

## КОНЦЕПЦИЯ МИШЕНЬ-ОПОСРЕДОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. Э. Бем<sup>1\*</sup>, А. Р. Касимова<sup>1,2</sup>, Ю. М. Гомон<sup>1</sup>, А. С. Колбин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова, Россия,  
\*arinabem@mail.ru;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии  
имени Р. Р. Вредена, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

*В статье проанализированы литературные данные, посвящённые концепции мишень-опосредованного лекарственного распределения высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений.*

*В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составлялся из понятий, описывающих нелинейную фармакокинетику, отношение фармакокинетики к фармакодинамике и различные высокомолекулярные соединения.*

*На сегодняшний день разработаны различные математические и экспериментальные модели для описания мишень-опосредованной диспозиции лекарственного средства (TMDD) нескольких лекарственных препаратов (в основном биологических).*

**Ключевые слова:** TMDD, фармакокинетика, отношение фармакокинетики к фармакодинамике, мишень-опосредованное лекарственное распределение, нелинейная фармакокинетика, филграстим, пегфилграстим, рекомбинатный человеческий эритропоэтин.

Фармакокинетика (ФК) – раздел фармакологии, который изучает закономерности всасывания, распределения, метаболизма и выведение лекарственных средств [1]. Фармакокинетика, как самостоятельный раздел фармакологии, была выделена в 30-х гг. прошлого века. Однако, вплоть до 60-х годов, она рассматривалась исключительно как академическая дисциплина, не имеющая практического применения. Впервые о прикладной фармакокинетики заговорили, когда на основе фармакокинетических принципов была разработана математическая модель оптимального режима применения сульфаниламидов, позволившая сократить количество нежелательных реакций [2]. После этого ФК стала интенсивно развиваться в двух практических (клинических) направлениях: разработка новых фармакокинетических моделей и анализ связи между фармакокинетическими параметрами и клиническим эффектом лекарств. На сегодняшний день определение фармакокинетических параметров (биодоступность, объем распределения, клиренс, насыщающая доза и т. д.) лекарственных веществ является обязательной

частью их доклинических и клинических исследований [4]. Выделяют линейную и нелинейную фармакокинетику лекарственных средств [5].

Линейную фармакокинетику отличает то, что зависимость между дозой лекарственного средства (ЛС) и его концентрацией в крови в  $\log$  нормальных координатах описывают прямой линией или близкой к ней согласно заданному уравнению. Нелинейная фармакокинетика лекарственного препарата – явление, при котором нет четкой связи между концентрацией лекарственного вещества в крови и эффектом [5]. Линейную фармакокинетику описывают формулой Ленгмюра, которую предложил химик Irving Langmuir [6]. Данный подход используют в основе наиболее распространенных классических моделей взаимодействия лиганд-рецептор. Согласно ей количество образовавшихся комплексов лиганд-рецептор (P) связано с общим количеством рецепторов (R0) и свободного лекарственного средства (L) следующим образом:  $P = R0L / Kd + L$ , где Kd – равновесная константа диссоциации [6]. Эта модель основана на предположении, что концентрация лиганда

значительно превышает концентрацию рецептора и поэтому не влияет на образование лиганд-рецепторного комплекса.

Для высоко аффинных соединений это предположение может быть неверным. При таких условиях концентрация несвязанного лекарственного средства будет зависеть от его связывания с фармакологической мишенью, что находит отражение в понятии «нелинейная фармакокинетика» [6]. Нелинейная ФК может быть результатом нескольких процессов и часто представляет собой осложняющий фактор при характеристике фармакологических свойств лекарственных средств. Нелинейность является обычным явлением в фармакокинетике и возникает, когда концентрации лекарственных средств превышают возможности тех биологических объектов (ферментов, субстрата, рецепторов), которые отвечают за всасывание, распределение, метаболизм и выведение ЛС [42]. Среди различных причин нелинейности фармакокинетики особой причиной является насыщаемое связывание лекарственного средства с мишенью с высокой аффинностью – низкой емкостью, с которой связывается значительная часть введенной дозы, достаточно значительная для того, чтобы это взаимодействие отражалось на фармакокинетике ЛС [3]. Это явление получило название мишень-опосредованной диспозиции лекарственного средства [Target-mediated drug disposition (TMDD)]. Условиями для возникновения TMDD являются: высокая степень сродства вводимого соединения к его фармакологической мишени; специфичность действия ЛС; низкая емкость мишени.

Уравнение ФК применимо только к стационарным условиям, когда общее количество рецепторов и введенного лекарственного средства остается постоянным, что редко применимо к условиям *in vivo*. Поэтому G. Levy и соавт. (1994) предложили концепцию TMDD для объяснения феномена распределения лекарственного средства через связывание с фармакологической мишенью в контексте фармакокинетико-фармакодинамического взаимодействия [pharmacokinetic / pharmacodynamic (PKPD)]. Принципы, предложенные G. Levy, легли в основу разработки рационального дозирования лекарств [4]. В большинстве случаев повышение

концентрации лекарственного препарата приводит к нелинейному изменению величины ответа, а иногда – к его извращению.

