

И.Б. Бондарева¹, С.К. Зырянов^{1, 2}, А.М. Казанова¹¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация²Городская клиническая больница № 24, Москва, Российская Федерация

Популяционная фармакокинетика меропенема у недоношенных новорожденных

Обоснование. Меропенем, антибиотик группы карбапенемов широкого спектра, часто применяется для лечения новорожденных, несмотря на наличие весьма ограниченных данных о фармакокинетике в этой популяции. Из-за фармакокинетических и фармакодинамических различий, а также вследствие значительных изменений, связанных с ростом и созреванием органов и систем организма, прямое масштабирование и экстраполяция режимов дозирования, рекомендованных взрослым или детям старшего возраста, с коррекцией на массу тела пациента могут приводить к высокому риску токсичности или отсутствию эффекта терапии. **Цель исследования** — изучение фармакокинетики меропенема у недоношенных новорожденных на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга в реальной клинической практике. **Методы.** Из 53 включенных в фармакокинетический/фармакодинамический анализ недоношенных новорожденных у 39 (73,6%) гестационный возраст был в пределах 23–30 нед. Популяционные и индивидуальные значения фармакокинетических параметров были оценены с помощью программы NPAG из пакета Rmetrics на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга (стратегия «пик–спад»). Измерения концентрации проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Однокамерная фармакокинетическая модель с процессом нулевого порядка поступления препарата в камеру и процессом элиминации первого порядка использовалась для описания фармакокинетических данных и расчета фармакодинамического параметра (%T > МПК свободного препарата) для виртуальных «пациентов», у которых моделировалось быстрое, среднее и медленное выведение меропенема при получении различных режимов дозирования для различных уровней минимальной подавляющей концентрации (МПК). Одно- и многофакторный регрессионный анализ применялся для выявления характеристик (ковариат) пациента (гестационный возраст, постнатальный возраст, постконцептуальный возраст, масса тела, клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Шварца, и др.), влияющих на оцененные фармакокинетические параметры меропенема. **Результаты.** Идентифицированные популяционные фармакокинетические параметры меропенема у недоношенных новорожденных (период полувыведения $T_{1/2} = 1,93 \pm 0,341$ ч; клиренс $CL = 0,26 \pm 0,085$ л/ч/кг; объем распределения $V = 0,71 \pm 0,22$ л/ч) хорошо согласуются с опубликованными в литературе для взрослых, новорожденных и детей старшего возраста. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование показало, что режим дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией в большинстве случаев имеет высокую вероятность достижения фармакодинамической цели при терапии основных внутрибольничных инфекций, даже для резистентных возбудителей с МПК 8 мг/л и выше. **Заключение.** Новорожденным и особенно недоношенным новорожденным свойственна значительная фармакокинетическая вариабельность. Дозирование меропенема недоношенным новорожденным на основе популяционной фармакокинетической/фармакодинамической модели может частично учесть эту вариабельность, но полностью объяснить ее с помощью ковариат не представляется возможным. Персонализация терапии на основе байесовского подхода и данных терапевтического лекарственного мониторинга пациента может помочь в достижении выбранной фармакодинамической цели.

Ключевые слова: меропенем, недоношенные новорожденные, популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование, терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Казанова А.М. Популяционная фармакокинетика меропенема у недоношенных новорожденных. Вестник РАМН. 2021;76(5):497–505. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1449>

Обоснование

Снижение заболеваемости и смертности является важной и актуальной проблемой перинатологии. В 2011 г. в России были введены новые критерии рождения, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): снижены границы массы тела и срока гестации соответственно до 500 г и 22 нед беременности, при которых можно уже считать младенца живорожденным [1]. Недоношенные новорожденные, особенно с гестационным сроком менее 32 нед, имеют высокий риск развития как ранних, так и отсроченных осложнений, тяжелых соматических и нервных заболеваний. Недоношенные новорожденные также являются группой высокого риска по развитию инфекционных осложнений, что может потребовать назначения антибактериальной терапии [2].

Меропенем — препарат резерва, β-лактамный антибиотик широкого спектра действия, обладающий высокой активностью и эффективностью в отношении многих возбудителей нозокомиальных инфекций [3]. Согласно инструкции по медицинскому применению, меропенем разрешен к использованию у детей с 3 мес, у недоно-

шенных новорожденных препарат назначается off-label. В литературе описан опыт применения меропенема среди недоношенных новорожденных, свидетельствующий о возможности его назначения и этой особой категории пациентов [2, 4–6].

Меропенем относится к время-зависимым антибактериальным препаратам, которые обладают бактерицидной активностью при поддержании свободной концентрации препарата в крови пациента выше минимальной подавляющей концентрации ($T > \text{МПК}$, %) в течение не менее 40% интервала дозирования [6], но для новорожденных и в случае тяжелых инфекций были предложены более высокие, «агрессивные» фармакодинамические цели: 60–100% $T > \text{МПК}$ [3, 5, 6]. Согласно EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing), значения МПК 2 мг/л и 8 мг/л характерны для чувствительных к меропенему возбудителей и для возбудителей с промежуточной чувствительностью к меропенему, таких как *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. или *Acinetobacter* spp. [7].

Как и у большинства β-лактамов, почечный клиренс меропенема происходит путем клубочковой фильтрации

и канальцевой секреции. Известно, что у недоношенных новорожденных экскреция лекарственных препаратов почками вследствие незрелости этих механизмов значительно ограничена [8], особенно в первые дни жизни. Креатинин сыворотки крови новорожденного может не отображать функцию почек, очень часто уровень креатинина в первые сутки жизни новорожденного отражает функцию почек матери [8]. Показатели почечной функции быстро растут в первые месяцы жизни, достигая характерных для взрослых значений между годом и двумя, скорость такого роста очень вариабельна, но в среднем меньше у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными [8]. Из-за замедленной элиминации период полувыведения вещества из организма удлинняется, что может приводить к токсическим концентрациям.

Другие анатомические, физиологические и биохимические особенности новорожденных также создают высокий риск снижения эффективности терапии, в том числе относительно высокое содержание воды (относительно большое внеклеточное и общее водное пространство) в организме у недоношенных и доношенных новорожденных, что приводит к увеличению объема распределения водорастворимых лекарственных средств [9]. Кроме того, у новорожденных процесс созревания и развития органов и систем организма может приводить к быстрым и выраженным изменениям фармакокинетики.

