



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Попов Н.С., Коньшаков Ю.О., Устинова Т.М., Венгерович Н.Г.

Подходы к межвидовому переносу ингаляционных токсических доз (обзор литературы)

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В исследованиях токсичности на лабораторных животных приоритетной задачей является установление достоверных токсикометрических характеристик соединений, в том числе пороговых, эффективных (ED) и летальных (LD) доз, в соответствии с целями эксперимента. В случае ингаляционного воздействия токсиканта возникают сложности при расчёте поглощённых доз, связанные как с влиянием физико-химических свойств токсиканта, так и с видовыми особенностями используемых в работе биообъектов. Данная особенность обуславливает проблему межвидового переноса ингаляционных доз на человека, затрудняя планирование и проведение дальнейших экспериментов. Исследование посвящено обзору отечественной и зарубежной литературы, в которой отражён межвидовой перенос ингаляционных доз. Основными базами данных при поиске научных публикаций были PubMed, Google Scholar и Web of Science. В работе представлен анализ ключевых биологических детерминантов, определяющих эффективность токсикантов, в том числе анатомо-морфологических особенностей, физиологических параметров и патологических изменений у лабораторных животных. Кроме того, выделены основные физико-химические свойства соединений, оказывающих влияние на особенности взаимодействия системы с ксенобиотиком. Уделено внимание показателям создаваемого аэрозоля, необходимым для оценки рисков влияния токсикантов на биообъект. На основании проведённого анализа предложен оптимальный способ расчёта поглощённых доз, учитывающий особенности дыхательной системы живых организмов, при проведении экспериментальных работ на биообъектах. Также определены основные направления экстраполяции ингаляционных доз на человека: аллометрический подход, пересчёт с помощью межвидовых и дозиметрических коэффициентов, физиологически обоснованная фармакокинетическая модель (PBPK).

Ключевые слова: межвидовой перенос; поглощённая доза; лабораторные животные; дыхательная система; физико-химические свойства; токсикант; обзор литературы

Для цитирования: Попов Н.С., Коньшаков Ю.О., Устинова Т.М., Венгерович Н.Г. Подходы к межвидовому переносу ингаляционных токсических доз (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2026; 34(2): 89–99. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-89-99>
<https://elibrary.ru/ciyvz>

Для корреспонденции: Попов Никита Сергеевич, e-mail: popov.nekit2002@gmail.com

Участие авторов: Попов Н.С. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Коньшаков Ю.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Устинова Т.М. – сбор материала; Венгерович Н.Г. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.
Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 25 мая 2025 / Поступила после исправления: 27 июня 2025 / Принята в печать: 27 марта 2026 / Опубликовано: 30 апреля 2026

Nikita S. Popov, Yury O. Konshakov, Tatiana M. Ustinova, Nikolay G. Vengerovich

Approaches to interspecies extrapolation of inhalation toxic doses (literature review)

State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation

ABSTRACT

In toxicity studies on laboratory animals, a priority task is to establish reliable toxicometric characteristics of compounds, including threshold, effective (ED), and lethal (LD) doses, in accordance with the objectives of the experiment. In the case of inhalation exposure to a toxicant, there are difficulties in calculating absorbed doses, which are related both to the influence of the physical and chemical properties of the toxicant and to the species-specific characteristics of the biological test subjects used in the study.

This feature poses a challenge in the interspecies extrapolation of inhalation doses to humans, making it difficult to plan and conduct further experiments. This study aims to review the domestic and foreign literature on the interspecies extrapolation of inhalation doses. The main databases used for searching scientific publications were PubMed, Google Scholar, and Web of Science. The study provides an analysis of the key biological determinants that influence the efficacy of toxicants, including anatomical and morphological features, physiological parameters, and pathological changes in laboratory animals. Additionally, the study highlights the main physical and chemical properties of compounds that affect the interaction of the system with the xenobiotic. Special attention is given to aerosol generation parameters, which are essential for assessing the risks of toxicant exposure on biological subjects. Based on the analysis, the most optimal method for calculating absorbed doses is proposed, taking into account the specific features of the respiratory systems of living organisms during experimental studies. Furthermore, key approaches for extrapolating inhalation doses to humans are outlined, including the allometric approach, the use of interspecies and dosimetric coefficients, and the physiologically based pharmacokinetic model (PBPK).

Keywords: interspecies extrapolation; absorbed dose; laboratory animals; respiratory system; physicochemical properties; toxicant; literature review.