Целенаправленная «привязка» лекарственного соединения к мишени – обеспечение специфичности действия, когда ЛС связывается со строго специфичным ему типом рецептора. Низкая емкость мишени означает, что требуется небольшое количество лекарственного вещества для наступления терапевтического эффекта [7].

Существуют различия нелинейного поведения ФК между высокомолекулярными и низкомолекулярными соединениями: для низкомолекулярных соединений часть ФД, которая влияет на ФК, ограничена только процессами ассоциации и диссоциации между лекарственными средствами и мишенью, и нет никакого участия в процессе, когда лекарственное средство необратимо связывается с мишенью; диссоциация лекарственно-целевого комплекса в низкомолекулярных соединениях является более медленным процессом, чем в соединениях с большими молекулами; для соединений с большими молекулами комплекс лекарство-мишень диссоциирует обратно к свободному лекарственному веществу (может занять несколько минут или часов); низкомолекулярные соединения часто имеют устойчивое и продолжительное свойство связывания мишени, приводящее к медленной диссоциации, которое может занять несколько дней или даже недель [7].

Хотя изначально концепция была предложена для описания взаимодействия лиганд-мишень в тканях как малых, так и больших молекул, сегодня TMDD наиболее часто встречаются в литературе в качестве насыщаемого механизма клиренса для высокомолекулярных биологических препаратов, в частности пептидов, белков и моноклональных антител [8]. Параллельно с растущим количеством экспериментальных данных, подтверждающих концепцию TMDD, за последние несколько лет появилось большое количество литературы, посвященной теоретическим аспектам, обычно основанным на математическом анализе и моделировании.

### Цель работы

Обобщить и систематизировать опубликованную в открытых источниках информацию

о процессе TMDD для низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений, рассмотреть фармакокинетические характеристики протекания этого процесса у низкомолекулярных и высокомолекулярных лекарственных веществ, найти их основные различия.

### Методика исследования

В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам.

Поисковый запрос составлялся из понятий, описывающих нелинейную фармакокинетику: \*target-mediated drug disposition, \*TMDD, \*Nonlinear drug pharmacokinetics, \*фармакокинетика, отношение фармакокинетики к фармакодинамике и высокомолекулярные соединения: \*filgrastim, \*pegfilgrastim, \*recombinant human erythropoietin. В русскоязычных базах

данных запрос составляли по такому же алгоритму, с использованием аналогичных терминов на русском языке.

В результате поиска было найдено 780 статей за период с 1991 по апрель 2021 г., опубликованных на английском языке, и 13 статей на русском языке. После ознакомления с заголовками, удаления повторяющихся статей и статей, не соответствующих теме обзора, исключено 590 статей. После ознакомления с абстрактами были оставлены только статьи, в которых описываются различные варианты целенаправленного (мишень-опосредованного) лекарственного распределения высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений. Исключено 165 статей. После этого были также исключены статьи, в которых не приводятся описания конкретных клинических примеров, итого в обзор включено 13 статей [1–7, 32–40] (см. рис.).