В связи с уникальной физиологией использование экстраполированных режимов дозирования, рекомендованных для взрослых или детей старшего возраста, с корректировкой на массу тела пациента для новорожденных и особенно недоношенных новорожденных может приводить к росту риска токсичности лекарств или недостаточной клинической эффективности [10].

Одним из подходов, позволяющих численно описать и учесть анатомические и физиологические различия между взрослыми и детьми, в том числе новорожденными, приводящие к различиям в фармакокинетики, является использование метода аллометрического масштабирования и математических моделей процесса созревания [10, 11]. Однако такой подход для выбора оптимального режима дозирования в отсутствие измерений концентрации у данного пациента предполагает использование средних регрессионных соотношений, рассчитанных в популяции, что не позволяет у новорожденных в полной мере учесть межиндивидуальную фармакокинетическую вариабельность [2, 10]. Другой подход, в большей степени приспособленный для рационализации и индивидуализации схем дозирования в этой специальной подгруппе пациентов, основывается на популяционном фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании и данных терапевтического лекарственного мониторинга.

Большинство известных к настоящему времени фармакокинетических/фармакодинамических исследований меропенема у новорожденных основано на ограниченном числе пациентов, малочисленных измерениях концентраций у каждого пациента, при этом различия в дизайне исследований, популяциях пациентов, изучаемых дозах, схемах измерений концентраций, методах фармакокинетического анализа обуславливают значительный разброс полученных оценок фармакокинетических параметров [3–6, 12–14]. Кроме того, в большинстве работ, описывающих фармакокинетику меропенема у новорожденных, практически отсутствуют данные в подгруппе глубоко недоношенных новорожденных.

В связи с особенностями и вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики у недоношенных новорожденных становится актуальным проведение ис-

I.B. Bondareva¹, S.K. Zyryanov^{1, 2}, A.M. Kazanova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

Population Pharmacokinetics of Meropenem in Preterm Infants

Background. Meropenem, a broad spectrum carbapenem antibiotic, is often used for newborns despite of limited data available on neonatal pharmacokinetics. Due to pharmacokinetic and pharmacodynamic differences as well as to significant changes in the human body related to growth and maturation of organs and systems, direct scaling and dosing extrapolation from adults or older children with adjustment on patient's weight can result in increased risk of toxicity or treatment failures. **Aims** — to evaluate the pharmacokinetics of meropenem in premature neonates based on therapeutic drug monitoring data in real clinical settings. **Materials.** Of 53 pre-term neonates included in the pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis, in 39 (73.6%) patients, gestational age ranged from 23 to 30 weeks. Population and individual pharmacokinetic parameter values were estimated by the NPAG program from the Pmetrics package based on peak-trough therapeutic drug monitoring. Samples were assayed by high-performance liquid chromatography. One-compartment pharmacokinetic model with zero-order input and first-order elimination was used to fit concentration data and to predict pharmacokinetic parameter (%T > MIC of free drug) for virtual "patients" with simulated fast, moderate and slow meropenem elimination "received" different dosage by minimum inhibitory concentration (MIC) level. Univariate and multivariate regression analysis was used to evaluate the influence of patient's covariates (gestational age, postnatal age, postconceptional age, body weight, creatinine clearance calculated by Schwartz formula, etc) on estimated meropenem pharmacokinetic parameters. **Results.** The identified population pharmacokinetic parameters of meropenem in pre-term newborns (elimination half-lives $T_{1/2} = 1.93 \pm 0.341$ h; clearance $CL = 0.26 \pm 0.085$ L/h/kg; volume of distribution $V = 0.71 \pm 0.22$ L/h) were in good agreement with those published in the literature for adults, neonates and older children. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling demonstrated that a meropenem dosage regimen of 90 mg/kg/day administered using prolonged 3-hour infusion every 8 hours should be considered as potentially effective therapy if nosocomial infections with resistant organisms ($MIC \geq 8$ mg/L) are treated. **Conclusions.** Neonates and especially pre-term neonates have a great pharmacokinetic variability. Meropenem dosing in premature newborns derived from population pharmacokinetic/pharmacodynamic model can partly overcome the variability, but not all pharmacokinetic variability can be explained by covariates in a model. Further personalizing based on Bayesian forecasting approach and a patient's therapeutic drug monitoring data can help to achieve desired pharmacodynamic target.

Keywords: meropenem, pre-term newborns, population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling, therapeutic drug monitoring

For citation: Bondareva IB, Zyryanov SK, Kazanova AM. Population Pharmacokinetics of Meropenem in Preterm Infants. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):497–505. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1449>

следований для оценки популяционных и индивидуальных фармакокинетических параметров меропенема в популяции недоношенных новорожденных с разными значениями гестационного и постнатального возраста на основе популяционного моделирования и данных терапевтического лекарственного мониторинга.

Цель исследования — изучение фармакокинетики меропенема у недоношенных новорожденных на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга в реальной клинической практике.

Методы

Дизайн исследования

В данное одноцентровое несравнительное проспективно–ретроспективное исследование включены данные 53 недоношенных новорожденных, из которых у 39 (73,6%) гестационный возраст был от 23 до 30 нед включительно, находящихся на лечении в ОРИТ Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» (Москва) и получавших антибактериальную терапию меропенемом по поводу инфекционных заболеваний бактериального генеза в рамках клинической практики.

Проведение процедуры терапевтического лекарственного мониторинга меропенема

Забор образцов крови объемом 1,0 мл у недоношенных новорожденных осуществлялся непосредственно до очередной инфузии меропенема для определения остаточной концентрации (C_{rough}) и не более чем через 20 мин после окончания инфузии для определения концентрации, близкой к максимуму (C_{max}). После взятия образцы помещались на лед для транспортировки в фармакокинетическую лабораторию. Время от забора образца крови до проведения анализа составляло не более 30 мин. Процедура терапевтического лекарственного мониторинга проводилась в разные дни терапии меропенемом (от 1-го до 10-го дня). Пробоподготовка и определение концентраций меропенема в крови проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-УФ) по методике, разработанной в ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» [15]. Дополнительно была проведена оценка линейности по 11 градуировочным точкам в диапазоне концентраций от 0,2 до 200 мкг/мл. Коэффициент корреляции градуировочной кривой составил 0,9996.

