприятном профиле абсорбции.

Обсуждения. Полученное значение P_{APP} риамилловира ($5,2 \times 10^{-6}$ см/с) попадает в диапазон, который соответствует средней проницаемости. Однако прямое экстраполирование этого *in vitro* результата на абсорбцию *in vivo* требует осторожности. На проницаемость препарата оказывают в том числе: растворимость, молярная масса, заряд молекулы. Также важно отметить, что нормальный эпителий состоит не только из энтероцитов, а включает несколько различных типов клеток. Немаловажно, что в модели ограничено воспроизводится влияние кишечной слизи, моторики ЖКТ и микробиоты [11]. Кроме того, клетки Caco-2 происходят из аденокарциномы толстой кишки и в большей степени моделируют энтероциты тощей и подвздошной кишки, что может несколько занижать оценку всасывания в верхних отделах ЖКТ (характеризующихся более высокой экспрессией пермеаз). Критически важным фактором для оценки биодоступности является подверженность препарата пресистемному метаболизму. В процессе всасывания молекулы лекарственных веществ взаимодействуют с окислительными ферментами системы цитохрома P450 (CYP), а также с АТФ-зависимыми

эффлюксными транспортерами. Эти белки могут снижать биодоступность лекарственных препаратов за счёт их метаболизма и обратного транспорта из энтероцитов в просвет кишечника [12]. Для уточнения возможного участия транспортеров в кишечной проницаемости риамовира целесообразно провести двунаправленное исследование транспорта в системе Сасо-2 с расчетом коэффициента эффлюкса, а также эксперименты в присутствии селективных ингибиторов P-GP, BCRP и MRP2. Дополнительно перспективным направлением является использование клеточных линий с гиперэкспрессией отдельных транспортеров, что позволит установить, является ли риамовир их субстратом. Поэтому полученные данные следует рассматривать как первичный скрининг, а не как прямой предиктор абсолютной биодоступности. С целью повышения точности прогнозирования биодоступности необходимо проведение дополнительных экспериментов: оценка проницаемости при различных рН для выявления зависимости проницаемости от ионизации молекулы или эксперименты с ингибиторами транспортеров.

Выводы. В ходе исследования впервые *in vitro* на стандартизированной клеточной модели кишечного барьера Сасо-2 была экспериментально определена кажущаяся проницаемость (P_{APP}) противовирусного препарата риамовира, которая составила $5,2 \times 10^{-6}$ см/с. Полученное значение P_{APP} характеризует риамовир как соединение со средним уровнем проницаемости через кишечный эпителий. Полученные значения P_{APP} сопоставимы с показателями проницаемости ряда других противовирусных препаратов, что подтверждает адекватность полученных экспериментальных данных [10].

Полученные данные предполагают потенциально умеренную кишечную проницаемость пероральной формы риамовира в желудочно-кишечном тракте человека. Однако фактическая биодоступность *in vivo* будет определяться также растворимостью, пресистемным метаболизмом и влиянием кишечных транспортёров.

Результаты исследования подтверждают адекватность применения модели Сасо-2 для первичной доклинической оценки абсорбционных характеристик риамовира и предоставляют необходимые данные для обоснования разработки и оптимизации его пероральных лекарственных форм (корректировка дозы, введение в состав вспомогательных веществ). Полученные данные также могут быть использованы при дальнейшей разработке альтернативных лекарственных форм риамовира: инъекционных растворов, мягких лекарственных форм и др. Учет параметров кишечной проницаемости позволит более

обоснованно подбирать вспомогательные вещества и прогнозировать особенности абсорбции препарата.