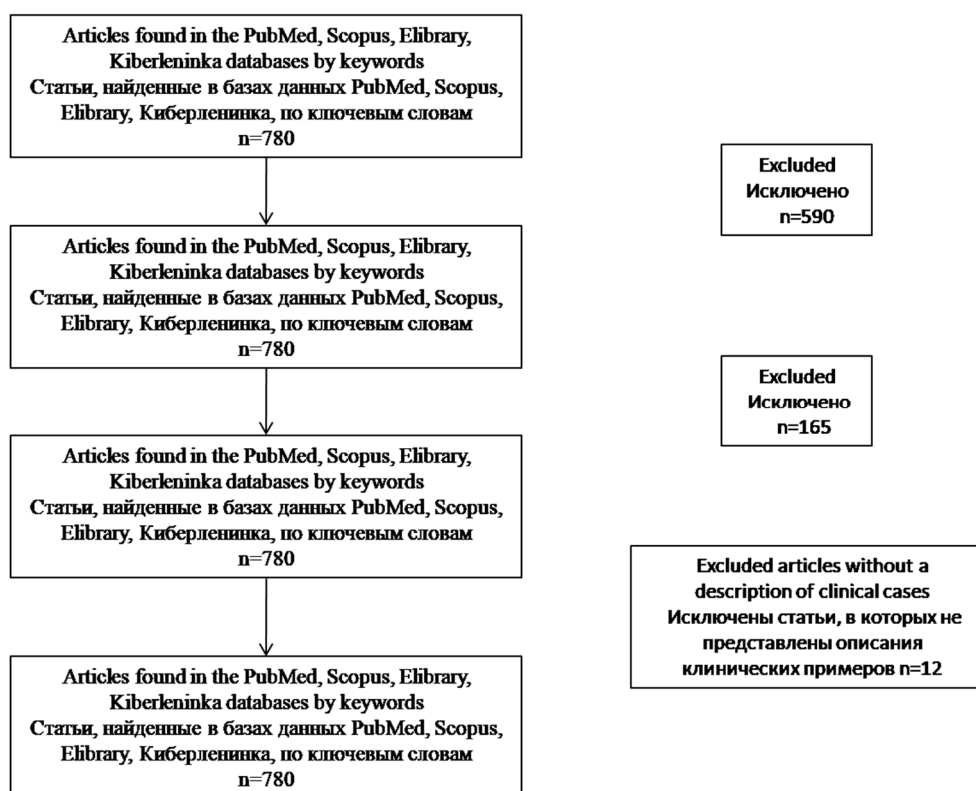


Рис. Последовательность поиска литературных источников и его результаты

### Результаты исследования и их обсуждение

Первая TMDD модель предложена D. Mager и W. Jusko в 2001 г. [9] С того времени ежегодно публикуются исследования с экспериментальными или расчётными моделями, описывающими фармакокинетику различных лекарственных средств. Существует несколько классов ле-

карств, для которых применима TMDD. Основными являются биологические лекарственные препараты, такие как моноклональные антитела, цитокины и факторы роста.

Для низкомолекулярных лекарств, подвергающихся TMDD, обычно лекарственно-рецепторный комплекс не интернализуется.

В результате, как правило, только объем распределения изменяется с изменением дозы (т. е. целевое распределение), а клиренс остается неизменным (значения, оцененные из экспериментов, могут отражать изменения клиренса из-за ограничений анализа) [3].

С другой стороны, для биологических лекарственных препаратов после их связывания с целевыми участками довольно часто происходит последующая интернализация рецепторного комплекса, а затем его деградация в результате эндоцитоза. Поэтому для больших молекул, обладающих нелинейной фармакокинетикой, передаваемой TMDD, они обычно подвергаются не только целевому распределению, но и целевому метаболизму. В результате как объем распределения, так и клиренс крупномолекулярных соединений зависят от дозы. [10] Так, моноклональные антитела отличаются от малых молекул тем, что они имеют высокий молекулярный вес (в 2–3 раза крупнее); сложную пространственную структуру; более медленную скорость по-

глощения, ограниченное распределение и элиминацию в виде внутриклеточного катаболизма, после рецепторного эндоцитоза. У них обычно есть определенная мишень, локализованная на клеточной мембране, с которой они связываются [10]. Благодаря этому высокому сродству, связывание с мишенью и последующий метаболизм комплекса лекарственное средство-мишень, могут вносить значительный вклад в фармакокинетику биологических лекарственных препаратов. Однако связывание с мишенью является насыщаемым из-за конечного числа мишеней на поверхности клетки. Эта насыщаемость и вызывает нелинейность фармакокинетики, наблюдаемую в моделях TMDD.

Однако стоит отметить, что некоторые малые молекулы проявляют TMDD, как это было в случае с варфарином, первым лекарственным средством, для которого был описан TMDD [3]. Некоторые примеры лигандов, для которых описаны модели TMDD, приведены в таблице. [11–29].

#### Примеры лигандов и рецепторов, проявляющих TMDD, которые описаны в литературе

Лиганд	Рецептор	Вид модели	Ссылка
Гемтузумаб озогамицин	CD33 антиген	Математическое моделирование	[11]
Ромиплостим	C-Mpl	Экспериментальное моделирование	[12]
ТПО	C-Mpl	Экспериментальное моделирование	[13]
Линаглиптин	DPP-4	Экспериментальное моделирование	[14]
Вилдаглиптин	DPP-4	Экспериментальное моделирование	[15]
рчЭПО	EPOR	Математическое моделирование	[16]
Эксенатид	GLP-1R	Экспериментальное моделирование	[17]
Абциксимаб	Glycoprotein 2b/3a	Экспериментальное моделирование	[18]
МАТ AMG317	IgE	Математическое моделирование	[19]
МАТ IgG2	ALK1	Экспериментальное моделирование	[20]
Ритуксимаб	IgG	Экспериментальное моделирование	[21]
Интерферон- $\beta$	IFNAR	Экспериментальное моделирование	[22]
Канакинумаб	IL-1 $\beta$	Экспериментальное моделирование	[23]
Тоцилизумаб	IL-6R	Экспериментальное моделирование	[24]
Деносумаб	RANKL	Экспериментальное моделирование	[25]
Инфликсимаб	TNF $\alpha$	Экспериментальное моделирование	[26]
Афлиберцепт	VEGF	Экспериментальное моделирование	[27]
Филграстим	G-CSF	Экспериментальное моделирование	[28]
TRX 1	CD4	Экспериментальное моделирование	[29]