Фармакокинетическое моделирование

Индивидуальные и популяционные фармакокинетические параметры меропенема были оценены с помощью программы NPAG (Non-Parametric Adaptive Grid) из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics), разработанного в лаборатории прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии (США) и широко применяемой в мире для популяционного фармакокинетического/фармакодинамического моделирования [16]. Суть этого непараметрического байесовского метода состоит в определении последовательности трансформаций над полученной на предыдущей итерации функцией распределения параметров модели. Такая последовательность улучшает значение максимального правдоподобия и приводит к искомой оптимальной оценке функции распределения параметров на основе имеющихся измерений концентрации. В пределе такая функция распределения стремится к набору поддерживающих точек, определяемых значениями пара-

метров для N включенных в анализ пациентов популяции, с соответствующим значением вероятности для каждой такой точки. Таким образом, начав с априорной плотности распределения параметров модели (равномерное распределение в данном случае), после последовательности шагов алгоритм сходится к оптимальной апостериорной совместной плотности распределения параметров, наилучшим образом соответствующей имеющимся измерениям концентрации [17]. Метод NPAG использует последовательность адаптивно уточняемых «сеток» (grids) в пространстве параметров модели, а также новый уникальный алгоритм внутренних точек для решения задачи получения оценок максимального правдоподобия для каждой «успешной» поддерживающей точки. В результате на основе байесовского подхода программа позволяет получить оценки максимального правдоподобия для распределений параметров заданной структурной модели.

Поскольку у большинства пациентов для фармакокинетического анализа была доступна одна пара измерений концентраций (максимальная концентрация в конце внутривенной инфузии и остаточная концентрация перед следующим введением), однокамерная модель с процессом нулевого порядка поступления меропенема в центральную камеру и процессом выведения препарата первого порядка использовалась для фармакокинетического моделирования. Параметризация модели предполагала получение оценок константы скорости выведения (Kel , 1/ч) и кажущегося объема распределения центральной камеры (V , л). Индивидуальные значения клиренса (CL , л/ч) были рассчитаны как произведение соответствующих индивидуальных байесовских апостериорных оценок параметров Kel и V пациента. Линейная регрессия использовалась для выявления статистически значимых ковариат ($p < 0,05$), влияющих на оценки основных фармакокинетических параметров в изучаемой популяции пациентов. Клиренс креатинина ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) в день взятия пробы для фармакокинетического анализа рассчитывался по формуле Шварца [18]:

$$k \times L / PCr,$$

где k — возрастной коэффициент пересчета (для недоношенных новорожденных — 0,33); L — рост, см; PCr — креатинин в плазме крови, мг/дл.

Фармакодинамическое моделирование

Различия в фармакокинетике моделировались с помощью фармакодинамических расчетов для условных «пациентов» с «быстрым» ($Kel = 0,450$ 1/ч, $CL = 0,800$ л/ч), «средним» ($Kel = 0,350$ 1/ч, $CL = 0,400$ л/ч) и «медленным» ($Kel = 0,266$ 1/ч, $CL = 0,144$ л/ч) выведением меропенема. Для разных предполагаемых уровней МПК (2, 4, 8 и 16 мг/л) для различных режимов дозирования меропенема на основе однокамерной линейной модели были рассчитаны значения фармакодинамического параметра — процента времени превышения свободной концентрации препарата определенного уровня МПК в интервале дозирования ($T > \text{МПК}$, %) для таких «пациентов». Масса тела «пациента» была фиксирована как 1700 г — среднее значение в изучаемой популяции. Связывание предполагалось на уровне 2% для всех включенных в анализ недоношенных новорожденных.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0. Для представления описательной статистики количественных демо-

графических и клинических показателей использовали среднее \pm стандартное отклонение (СО) и медиану. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (долей в процентах) значений. Для описательной статистики фармакокинетических параметров использовались среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения. Описательная статистика для измерений концентрации и фармакокинетических параметров включала коэффициент вариации (%). Линейная регрессия использована для выявления статистически значимых ковариатов ($p < 0,05$), влияющих на оценки общего клиренса меропенема, константы скорости элиминации и кажущегося объема распределения в изучаемой популяции пациентов.

Этическая экспертиза

Были получены письменные информированные согласия от родителей или законных представителей детей. Работа по изучению особенностей фармакокинетики и фармакодинамики меропенема у недоношенных новорожденных по данным терапевтического лекарственного мониторинга была одобрена комитетом по этике Медицинского института РУДН, протокол № 27 от 21 декабря 2017 г.

Результаты

У 53 недоношенных новорожденных, данные которых включены в фармакокинетический/фармакодинамический анализ, было от 3 до 6 сопутствующих заболеваний, основными клиническими диагнозами были: пневмония неуточненная — 45 (85%); врожденная инфекция — 10 (19%); некротизирующий энтероколит — 35 (66%); бронхолегочная дисплазия — 11 (20%); другие — 13 (24%). Режимы дозирования при назначении меропенема выбирались в соответствии с постнатальным возрастом (< или \geq 1 мес) и тяжестью заболевания:

- 20 мг/кг каждые 12 ч при PNA < 1 ме — 22 (41,5%);
- 20 мг/кг каждые 8 ч при PNA \geq 1 мес — 28 (54%);
- 30 мг/кг каждые 8 ч при PNA \geq 1 мес — 1 (1,5%);
- 40 мг/кг каждые 8 ч при подозреваемой или подтвержденной менингеальной инфекции — 2 (3%).

Длительность инфузии составила: 1 ч (3 пациента), 2 ч (45 пациентов) или 3 ч (5 пациентов).

Далее представлены демографические характеристики и характеристики терапии и процедуры терапевтического лекарственного мониторинга пациентов, включенных в фармакокинетический анализ (количественные переменные — среднее значение \pm стандартное отклонение (медиана)):

- гестационный возраст — 28,9 \pm 3,07 (28,0) нед;
- постнатальный возраст на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 34,1 \pm 21,55 (32,0) дней;
- постконцептуальный возраст на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 33,8 \pm 3,97 (33,6) нед;
- пол:
женский — 21 (39,6%);
мужской — 32 (60,4%);
- масса тела на момент рождения — 1308,3 \pm 73,39 (1200,0) г;
- масса тела пациента на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 1692,0 \pm 486,17 (1593,0) г;

- рост на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 38,3 \pm 4,53 (39,0) см;
- суточная доза препарата на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 54,9 \pm 17,06 (60,0) мг/кг/сут;
- креатинин в день 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 45,13 \pm 20,351 (39,50) мкмоль/л;
- *CLCr* в день 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 28,20 \pm 9,75 (27,94) мл/мин/1,73 м²;
- дней терапии — 13,8 \pm 0,52 (14,0);
- число измерений концентраций за период терапии — 2,3 \pm 0,68 (2,0);
- день терапии на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 4,0 \pm 1,63 (4,0).