Список литературы

1. Шулькин А.В., Транова Ю.С., Абаленихина Ю.В., и др. Клетки линии Сасо-2 как модель для изучения абсорбции лекарственных веществ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10):63-69 doi:10.31146/1682-8658-esg-206-10-63-69
2. Чарушина В.Н., Русинова В.Л., Варакина М.В., и др. Разработка лекарственных средств прямого противовирусного действия на основе азагетероциклических систем. Вестник Российской академии наук. 2022;92(8):775-780 doi:10.31857/S0869587322080023
3. Триазавирин, инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 23.12.2025)
4. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., и др. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя клещевого энцефалита в культуре клеток. Антибиотики и химиотерапия. 2014;59(1-2):3-5
5. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Анисимова А.А., и др. О возможности применения триазавирина в комплексном лечении клещевого вирусного энцефалита у взрослых. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018;81(9):21-25 doi:10.30906/0869-2092-2018-81-9-21-25
6. Кинев М.Ю. Современные подходы к разработке лекарственного препарата для профилактики вирусных инфекций. Диссертация кандидата фармацевтических наук. Пермь:2015:314
7. Приходько Ю.С. Комплексная фармацевтическая разработка ингаляционной лекарственной формы. Диссертация кандидата фармацевтических наук. Москва:2025:208
8. Tavelin S, Gråsjö J, Taipalensuu J, et al. Applications of epithelial cell culture in studies of drug transport. Methods in Molecular Medicine. 2002;188:233-272 doi:10.1385/1-59259-185-x:233
9. Hubatsch I, Ragnarsson EG, Artursson P. Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. Nature Protocols. 2007;2:2111-2119 doi:10.1038/nprot.2007.303
10. Miller JM, Dahan A, Gupta D, Varghese S, Amidon GL. Enabling the intestinal absorption of highly polar antiviral agents: ion-pair facilitated membrane permeation of zanamivir heptyl ester and guanidino oseltamivir. Mol Pharm. 2010;7(4):1223-1234. doi:10.1021/mp100050d

11. Verhoeckx K, Cotter P, López-Expósito I, Kleiveland C, Lea T, Mackie A, Requena T, Swiatecka D, Wichers H, eds. The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models. Cham (CH): Springer; 2015

12. Korjamo T, Honkakoski P, Toppinen MR, Niva S, Reinisalo M, Palmgrén JJ, Mönkkönen J. Absorption properties and P-glycoprotein activity of modified Caco-2 cell lines. Eur J Pharm Sci. 2005;26(3-4):266-279. doi:10.1016/j.ejps.2005.06.004

References

1. Shchulkin A.V., Tranova Yu.S., Abalenikhina Yu.V., et al. Kletki linii Caco-2 kak model dlya izucheniya absorptsii lekarstvennykh veshchestv [Caco-2 cell line as a model for studying drug absorption]. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2022;206(10):63-69 doi:10.31146/1682-8658-ecg-206-10-63-69 (In Russian)

2. Charushina V.N., Rusinova V.L., Varaksina M.V., et al. Razrabotka lekarstvennykh sredstv pryamogo protivovirusnogo deystviya na osnove azaheterotsiklicheskikh sistem [Development of direct antiviral drugs based on azaheterocyclic systems]. Vestnik Rossiyskoy akademii nauk [Bulletin of the Russian Academy of Sciences]. 2022;92(8):775-780 doi:10.31857/S0869587322080023 (In Russian)

3. Triazavirin, instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu [Triazavirin prescribing information]. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of Medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 23 Dec 2025) (In Russian)

4. Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Rusinov V.L., et al. Izuchenie protivovirusnoy aktivnosti triazavirina v otnoshenii vozbuditelya kleshchevogo entsefalita v kulture kletok [Investigation of Triazavirin antiviral activity against tick-borne encephalitis pathogen in cell culture]. Antibiotiki i Khimioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy]. 2014;59(1-2):3-5 (In Russian)

5. Tikhonova E.P., Kuzminova T.Yu., Anisimova A.A., et al. O vozmozhnosti primeneniya triazavirina v kompleksnom lechenii kleshchevogo virusnogo entsefalita u vzroslykh [Possibility of using Triazavirin in complex therapy of tick-borne viral encephalitis in adults]. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2018;81(9):21-25 doi:10.30906/0869-2092-2018-81-9-21-25 (In Russian)

6. Kinev M.Yu. Sovremennye podkhody k razrabotke lekarstvennogo preparata dlya profilaktiki virusnykh infektsiy [Modern approaches to development of drugs for prevention of viral infections]. Dissertation. Perm;2015:314 (In Russian)