CD33 – поверхностный миелоидный антиген; C-Mpl – рецептор тромбопоэтина; ТПО – тиреопероксидаза; DPP-4 – дипептидилпептидаза-4; рчЭПО – рекомбинантный человеческий

эритропоэтин; EPOR – рецептор эритропоэтина; GLP-1R – рецептор глюкагоноподобного пептида 1; Glycoprotein 2b/3a – мембранный белок-интегрин; МАТ AMG317 – моноклональное ан-

титело; IgE – иммуноглобулин E; MAT IgG2 – моноклональные антитела иммуноглобулину G2; ALK1 – киназа, подобная рецептору активина; IgG – иммуноглобулин G; IFNAR – рецептор интерферона  $\alpha/\beta$ ; IL-1b – интерлейкин 1, бета; IL-6R – рецептор интерлейкина 6; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B; TNFa – фактор некроза опухоли-альфа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; CD4 – кластер дифференцировки 4.

Мишень-опосредованная диспозиция лекарственного средства является одним из частных случаев нелинейной ФК, когда значительная доля лекарственного средства (относительно введенной дозы) связана высоким сродством к фармакологической мишени, так что это взаимодействие отражается на фармакокинетических свойствах лекарственного средства [3]. TMDD можно рассматривать как следствие фармакодинамики, влияющей на фармакокинетику, то есть зависимости между концентрацией лекарственного вещества и его фармакологическим эффектом. Обычно модели фармакокинетико-фармакодинамического взаимодействия включают в себя оценку лекарственного эффекта.

#### **Однокамерная модель**

Однокамерная модель, впервые описана D. Mager и W. Jusko в 2001 г., а затем математически подробно проанализированная P. Aston, et al. в 2011 [30], является простейшей моделью TMDD. Эта модель предполагает однократную болюсную инфузию ЛС. P. Aston, et al. [30] с использованием математических инструментов проанализировали эту модель, чтобы ответить на вопрос, какие параметры влияют на эффективность ЛС. В этом контексте эффективность определялась как количество лекарственного препарата, необходимое для получения определенного ответа или эффекта. В этом анализе эффективность измеряли путем вычисления минимального количества мишеней, наблюдаемых после введения ЛС ( $R_{\min}$ ). Чем выше эффективность данной дозы, тем меньше это значение. Однако другие показатели эффективности, такие как площадь под фармакокинетической кривой [area under curve (AUC)], не рассматривали для определения того, приводит ли увеличение скорости связывания к повышению потенции в целом.

A. Chimalakonda, et al. [31] исследовали процентное ингибирование рецептора и подтвердили, что уменьшение константы диссоциации за счет увеличения скорости взаимодействия приводит к снижению минимальной концентрации рецептора и увеличению продолжительности ингибирования рецептора. Однако было обнаружено, что максимальная продолжительность ингибирования рецептора фиксирована для конкретного антитела и дозы, независимо от скорости его связывания. Поэтому повышение аффинности связывания сверх определенного значения не приведет к увеличению продолжительности ингибирования.

Однако этот результат был получен при моделировании концентраций рецепторов и, насколько нам известно, до сих пор не подтвержден с помощью математического анализа.

#### **Двухкамерная модель**

Для высокомолекулярных соединений: нелинейная ФК наиболее выражена при низких дозах; клиренс высокий при низких дозах, затем уменьшается при высоких дозах (из-за насыщения элиминации, опосредованной мишенью); объем распределения уменьшается с увеличением дозы; зависимый от времени клиренс будет наблюдаться, если фармакологическая мишень находится в клетках того же типа, что и соединение. Клиренс будет выше после повторных доз из-за расширенного целевого пула; сильная зависимость между ФК и ФД лекарственного средства. Для низкомолекулярных соединений: видимый объем распределения очень большой при низких дозах, быстро уменьшается с увеличением дозы и достигает предела при высоких дозах; реальный клиренс не зависит от дозы, поскольку комплекс лекарственное средство-мишень не разлагается; нелинейный ФК с первой дозой, но линейный ФК с повторными дозами; необычно высокое накопление лекарственного средства после повторных низких доз, что не может быть объяснено известным периодом полураспада соединения; после режима однократной дозы наблюдают длительную конечную фазу элиминации, которая имеет тенденцию сходиться к аналогичным значениям концентрации, независимо от данных доз [7].