В исследовании наблюдалась значительная межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность, приводящая к плохой предсказуемости уровня максимальной концентрации в конце инфузии остаточной концентрации в конце интервала дозирования в зависимости от суточной дозы и длительности инфузии. Для значений *C_{max}* при получении режима дозирования 60 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч коэффициент вариабельности был оценен как 101,4%, для режима дозирования 40 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч — 117,6%. Для значений остаточной концентрации для режима дозирования 60 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч коэффициент вариабельности был оценен как 89,9%, для режима дозирования 40 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч — 51,6%.

В большинстве случаев существенное накопление концентрации в интервале дозирования не происходило.

Оценка популяционных фармакокинетических параметров

Распределения значений фармакокинетических параметров меропенема — константы скорости элиминации (*Kel*, 1/ч) и объема распределения (*V*, л), оцененные с помощью программы NPAG у включенных в анализ 53 недоношенных новорожденных, представлены на рис. 1, статистические характеристики идентифицированных параметров фармакокинетической модели — в табл. 1.

Начиная с «сетки», состоящей из 20 011 точек в пространстве параметров фармакокинетической модели, с помощью программы NPAG была построена совместная плотность распределения параметров на 11 поддерживающих точках с вероятностями их появления в изучаемой популяции, представленными на рис. 1. При этом одному пациенту может соответствовать распределение из нескольких поддерживающих точек с индивидуальными оценками вероятностей. По этим индивидуальным распределениям оцениваются соответствующие статистические характеристики (среднее значение, медиана и т.п.). Два основных фармакокинетических параметра модели слабо коррелированы ($r = -0,22$). Полученные оценки индивидуальных средних значений фармакокинетических параметров использовались для расчета остальных фармакокинетических параметров пациента, описательная статистика для которых представлена в табл. 2.

Рисунок 2 демонстрирует слабое предсказание измеренных значений концентрации на основе средних популяционных значений фармакокинетических параметров (см. рис. 2, А). Видно, что ошибка предсказания на основе средних популяционных значений растет с ростом значений концентрации, при этом наблюдается

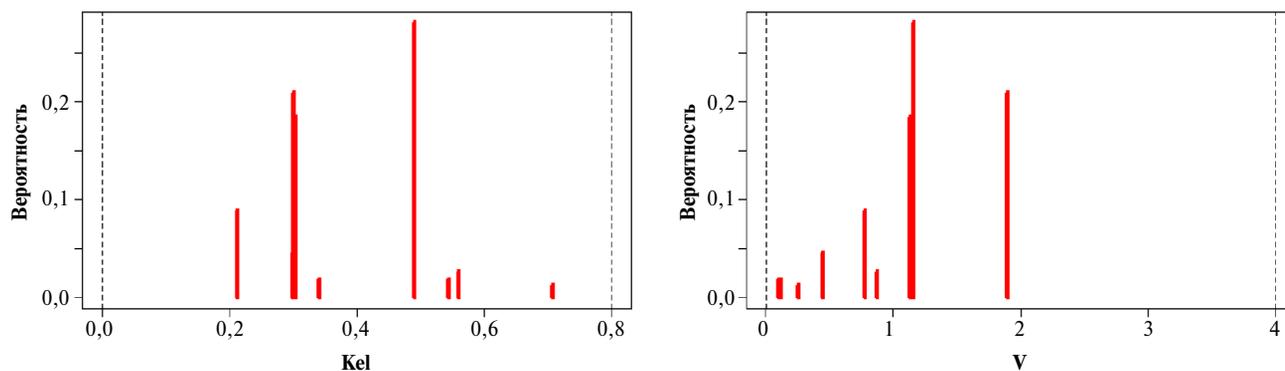


Рис. 1. Маргинальные распределения значений фармакокинетических параметров меропенема (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

Таблица 1. Описательная статистика для популяционных фармакокинетических параметров меропенема (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

Фармакокинетический параметр	Статистические характеристики					
	Среднее значение	СО	Коэффициент вариации, %	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение
<i>Kel</i> , 1/ч	0,374	0,112	29,9	0,213	0,307	0,708
<i>V</i> , л	1,181	0,456	38,6	0,102	1,143	1,899

Таблица 2. Описательная статистика для популяционных фармакокинетических параметров меропенема в популяции недоношенных новорожденных, рассчитанных для линейной однокамерной модели

Фармакокинетический параметр	Статистические характеристики					
	Среднее значение	СО	Коэффициент вариации, %	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение
<i>T1/2</i> , ч	1,928	0,341	17,7	1,09	1,925	2,97
<i>CL</i> , л/ч	0,430	0,159	37,0	0,035	0,449	0,925
<i>CLCr</i> , л/ч/кг	0,260	0,085	32,7	0,03	0,278	0,42
<i>V</i> , л/кг	0,711	0,218	30,7	0,07	0,746	0,98