7. Prikhodko Yu.S. Kompleksnaya farmatsevticheskaya razrabotka ingyalyatsionnoy lekarstvennoy formy [Comprehensive pharmaceutical development of inhalation dosage form]. Dissertation. Moscow;2025:208 (In Russian)
8. Tavelin S, Gråsjö J, Taipalensuu J, et al. Applications of epithelial cell culture in studies of drug transport. *Methods in Molecular Medicine*. 2002;188:233-272 doi:10.1385/1-59259-185-x:233
9. Hubatsch I, Ragnarsson E.G., Artursson P. Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. *Nature Protocols*. 2007;2:2111-2119 doi:10.1038/nprot.2007.303
10. Miller JM, Dahan A, Gupta D, Varghese S, Amidon GL. Enabling the intestinal absorption of highly polar antiviral agents: ion-pair facilitated membrane permeation of zanamivir heptyl ester and guanidino oseltamivir. *Mol Pharm*. 2010;7(4):1223-1234. doi:10.1021/mp100050d
11. Verhoeckx K, Cotter P, López-Expósito I, Kleiveland C, Lea T, Mackie A, Requena T, Swiatecka D, Wichers H, eds. *The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models*. Cham (CH): Springer; 2015.
12. Korjamo T, Honkakoski P, Toppinen MR, Niva S, Reinisalo M, Palmgrén JJ, Mönkkönen J. Absorption properties and P-glycoprotein activity of modified Caco-2 cell lines. *Eur J Pharm Sci*. 2005;26(3-4):266-279. doi:10.1016/j.ejps.2005.06.004

Финансирование: Исследование проведено за счет средств внутривузовского гранта Тюменского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments: The study was conducted with funds from an intra-university grant from Tyumen State Medical University.

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

Сведения об авторах

Вильданова Алина Дамировна – ассистент кафедры передовых технологий института фармации, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: vildanovaAD@tyumsmu.ru, SPIN-код: 3225-3382; ORCID 0009-0001-3019-0277

Родина Юлия Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, директор института фармации, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: rodinaYS@tyumsmu.ru, SPIN-код: 5774-4913; ORCID 0000-0002-0612-3998

Бояринцев Даниэль Игоревич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией метаболической и клеточной инженерии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023,

Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: boyarincevdi@tyumsmu.ru, SPIN-код: 9454-5994; ORCID 0000-0002-5605-1849

Кузьминов Илья Вячеславович – младший научный сотрудник лаборатории метаболической и клеточной инженерии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: kuzminovIV@tyumsmu.ru, SPIN-код: 6181-4600; ORCID 0000-0002-0097-2219

Петров Александр Юрьевич – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3; профессор кафедры передовых технологий института фармации, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: uniitmp@yandex.ru, SPIN-код: 6297-2619; ORCID: 0000-0002-6199-9319

About the authors

Vildanova Alina Damirovna – Assistant of the Department of Advanced Technologies, Institute of Pharmacy, Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, e-mail: vildanovaAD@tyumsmu.ru, SPIN-code: 3225-3382; ORCID 0009-0001-3019-0277

Rodina Yulia Sergeevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences (PhD), Associate Professor, Director of the Institute of Pharmacy, Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, e-mail: rodinaYS@tyumsmu.ru, SPIN-code: 5774-4913; ORCID 0000-0002-0612-3998

Boyarintsev Daniil Igorevich – Candidate of Biological Sciences (PhD), Head of the Laboratory of Metabolic and Cellular Engineering, Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, e-mail: boyarincevdi@tyumsmu.ru, SPIN-code: 9454-5994; ORCID 0000-0002-5605-1849

Kuzminov Ilya Vyacheslavovich – Junior Researcher, Laboratory of Metabolic and Cellular Engineering, Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, e-mail: kuzminovIV@tyumsmu.ru, SPIN-code: 6181-4600; ORCID 0000-0002-0097-2219

Petrov Alexander Yuryevich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacy, Ural State Medical University, 3 Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia; Professor of the Department of Advanced Technologies, Institute of Pharmacy, Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, e-mail: uniitmp@yandex.ru, SPIN-code: 6297-2619; ORCID: 0000-0002-6199-9319

Статья получена: 02.04.2026 г.
Принята к публикации: 25.06.2026 г.