Так, через классическую двухкамерную модель рассматривают обычно фармакокинетику

моноклональных антител, распределение которых может быть выражено с объемом центральной камеры 2–3 литра и периферической 8–20 литров. Их выведение из организма в российской литературе описывают с помощью мишень-ассоциированного механизма элиминации, что является частным от TMDD [43].

Однако следует помнить, что вся фармакокинетика моноклональных антител подчиняется законам TMDD, а не только их элиминация.

Для лекарственного вещества, которое специфически связывается с мишенью, обладающей высоким сродством к нему и низкой емкостью, применяется низкая доза ЛС, для того чтобы только небольшая фракция лекарства попала в системное кровообращение.

С увеличением же дозы происходит увеличение молекул лекарства в системной циркуляции. При высоких дозах мишень насыщается из-за ее низкой мощности и доля той дозы, которая привязана к цели, минимальна по сравнению с общей дозой. В результате наблюдают практически линейную фармакокинетику (т. е. пропорциональную дозе) при приеме вещества в высоких дозировках. В то время как при приеме лекарственного вещества в низких дозировках фиксируют нелинейную фармакокинетическую зависимость между концентрацией лекарственного вещества в крови и его терапевтическим эффектом [7].

Модели TMDD могут быть использованы для прогнозирования характеристик фармакокинетики лекарственного средства у человека на основе исследований на животных. Это позволяет лучше понять такие факторы, как выбор дозы перед первым клиническим испытанием на людях. Подходящая модель TMDD адаптируется к данным, полученным в исследованиях на животных. Затем используют следующее уравнение степенного закона для вычисления параметров человека. Работа с моделями TMDD может быть сложной, и возникают проблемы при их использовании для моделирования фактических данных. Одна из них заключается в том, что невозможно измерить все необходимые концентрации для модели. Например, в реальности может оказаться невозможным разделить связанный и несвязанный рецептор или лекарственное средство.

Еще одной проблемой считают то, что доступны только данные о лигандах. На этой информации делают выводы о силе действия ЛС. Кроме того, эти значения можно сравнить с существующими литературными значениями (если таковые имеются). Это может происходить по разным причинам, которые мы здесь не будем обсуждать, но которые можно найти в литературе.

Наконец, концепция TMDD не подразумевает, что ЛС обладает нелинейной фармакокинетикой. В некоторых случаях нелинейность может быть удалена из модели TMDD, если общая концентрация лекарственного препарата оказывается равной концентрации свободного ЛС в центральном отсеке. Это удаляет член второго порядка из дифференциального уравнения общей концентрации ЛС [32]. Обнаружили, что это имеет место при моделировании антитела, связывающегося с рецептором интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), поскольку концентрация свободного рецептора была незначительной по сравнению с концентрацией свободного лекарственного средства. В этом случае антитело проявляло линейную ФК.

Необходимо понимать, что TMDD существенно различается между: большими молекулами; небольшими молекулами с мишенями, расположенными в тканях; небольшими молекулами с мишенями, расположенными в плазме. За исключением того, что нелинейная фармакокинетика более выражена при низких дозах, трудно найти другие общие характеристики поведения среди всех трех категорий лекарств. Для облегчения понимания концепции TMDD в этом разделе кратко обобщены общие нелинейная ФК-характеристики в каждой категории лекарств.

Для крупномолекулярных соединений, проявляющих TMDD, общими признаками являются: нелинейный ФК наиболее выражена при низких дозах; общий клиренс высокий при низких дозах, затем уменьшается при высоких дозах (за счет насыщения мишени-опосредованной элиминации); объем распределения уменьшается с увеличением дозы; зависимый от времени клиренс будет наблюдаться, если фармакологическая мишень находится в том же типе клеток, что и соединение. Клиренс будет выше после повторных доз за счет

расширенного пула мишеней; интенсивное взаимодействие между ФК и ФД.

Для низкомолекулярных соединений, демонстрирующих TMDD, чьи мишени расположены в тканях, общие особенности включают: расчетный объем распределения очень велик при низкой дозе, быстро уменьшается с увеличением дозы и достигает предельного значения при высоких дозах; реальный клиренс не зависит от дозы, поскольку комплекс лекарство-мишень не разлагается. Однако расчетный клиренс (доза/AUC) может зависеть от дозы; нелинейная ФК при введении первой дозы, но линейная ФК с повторными дозами; необычно высокое накопление лекарства после многократного приема низких доз, что не может быть объяснено известным периодом полураспада соединения; после введения однократной дозы существует длительная конечная фаза выведения, которая имеет тенденцию приближаться к аналогичным значениям концентрации, независимо от введенных доз. Необходимым условием для улавливания этой особенности является наличие аналитического анализа, достаточно чувствительного для измерения очень низких концентраций в терминальной фазе, и периода сбора образцов, достаточно длительного, чтобы покрыть время, необходимое для медленной диссоциации комплекса лекарство-мишень (т. е. медленного высвобождения молекул лекарственного средства из места связывания в кровотоке).