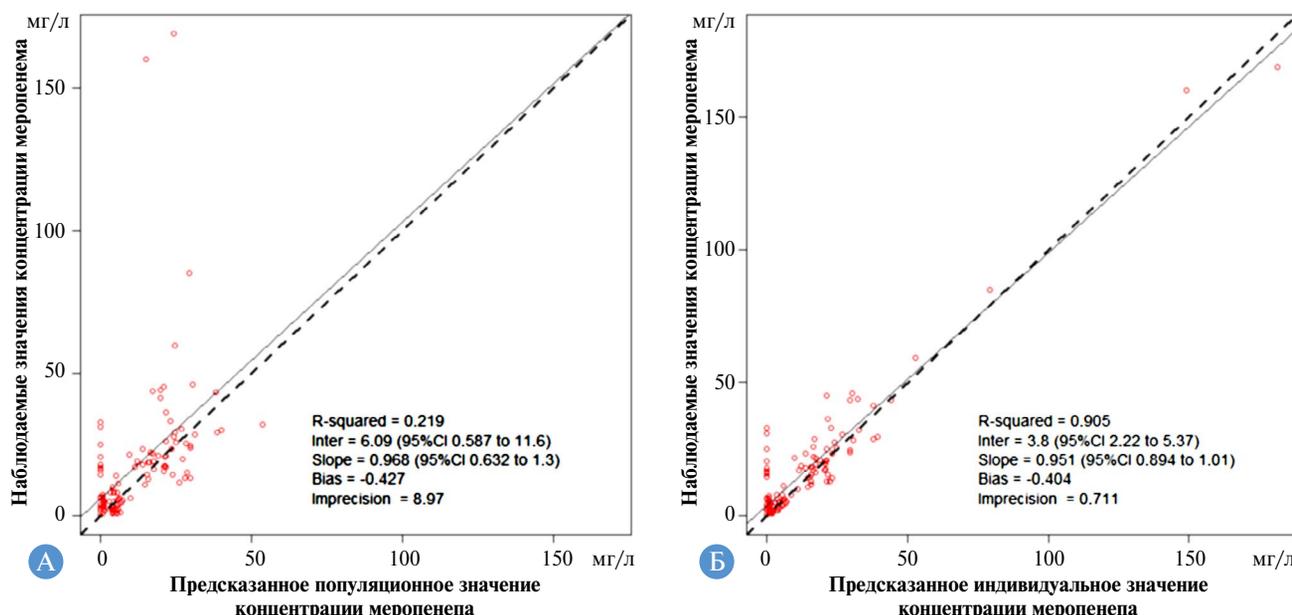


Рис. 2. Соотношение значений концентрации меропенема, предсказанных по модели на основе популяционных средних значений (А) и оцененных индивидуальных значений (Б) (программа NPAG)

Комментарии: R-squared — R^2 — коэффициент детерминации, Inter — свободный коэффициент, Slope — угловой коэффициент регрессионной прямой, Bias — систематическая ошибка, Imprecision — неточность, CI — доверительный интервал. По оси ординат — наблюдаемые значения концентраций меропенема (мг/л), по оси абсцисс — предсказанное по линейной однокамерной ФК модели соответствующее значение концентрации (мг/л). Пунктирной линией $Y=X$ показан идеальный вариант прогноза без систематической ошибки, сплошная линия — регрессионная зависимость, оцененная по наблюдаемым и прогнозируемым значениям.

систематическая ошибка (bias) — концентрации, особенно выше 50 мг/мл, предсказываются по модели более низкими значениями. На основе средних популяционных значений удается описать 21,9% общей вариации данных. Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок фармакокинетических параметров становится намного точнее (см. рис. 2, Б). Таким образом удается описать 90,5% общей вариабельности данных.

Анализ влияния ковариат

Одно-и многофакторный линейный регрессионный анализ использовался для выявления ковариат, значимо влияющих на полученные индивидуальные оценки *Kel* и *V*, а также на рассчитанные значения клиренса меропенема (*CL*). Зависимость от клиренса креатинина (*CLCr*), хотя была статистически значима ($p = 0,006$), но объясняла только 12,4% общего разброса значений показателя скорости выведения меропенема (*Kel*). Хотя формула Шварца [18] для расчета *CLCr* использует массу тела пациента, дополнительное включение в регрессионную модель этой ковариаты позволило описать 23,6% общего разброса значений *Kel*. Аналогично линейная зависимость *CL* меропенема у новорожденных от *CLCr*, оцененного по формуле Шварца, и от массы тела пациента была продемонстрирована в работе [4]. Вероятно, из-за сильной корреляции между ковариатами постконцептуальный возраст, значимый в однофакторном анализе фармакокинетического параметра *Kel* ($p = 0,016$), теряет статистическую значимость при включении в многофакторную модель. Зависимость времени полувыведения меропенема (снижение) от постнатального возраста прослеживалась и в работе [6].

Статистически значимая регрессионная зависимость от массы тела пациента ($p = 0,029$) объясняет только 7,9% общего разброса значений показателя *V*. После нормирования индивидуальных значений объема распределения на массу тела пациента по-прежнему наблюдалась статистически значимая зависимость показателя *V* (л/кг) от массы тела ($p < 0,001$), но теперь обратная — объем распределения, нормированный на массу тела, в среднем снижается с ростом массы тела пациента (объясняет порядка 21% разброса данных). После нормирования значений объема распределения на массу тела пациента

наблюдались статистически значимые зависимости показателя *V* (л/кг) от гестационного (10,4%), постнатального (8,5%) и постконцептуального (23,8%) возраста (большим значениям возраста соответствуют в среднем меньшие значения нормированного на массу тела объема распределения препарата, $p < 0,05$).

Регрессионная зависимость от массы тела пациента объясняла не более 14,5% разброса значений общего *CL* ($p = 0,003$). Ковариаты гестационный возраст ($p = 0,053$) и постконцептуальный возраст ($p = 0,075$), статистически значимые в однофакторном анализе *CL* меропенемана уровне 10%, теряли статистическую значимость в многофакторном анализе.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование меропенема

На этапе фармакокинетического/фармакодинамического анализа на основе моделирования изучалось влияние особенностей фармакокинетики меропенемау пациента, а также влияние различных режимов дозирования на фармакодинамический показатель $\%T > \text{МПК}$ в интервале дозирования в предположении различных уровней МПК. Для условных «пациентов», моделирующих «быстрое», «среднее» и «медленное» выведение меропенема, были смоделированы режимы дозирования для суточных доз 40, 60 и 90 мг/кг/сут с введением каждые 8 или 12 ч.

На рис. 3 представлены рассчитанные значения фармакодинамического показателя $\%T > \text{МПК}$ для различных значений МПК в зависимости от режимов дозирования и значений фармакокинетических параметров. Горизонтальными линиями на рис. 3 показаны разные уровни фармакодинамической цели. Все проанализированные режимы дозирования позволяют достичь целевого показателя $\%T > \text{МПК} \geq 40\%$ при всех трех вариантах клиренса меропенема при моделировании эрадикации чувствительных к меропенему штаммов возбудителей с МПК 2 мг/л, в большинстве случаев достигается и более агрессивная фармакодинамическая цель — $\%T > \text{МПК} \geq 60\%$. Для более высокого уровня МПК = 8 мг/л в большей степени проявляется преимущество режима дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией. Однако по данным рис. 3, пациентам с быстрым выведением меропенема для достижения агрессивных фар-

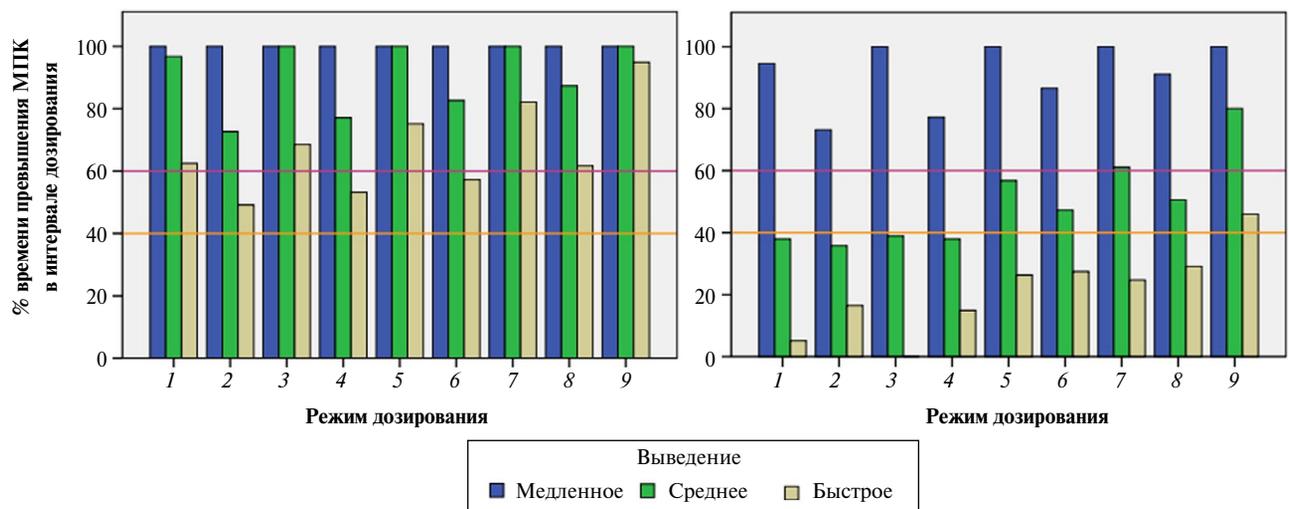


Рис. 3. Моделируемые значения фармакодинамического показателя — $\%T > \text{МПК}$ — для различных уровней МПК в зависимости от режимов дозирования и значений клиренса меропенема у пациента: А — МПК = 2 мг/л; Б — МПК = 8 мг/л. Режимы дозирования: 1, 2 — 40 мг/кг/сут, 2 ч, интервал 8 ч (1), 12 ч (2); 3, 4 — 40 мг/кг/сут, 3 ч, интервал 8 ч (3), 12 ч (4); 5, 6 — 60 мг/кг/сут, 2 ч, интервал 8 ч (5), 12 ч (6); 7, 8 — 60 мг/кг/сут, 3 ч, интервал 8 ч (7), 12 ч (8); 9 — 90 мг/кг/сут, 3 ч, интервал 8 ч

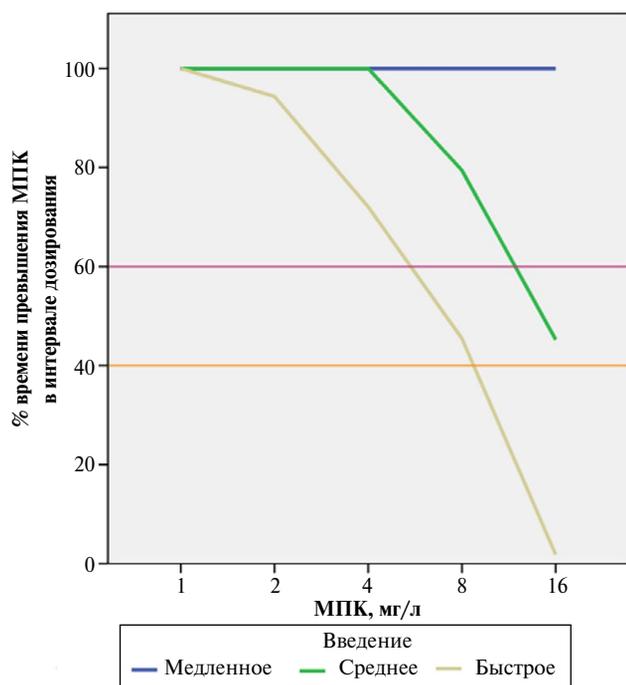


Рис. 4. Моделируемые значения фармакодинамического показателя — $\%T > \text{МПК}$ — для режима дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией в зависимости от различных значений клиренса меропенема у пациента и различных уровней МПК

макодинамических целей даже такой режим дозирования может оказаться недостаточным. Более детально результаты фармакокинетического/фармакодинамического моделирования для режима дозирования 90 мг/кг/сут с внутривенным введением с помощью 3-часовой инфузии 3 раза в сутки при различных значениях МПК представлены на рис. 4. Видно, что для пациентов с медленным выведением $\%T > \text{МПК} = 100\%$ независимо от уровня МПК в диапазоне 2–16 мг/л. Для пациентов с быстрым и средним клиренсом меропенема с ростом значений МПК снижаются рассчитанные значения фармакодинамического показателя, что означает растущий риск недостижения агрессивных фармакодинамических целей, а в случае быстрого выведения — даже минимальной цели $\%T > \text{МПК} = 40\%$ при уровнях МПК выше 8 мг/л.

Обсуждение

Хотя полученные нами результаты основаны на относительно малой выборке 53 пациентов, в отличие от представленных в литературе фармакокинетических исследований меропенема у новорожденных, включавших малочисленные подгруппы недоношенных новорожденных в основном с гестационным возрастом 30 нед и больше [3, 4, 6], в данной работе все результаты относятся к недоношенным новорожденным, а доля недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 30 нед составляет 68%.

Полученные в работе оценки индивидуальных фармакокинетических параметров меропенема недоношенных новорожденных демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность. Коэффициенты вариации для параметров фармакокинетической модели, оцененных с помощью программы NPAG, были в диапазоне 30–40%. Качество описания измерений концентрации на основе

фармакокинетической модели значительно улучшалось при использовании оцененных индивидуальных значений фармакокинетических параметров по сравнению со средними популяционными значениями, что также свидетельствует в пользу применения данных терапевтического лекарственного мониторинга и расчета индивидуальных фармакокинетических параметров для оптимизации терапии меропенемом новорожденных.