Для низкомолекулярных соединений, демонстрирующих TMDD, чьи мишени расположены в плазме, общие черты включают: расчетный объем распределения увеличивается с увеличением дозы; доля несвязанного ЛС в плазме мала при низких дозах и увеличивается с увеличением дозы; после режима однократного приема клиренс увеличивается с увеличением дозы, а после режима множественных доз клиренс увеличивается после повторных доз; необычно низкое накопление лекарства после многократного приема низких доз, что не может быть объяснено известным длительным периодом полувыведения соединения; нелинейная ФК, наблюдаемая после первой дозы, сохраняется после повторных доз; после однократных возрастающих доз наблюдается относительно длительная конечная

фаза выведения, которая имеет тенденцию сходиться к аналогичным значениям концентрации.

### Заключение

Для соединений, демонстрирующих TMDD в их терапевтических диапазонах концентраций, может быть довольно сложной задачей выбор дизайна исследования, рационального режима дозирования, а также установления взаимосвязи между воздействием ЛС и ответом. Для соединений, демонстрирующих TMDD, требуется особая осторожность при проведении исследований микродозирования, поскольку TMDD может исказить результаты исследований, что приводит к неверным ожиданиям от ФК в терапевтических дозах. Кроме того, существенная разница между ФК после первой дозы и последующей дозой (ами) может привести к искажению эффекта и может значительно повлиять на результаты перекрестных клинических исследований, таких как исследования биоэквивалентности и биодоступности.

Для обеспечения качества этих клинических исследований важно использовать принципы TMDD для выбора подходящей дозы, а также достаточного времени элиминации. Поскольку соединения, демонстрирующие TMDD, часто демонстрируют сложную нелинейную ФК, взаимосвязь между воздействием лекарственного средства и ответом не является логичной, и, следовательно, разработка режима дозирования может быть довольно сложной задачей.

Для оптимизации режима дозирования очень важно использовать подход фармакометрического моделирования для выяснения количественной взаимосвязи между воздействием лекарства и ответом.

Первая математическая модель TMDD была предложена Mager и Jusko в 2001 г. [44]. С тех пор было опубликовано множество статей по моделям TMDD [45–48]. Dua и др. опубликовали учебное пособие по моделям TMDD и суммировали различные модели TMDD, которые были разработаны с 2001 г. [49]

На сегодняшний день разработаны различные математические и экспериментальные модели для описания TMDD нескольких лекарственных препаратов (в основном биологических). В этом обзоре была представлена

концепция TMDD и некоторые особенности ее проявления.

В заключение также следует отметить, что математическое моделирование выходит за рамки