Полученные в работе оценки популяционных фармакокинетических параметров линейной однокамерной модели фармакокинетики меропенема у недоношенных новорожденных хорошо согласуются с данными литературы. Средний объем распределения был оценен как 0,71 л/кг, что соответствует оценке 0,74 л/кг, представленной в работе [19] для недоношенных новорожденных, но превышает опубликованные в литературе оценки 0,18–0,39 л/кг для взрослых [20], 0,5 л/кг для младших детей и 0,4 л/кг для детей более старшего возраста [21]. Период полувыведения меропенема (1,93 ч) у недоношенных новорожденных был в среднем больше, чем соответствующие оценки у взрослых (0,83–1,1 ч [20], 1,24 ч [22] и 0,81 ч [23]) и детей от 2 мес до 12 лет (1,3 ч [6]). Средние оценки общего клиренса меропенема у недоношенных новорожденных (0,26 л/ч/кг) были меньше, чем значения, представленные в литературе для взрослых (0,49 л/ч/кг [22]), детей от 2 мес до 12 лет (0,39 л/ч/кг [6]), детей от 0 до 13 лет (0,428 л/ч/кг [13]). Полученные значения общего клиренса меропенема были в диапазоне (20–80% перцентиль) соответствующих оценок у недоношенных новорожденных 0,25–0,4 л/ч, представленных в работе [4]. Согласуются оценки общего клиренса меропенема и с результатами работ [5, 12, 14, 24, 25], включавших доношенных и/или недоношенных новорожденных. Во всех случаях более низкие средние значения общего клиренса в опубликованных работах были получены в популяции новорожденных с массой тела около 1 кг. В данной работе почти 50% пациентов на момент процедуры терапевтического лекарственного мониторинга имели массу тела более 1,5 кг, только у 4 (7,5%) включенных в анализ пациентов постнатальный возраст был меньше 14 дней, медиана постнатального возраста была оценена как 32 дня. Наблюдающиеся принципиальные различия в оценках популяционных средних значений основных фармакокинетических параметров у новорожденных в разных работах могут объясняться различиями в дизайне исследований, малыми размерами выборок, а также различиями между популяциями включенных в них пациентов по возрасту, массе тела, почечной функции, тяжести заболевания и разными методами идентификации фармакокинетических параметров. Однако прослеживаются общие тенденции: для недоношенных новорожденных характерны в среднем большие значения времени полувыведения и кажущегося объема распределения меропенема, а также более низкие значения клиренса. Рассчитанная в ходе работы популяционная фармакокинетическая модель меропенема для недоношенных новорожденных может быть использована в качестве априорного распределения для получения индивидуальных оценок фармакокинетических параметров будущих пациентов на основе байесовского подхода.

Проведенный анализ зависимостей индивидуальных фармакокинетических показателей показал, что показатели выведения меропенема у недоношенных новорожденных зависят от показателя почечной функции и в большей степени — от постконцептуального, чем от постнатального, возраста пациента, хотя сильно варьируются и у паци-

ентов в одном возрастном диапазоне. Из-за значительной межиндивидуальной фармакокинетической вариабельности оцененные линейные регрессионные зависимости фармакокинетических параметров меропенема позволяют описать лишь незначительную часть общего разброса значений, т.е. получить многофакторную модель, которая могла бы дать приемлемое предсказание индивидуальных значений фармакокинетических параметров на основе ковариат конкретного пациента, по имеющимся данным не удалось. Результаты демонстрируют, что расчет дозы с учетом клиренса креатинина и массы тела пациента не позволяет оптимально подобрать режим дозирования меропенема недоношенным новорожденным, что, в свою очередь, подчеркивает важную роль процедуры терапевтического лекарственного мониторинга для индивидуализации терапии на основе фармакокинетического/фармакодинамического моделирования в этой популяции.

Фармакокинетические параметры однокамерной линейной фармакокинетической модели по двум имеющимся измерениям концентрации могут быть оценены аналитически традиционными методами с помощью известных фармакокинетических уравнений для внутривенной инфузии. Однако такой расчет не может учесть имеющиеся ошибки метода измерения концентраций, а также изменения режимов дозирования и/или ковариат пациента (массы тела, клиренса креатинина и т.п.) в ходе проводимой терапии, что особенно важно в случае недоношенных новорожденных. Кроме того, метод оценки индивидуальных фармакокинетических параметров на основе популяционного моделирования имеет преимущество, когда для такой оценки используется несколько значений концентрации у пациента, измеренных в разных интервалах дозирования, или когда число измерений концентрации только в одном интервале дозирования отличается от двух. Возможность оценки индивидуальных значений фармакокинетических параметров меропенема даже по одному измерению концентрации имеет большое практическое значение для новорожденных пациентов и делает процедуру терапевтического лекарственного мониторинга более удобной в реальной клинической практике.

Как показало фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование, достижение основного фармакодинамического показателя $\%T > \text{МПК}$ существенно зависит от режима дозирования (дозы, длительности инфузии, интервала дозирования), а также от значений фармакокинетических параметров. Значения фармакодинамического показателя увеличивается с ростом дозы и/или длительности инфузии, а также при более частом дозировании. Риск недостижения фармакодинамической цели растет у пациентов с большими значениями клиренса меропенема.

Учитывая большую скорость потерь антибактериальных препаратов из инструментария врачей из-за развития резистентности возбудителей, преимущество могут иметь режимы дозирования, которые помогают преодолеть эту резистентность, если препарат является достаточно безопасным, каким, в частности, считается меропенем [6]. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование продемонстрировало, что режим дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией в большинстве случаев имеет высокую вероятность достижения фармакодинамической цели у «пациентов» с разными значениями клиренса меропенема, при терапии основных внутрибольничных инфекций, даже для резистентных возбудителей с МПК 8 мг/л и выше.

Основными ограничениями исследования можно считать относительно небольшое число включенных в анализ пациентов и наличие не более двух измерений в интервале дозирования у каждого из этих пациентов, что делает невозможным выбор оптимальной структуры и идентификацию параметров более сложной фармакокинетической модели. Кроме того, сопутствующая терапия могла в некоторых случаях оказать влияние на полученные оценки фармакокинетических параметров меропенема.

Заключение

Значительная межиндивидуальная вариабельность характерна для фармакокинетических параметров меропенема в популяции недоношенных новорожденных, а оцененные популяционные значения фармакокинетических параметров, нормированные на массу тела пациента, отличаются от соответствующих оценок в популяциях взрослых пациентов и детей старшего возраста. Все это свидетельствует в пользу индивидуализации режимов дозирования меропенема на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга у новорожденных. Поскольку у недоношенных новорожденных значительный разброс индивидуальных фармакокинетических параметров меропенема наблюдается и внутри одного и того же гестационного и постнатального возраста, именно индивидуальные значения фармакокинетических параметров пациента, а не только постнатальный возраст и соответствующие средние значения параметров позволяют подобрать оптимальный режим дозирования меропенема пациенту с учетом резистентности возбудителей.

Программное обеспечение для популяционного фармакокинетического/фармакодинамического моделирования дает возможность идентифицировать индивидуальные значения фармакокинетических параметров по измеренным концентрациям независимо от достижения стационарного распределения, поэтому процедуру терапевтического лекарственного мониторинга можно проводить уже в первом интервале дозирования меропенема. Оцененные значения индивидуальных фармакокинетических параметров могут использоваться для выбора наиболее эффективного и безопасного режима дозирования (дозы, длительности инфузии, интервала дозирования) с учетом выбранной фармакодинамической цели. До получения значений МПК возбудителя у пациента режим дозирования может быть выбран на основе предполагаемых наиболее вероятных значений МПК. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование показало, что в отсутствие данных терапевтического лекарственного мониторинга режим дозирования меропенема 90 мг/кг/сут с интервалом дозирования 8 ч и длительностью инфузии 3 ч может рассматриваться как наиболее перспективный в плане эффективности для терапии инфекционных заболеваний, вызванных возбудителями с разным, в том числе высоким, уровнем резистентности.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследования выполнены и опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. И.Б. Бондарева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; С.К. Зырянов — концепция и дизайн исследования, редактирование;

А.М. Казанова — сбор и обработка материала. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 13.09.2019) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of December 27, 2011 No. 1687n (as amended on September 13, 2019) "O medicinskih kriterijah rozhdenija, forme dokumenta o rozhdenii i porjadke ego vydachi" (In Russ.)]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/ (accessed: 17.08.2020).
2. De Keukeleire S, Borrey D, Decaluwe W, Reynders M. Therapeutic drug monitoring of meropenem in neonate with necrotizing enterocolitis: a challenge. *Case Rep Infect Dis*. 2016;6207487. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6207487>
3. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo R. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):4943–4960. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
4. Van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3871–3879. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00351-09>
5. Van Enk JG, Touw DJ, Lafeber HN. Pharmacokinetics of meropenem in preterm neonates. *Ther Drug Monit*. 2001;23(3):198–201. doi: <https://doi.org/10.1097/00007691-200106000-00003>
6. Pacifici GM. Clinical pharmacology of meropenem in infants and children. *Clin Med Invest*. 2019;4:1–9. doi: <https://doi.org/10.15761/CM.I.1000178>
7. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации*. — Смоленск: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2018. — 206 с. [Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: Klinicheskie rekomendacii. Smolensk: Mezhhregional'naya associacija poklinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnnoj himioterapii; 2018. — 206 p. (In Russ.)]. Available from: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav> (accessed: 17.08.2020).
8. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):262–276. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.262>
9. Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial agent dosing in infants. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(9):1948–1960. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.06.017>
10. Germovsek E, Barker C, Sharland M, Standing JF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the importance of standardized scaling of clearance. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(1):39–52. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0659-0>
11. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2009;24(1):25–36. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.24.25>
12. Germovsek E, Lutsar I, Kipper K, et al. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: results from the NeoMero studies. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(7):1908–1916. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dky128>
13. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, et al. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic consideration. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(5):523–531. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-027>
14. Padari H, Metsvaht T, Kõrgvee L, et al. Short versus long infusion of meropenem in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4760–4764. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00655-12>
15. Казанова А.М., Степанова Е.С., Макаренкова Л.М., и др. Разработка и валидация методики количественного определения меропенема в плазме крови для терапевтического лекарственного мониторинга // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2020. — № 4. — С. 56–60. [Kazanova AM, Stepanova ES, Makarenkova LM, et al. Development and Validation of Method for the Quantitative Determination of Meropenem in Human Blood Plasma for Therapeutic Drug Monitoring. *Himiko-Farmaceuticheskij Zhurnal*. 2020;4:56–60. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-4-56-60>
16. Jelliffe RW, Neely M. *Individualized drug therapy for patients: Basic foundations, relevant software and clinical applications*. Academic Press; 2016.
17. Сергиенко В.И., Желлифф Р., Бондарева И.Б. *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*. — М.: Изд-во Рос. акад. мед. наук, 2003. — 208 с. [Sergienko VI, Dzhelliff R, Bondareva IB. *Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primenenie*. Moscow: Ros. akad. med. nauk; 2003. 208 p. (In Russ.)]
18. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr*. 1986;109(4):698–707. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80245-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80245-1)
19. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Meropenem in Neonates: Effects and Pharmacokinetics. *Int J Pediatr*. 2016;4(11):3925–3939. doi: <https://doi.org/10.22038/ijp.2016.7850>
20. Moon YSK, Chung KC, Gill M. Pharmacokinetics of Meropenem in Animals, Healthy Volunteers, and Patients. *Clinical Infectious Disease*. 1997;24(Suppl 2):249–255.
21. Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1721–1725.
22. Leroy A, Fillastre JP, Etienne I, et al. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(5):535–538. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00314864>
23. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(7):1437–1440. doi: <https://doi.org/10.1128/aac.36.7.1437>
24. Bradley JS, Sauberan JB, Ambrose PG. Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(9):794–799. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318170f8d2>
25. Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Castro LM. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid of infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):844–849. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822e8b0b>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Казанова Александра Михайловна, к.ф.н., ассистент [*Aleksandra M. Kazanova*, PhD in Pharmacy, Assistant];
адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya st., 117198, Moscow, Russia],
e-mail: kazanova.alex@yandex.ru, SPIN-код: 6277-6484, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-0069>

Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., профессор [*Irina B. Bondareva*, PhD in Biology, Professor];
e-mail: i_bondareva@yahoo.com, SPIN-код: 1631-3470, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор [*Sergey K. Zyryanov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru, SPIN-код: 2725-9981, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>