этого обзора. Читателям, интересующимся моделями TMDD, рекомендуем начать со статьи Mager и Jusko о модели TMDD [44] или с учебной статьи, опубликованной Dua [49].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Холодов, Л. Е. Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. – Москва, 1985. – Текст : непосредственный.
2. Кивман, Г. Я. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов / Г. Я. Кивман, Э. А. Рудзит, В. П. Яковлев. – Москва, 1982. – Текст : непосредственный.
3. Levy, G. Pharmacologic target-mediated drug disposition. – Text (visual) : unmediated / G. Levy // Clin. Pharmacol. Ther. – 1994. – Vol. 56. – P. 248 – 252.
4. In Memoriam: Gerhard Levy, Pharm D. Joseph S. Bertino. – Text (visual) : unmediated // Journal of Clinical Pharmacology. – 2017. – Vol. 57 (10). – P. 1239 – 1243.
5. Ludden T. M. // Clin. Pharmacokinetic. – 1991. – Vol. 20 (6). – P. 429 – 46. – Text (visual) : unmediated.
6. Kenakin, T. A Pharmacology Primer: Theory, Application, and Methods. San Diego & London: Elsevier Academic Press; 2004. – Text (visual) : unmediated.
7. Guohua, An. Concept of Pharmacologic Target-Mediated Drug Disposition in Large-Molecule and Small-Molecule Compounds. – Text (visual) : unmediated / An. Guohua // J Clin Pharmacol. – 2020. – Vol. 60 (2). – P. 149 – 163.
8. Type I interferon receptor is a primary regulator of target-mediated drug disposition of interferon-beta in mice / A. K. Abraham, L. Kagan, S. Kumar, D. E. Mager // J Pharmacol Exp Ther. – 2010. – Vol. 334 (1). – P. 327 – 332. – Text (visual) : unmediated.
9. Mager, D. E. General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition / D. E. Mager, W. J. Jusko. – Text (visual) : unmediated // J Pharmacokinetic Pharmacodyn. – 2001. – Vol. 28 (6). – P. 507 – 32.
10. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies / M. Dostalek, I. Gardner, B. M. Gurbaxani [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Clin Pharmacokinetic. 2013. – Vol. 52 (2). – P. 83 – 124.
11. Targeted drug delivery by gemtuzumab ozogamicin: mechanism-based mathematical model for treatment strategy improvement and therapy individualization / E. Jager [et al.]. – Text (visual) : unmediated // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – e24265.
12. Pharmacodynamics-mediated drug disposition (PDMDD) and precursor pool lifespan model for single dose of romiplostim in healthy subjects / Y. M. Wang [et al.]. – Text (visual) : unmediated // AAPS J. – 2010. – Vol. 12. – P. 729 – 740.
13. Jin, F. Pharmacokinetic model of target-mediated disposition of thrombopoietin / F. Jin, W. Krzyzanski. – Text (visual) : unmediated // AAPS Pharm. – 2004. – Sci. 6, Article 9.
14. Impact of target-mediated drug disposition on linagliptin pharmacokinetics and DPP-4 inhibition in type 2 diabetic patients / S. Retlich [et al.]. – Text (visual) : unmediated // J. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 50. – P. 873 – 885.
15. Landersdorfer, C. B. Mechanism-based population pharmacokinetic modeling in diabetes: vildagliptin as a tight binding inhibitor and substrate of dipeptidyl peptidase IV / C. B. Landersdorfer, Y. L. He, W. J. Jusko. – Text (visual) : unmediated // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – Vol. 73. – P. 391 – 401.
16. Krzyzanski, W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of erythropoietin receptor in healthy volunteers. Naunyn-Schmiedeberg's Arch / W. Krzyzanski, E. Wyska. – Text (visual) : unmediated // Pharmacol. – 2008. – Vol. 377. – P. 637 – 645.
17. Gao, W. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of exendin4 in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats / W. Gao, W. J. Jusko. – Text (visual) : unmediated // JPET. – 2011. – Vol. 336. – P. 881 – 890.
18. Simultaneous modeling of abciximab plasma concentrations and ex vivo pharmacodynamics in patients undergoing coronary angioplasty. – Text (visual) : unmediated / D. E. Mager [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. – Vol. 307. – P. 969 – 976.
19. Population PK and IgE pharmacodynamic analysis of a fully human monoclonal antibody against IL4 receptor. – Text (visual) : unmediated / T. Kakkar [et al.] // Pharm. Res. – 2011. – Vol. 28. – P. 2530 – 2542.
20. A model-based approach to predicting the human pharmacokinetics of a monoclonal antibody exhibiting target-mediated drug disposition / K. T. Luu, S. Bergqvist, E. Chen [et al.]. – Text (visual) : unmediated // JPET Vol. – 2012. – Vol. 341. – P. 702 – 708.



21. Subcutaneous absorption of monoclonal antibodies: role of dose, site of injection, and injection volume on rituximab pharmacokinetics in rats / L. Kagan [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 29. – P. 490 – 499.
22. *Mager, D. E.* Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon- $\beta$  1a in humans / D. E. Mager, W. J. Jusko. – Text (visual) : unmediated // *Pharm. Res.* – 2002. – Vol. 19. – P. 1537 – 1543.
23. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 $\beta$  monoclonal antibody / A. Chakraborty [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Clin. Pharmacokinet.* – 2012. – Vol. 51. – e1 – e18.
24. *Gibiensky, L.* Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach / L. Gibiensky, N. Frey. – Text (visual) : unmediated // *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* – 2012. – Vol. 39. – P. 5 – 16.
25. *Marathe, A.* Integrated cellular bone homeostasis model for denosumab pharmacodynamics in multiple myeloma patients / A. Marathe, M. C. Peterson, D. E. Mager. – Text (visual) : unmediated // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 326. – P. 555 – 562.
26. *Meno-Tetang, G. M.* On the prediction of the human response: a recycled mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic approach / G. M. Meno-Tetang, P. J. Lowe. – Text (visual) : unmediated // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 182 – 192.
27. A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound aflibercept in healthy subjects / H. T. Thai [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 72 (3). – P. 402 – 414.
28. Population pharmacokinetic modeling of filgrastim in healthy adults following intravenous and subcutaneous administrations / P. Wiczling [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Clin. Pharmacokinet.* – 2009. – Vol. 48. – P. 817 – 826.
29. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti-CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers / C. M. Ng [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Pharm. Res.* – 2006. – Vol. 23. – P. 95 – 103.
30. Mathematical analysis of the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) behaviour of monoclonal antibodies: predicting in vivo potency / P. J. Aston, G. Derks, A. Raji [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J Theor Biol.* – 2011. – Vol. 281 (1). – P. 113 – 121.
31. *Chimalakonda, A. P.* Factors influencing magnitude and duration of target inhibition following antibody therapy: implications in drug discovery and development / A. P. Chimalakonda, R. Yadav, P. Marathe. – Text (visual) : unmediated // *AAPS J.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 717 – 727.
32. Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship of AMG 811, an anti-IFN- $\gamma$  IgG1 monoclonal antibody, in patients with systemic lupus erythematosus / P. Chen [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Pharm. Res.* – 2014 e-pub ahead of print.
33. *Yang, B. B.* Integration of Pharmacokinetics and pharmacodynamics into the drug development of pegfilgrastim, a pegylated protein / B. B. Yang. – Text (visual) : unmediated // *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs. Chapter.* – 2006. – Vol. 15. – P. 373 – 393.
34. Randomized, doseescalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy / E. Johnston, J. Crawford, S. Blackwell [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J Clin Oncol.* – 2000. – Vol. 18 (13). – P. 2522 – 2528.
35. Receptor-based model accounts for phlebotomy-induced changes in erythropoietin pharmacokinetics / S. H. Chapel, P. Veng-Pedersen, R. L. Schmidt, J. A. Widness. – Text (visual) : unmediated // *Exp Hematol.* – 2001. – Vol. 29 (4). – P. 425 – 431.
36. *Peletier, L. A.* Dynamics of target-mediated drug disposition: characteristic profiles and parameter identification / L. A. Peletier, J. Gabrielsson. – Text (visual) : unmediated // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2012. – Vol. 39 (5). – P. 429 – 451.
37. *An, G.* Small-molecule compounds exhibiting target-mediated drug disposition—a case example of ABT-384 / G. An, W. Liu, S. Dutta. – Text (visual) : unmediated // *J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55 (10). – P. 1079 – 1085.
38. Binding to dipeptidyl peptidase-4 determines the disposition of linagliptin (BI 1356)—investigations in DPP-4 deficient and wildtype rats / S. Retlich, B. Withopf, A. Greischel [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Biopharm Drug Dispos.* – 2009. – Vol. 30 (8). – P. 422 – 436.
39. Evidence that the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor plays a role in the pharmacokinetics of G-CSF and PegG-CSF using a G-CSF-R KO model / A. C. Kotto-Kome, S. E. Fox, W. Lu [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Pharmacol Res.* – 2004. – Vol. 50 (1). – P. 55 – 58.
40. Drug-Target residence time affects in vivo target occupancy through multiple pathways / K. S. S. Lee, J. Yang, J. Niu [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *ACS Cent Sci.* – 2019. – Vol. 5 (9). – P. 1614 – 1624.

41. A tracer interaction method for nonlinear pharmacokinetics analysis: application to evaluation of nonlinear elimination / P. Veng-Pedersen, J. A. Widness, J. Wang, R. L. Schmidt. – Text (visual) : unmediated // *J Pharmacokinet Biopharm.* – 1997. – Vol. 25 (5). – P. 569 – 593.
42. Jusko, W. J. Pharmacokinetics of capacity-limited systems / W. J. Jusko. – Text (visual) : unmediated // *J Clin Pharmacol.* – 1989. – Vol. 29 (6). – P. 488 – 493.
43. Талибов, О. Б. Основы фармакокинетики моноклональных антител / О. Б. Талибов. – Text (visual) : unmediated // *Терапия.* – 2020. – Vol. 2. – P. 114 – 122.
44. Mager, D. E. General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition / D. E. Mager, W. J. Jusko. – Text (visual) : unmediated // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2001. – Vol. 28 (6). – P. 507 – 532.
45. Peletier, L. A. Dynamics of target-mediated drug disposition: characteristic profiles and parameter identification / L. A. Peletier, J. Gabrielsson. – Text (visual) : unmediated // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2012. – Vol. 39 (5). – P. 429 – 451.
46. Yan, X. Selection between Michaelis-Menten and target-mediated drug disposition pharmacokinetic models / X. Yan, D. E. Mager, W. Krzyzanski. – Text (visual) : unmediated // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2010. – Vol. 37 (1). – P. 25 – 47.
47. Mager, D. E. Quasi-equilibrium pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition / D. E. Mager, W. Krzyzanski. – Text (visual) : unmediated // *Pharm Res.* – 2005. – Vol. 22 (10). – P. 1589 – 1596.
48. Approximations of the target-mediated drug disposition model and identifiability of model parameters / L. Gibiansky, E. Gibiansky, T. Kakkar, P. Ma. – Text (visual) : unmediated // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2008. – Vol. 35 (5). – P. 573 – 591.
49. Dua, P. A Tutorial on Target-Mediated Drug Disposition (TMDD) Models / P. Dua, E. Hawkins, P. H. van der Graaf. – Text (visual) : unmediated // *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology.* – 2015 Vol. 4 (6). – P. 324 – 337.