For citation: Popov N.S., Konshakov Yu.O., Ustinova T.M., Vengerovich N.G. Approaches to interspecies extrapolation of inhalation toxic doses (literature review). *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2026; 34(2): 89–99. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-89-99> <https://elibrary.ru/ciyriz> (in Russian)

For correspondence: Nikita S. Popov, e-mail: popov.nekit2002@gmail.com

Authors' contribution: Popov N.S. – the concept and design of the study, collection of material, writing a text; Konshakov Yu.O. – the concept and design of the study, editing; Ustinova T.M. – collection of material; Vengerovich N.G. – editing. All co-authors – are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest in relation to the publication of this article.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: May 25, 2025 / Revised: June 27, 2025 / Accepted: March 27, 2026 / Published: April 30, 2026

В современной токсикологии и фармакологии активно изучают ингаляционное воздействие веществ на организм человека и животных. Один из ключевых аспектов этого направления – межвидовой перенос доз, то есть экстраполяция данных с лабораторных животных на человека. Несмотря на значительные успехи в современном моделировании и прогнозировании, этот процесс остаётся сложным и сопровождается рядом проблем, связанных с физиологическими, метаболическими и анатомическими различиями. Одна из таких проблем – видовое анатомо-физиологическое различие дыхательных систем. Структура дыхательных путей, объём лёгких, частота дыхания и размер альвеолярного пространства существенно различаются между видами. Например, грызуны, широко используемые в токсикологических исследованиях, дышат с более высокой частотой и имеют относительно большие носовые ходы, что влияет на осаждение частиц аэрозолей и диффузию газов в лёгких. Также существуют значительные различия в метаболизме и клиренсе ксенобиотиков. Интенсивность данных процессов варьируется в зависимости от вида, оказывая влияние на биодоступность и токсикокинетику. Например, ферментативные системы детоксикации у животных способны активировать или инактивировать определённые вещества быстрее, чем у человека, что может приводить к ошибкам при прямой экстраполяции доз.

Физико-химические свойства исследуемых соединений также играют важную роль при оценке их токсикокинетики и токсикодинамики. Такие

параметры, как агрегатное состояние, растворимость и размер частиц (в случае газов и аэрозолей), существенно влияют на характер распределения токсиканта в дыхательной системе и в организме в целом. В частности, высокорастворимые газы, например аммиак, преимущественно абсорбируются в верхних отделах респираторного тракта, тогда как слабо растворимые вещества, такие как хлор, способны достигать альвеолярных структур, оказывая системное воздействие. Эти различия создают дополнительные сложности при экстраполяции результатов токсикологических исследований с лабораторных животных на человека. Кроме того, при пересчёте ингаляционных доз необходимо учитывать многие параметры: объём вдыхаемого воздуха, продолжительность экспозиции, а также потенциальное влияние сопутствующих факторов – температуры, влажности и атмосферного давления.

Для более точного межвидового переноса ингаляционных доз используются различные подходы. Один из них заключается в применении аллометрического метода, основанного на зависимости физиологических и метаболических параметров организмов от массы тела. Другим методом является реализация межвидовых коэффициентов, которые базируются на видовой принадлежности, массе тела и площади поверхности тела. Также существует подход, основанный на математическом моделировании с применением системы дифференциальных уравнений, где в качестве параметров выступают физиологические показатели организмов, плотность распределения рецепторов, активность ферментативных систем.

Таким образом, межвидовой перенос ингаляционных доз остаётся сложной и важной задачей, требующей комплексного подхода, — объединения экспериментального исследования, математического моделирования и анализа физиологических данных. Это позволит повысить точность оценки безопасности ингаляционных токсикантов и оптимизировать средства и способы защиты человека в условиях ингаляционного воздействия аэрозолей и газов.

Цель работы состоит в анализе современной методологии оценки токсикометрических характеристик химических соединений при их ингаляционном воздействии для формирования подходов к межвидовому переносу ингаляционных доз на человека.

Особенности строения и физиологии дыхательной системы основных видов лабораторных животных, используемых при исследовании ингаляционной токсичности

При обосновании вида экспериментального животного для оценки ингаляционного воздействия токсиканта наряду с учётом непосредственных целей и задач исследования важно принимать во внимание анатомо-физиологические особенности дыхательной системы используемого в эксперименте биообъекта.

К основным видам лабораторных животных, используемых для ингаляционных исследований химических соединений, относятся мыши, крысы, кролики, морские свинки и минипиги.

Мыши имеют облигатное носовое дыхание с неэффективной фильтрацией мелкодисперсных капель или твёрдых частиц, что связано с меньшим содержанием реснитчатого эпителия в выстилке трахеи, главных и долевого бронхов [1, 2]. В отличие от человека, мыши имеют моноподиальный характер ветвления дыхательных путей. Кроме того, размер альвеол мышей в три раза меньше альвеол человека, а отсутствие собственной базальной пластинки делает аэрогематический барьер мышей более подверженным деструктивному действию токсиканта [3]. Отсутствие у мышей респираторных бронхиол с гладкомышечными стенками не позволяет выполнять регуляцию воздушного потока, поступающего по альвеолярным ходам непосредственно в альвеолы, что также может влиять на коэффициент осаждения частиц аэрозоля [4, 5].

Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы лабораторных крыс во многом

сходны с мышами (трахеобронхиальная система имеет моноподиальный характер ветвления), однако одним из явных отличий является повышенный мукоцилиарный клиренс, обеспечивающий более быстрый вывод осажённых частиц пыли или аэрозоля из дыхательных путей [3, 6, 7]. Эту особенность следует учитывать при исследовании токсикантов в жидком или твёрдом агрегатных состояниях.

Дыхательная система кроликов, в отличие от грызунов, филогенетически более близка к человеку, имеет относительно крупный бронхиальный просвет и большее количество бокаловидных и реснитчатых эпителиальных клеток. Респираторные бронхиолы также отсутствуют, а тип дыхания — облигатно носовой [3, 8]. Тем не менее проведённые исследования показывают значительное сходство неспецифических воспалительных реакций на экзогенные раздражители между дыхательной системой кролика и человека [9].

Морские свинки являются объектом выбора в исследовании аллергенности при оценке безопасности различных соединений в случае ингаляционного поступления [10]. Широкое применение морских свинок в качестве тест-систем при изучении аллергических, в том числе астматических, реакций связано с равномерно диффузным расположением нейроэндокринных и нейроэпителиальных тел в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей, а также с наличием выраженных перибронхиальных сплетений [3, 11]. Кроме того, в отличие от других грызунов, морские свинки имеют кашлевой рефлекс [12].

В настоящее время в качестве тест-системы для изучения ингаляционного воздействия химических веществ всё чаще прибегают к использованию свиней, в том числе минипигов, за счёт их анатомического и физиологического сходства с человеком. В отличие от грызунов, у карликовых свиней помимо носового возможно и ротовое дыхание, а анатомическое сходство верхних дыхательных путей с человеком и наличие миндалин позволяют получать преимущественно точные результаты экспериментов, необходимые для дальнейшего межвидового переноса доз [3, 13]. К основному недостатку использования карликовых свиней в качестве биологических тест-систем можно отнести их сравнительно крупные размеры, что требует повышенного расхода изучаемых субстанций при проведении исследований.

Таким образом, при выборе лабораторных животных в качестве моделей для ингаляционных исследований необходимо учитывать видовые анатомо-физиологические особенности дыха-

тельной системы, важные для прогностической оценки влияния изучаемых соединений на организм человека. Наиболее значимыми особенностями являются минутный объём дыхания, коэффициент осаждения, основанный на параметрах дыхания, размер дыхательной системы, в том числе альвеол, верхних и нижних дыхательных путей, и клиренс.

Основные физико-химические свойства токсикантов и аэрозолей, влияющие на эффективность воздействия

Немаловажный аспект изучения воздействия токсикантов на живой организм — молекулярное строение и физико-химические свойства веществ, которые существенным образом обуславливают их токсичность. Кроме того, значимую роль играют физические свойства самого аэрозоля, непосредственно взаимодействующего с биообъектом.

При рассмотрении размера, вида и пространственной ориентации молекул токсиканта можно выделить ключевые факторы, определяющие воздействие токсичных соединений на живой организм. Одним из них является размер молекул. Следует учитывать, что с увеличением молекулярной массы вещества возрастает число потенциальных изомерных форм, способных образовываться в биологической системе после поступления токсиканта. Это может обуславливать изменение токсического действия в ту или иную сторону вследствие усиления взаимодействий на молекулярном уровне, например, за счёт Ван-дер-ваальсовых сил, опосредующих связывание токсиканта с биологическими мишенями [14, 15].

С точки зрения пространственной конфигурации молекулы токсикантов условно классифицируются на ригидные и гибкие. Ригидные молекулы характеризуются стабильной пространственной ориентацией, формируемой преимущественно за счёт циклических структур, тогда как гибкие молекулы содержат алифатические фрагменты, что приводит к динамической изменчивости их конформаций во времени. Эта подвижность может существенно влиять на фармакокинетику и токсикодинамику соединений [14].

Особое внимание следует уделить изомерии — существованию соединений с идентичной молекулярной формулой, но различным строением и (или) пространственным расположением атомов. Основные виды изомерии, имеющие значение в токсикологии, — структурная, оптическая, геометрическая и таутомерная. Иссле-

дования показали, что у низкомолекулярных соединений изомерная форма, как правило, не оказывает значительного влияния на уровень токсичности. В то же время у высокомолекулярных веществ различия в пространственной конфигурации могут приводить к выраженным изменениям биологической активности и токсичности при идентичном элементном составе [14, 16]. Стоит отметить, что с увеличением размеров молекул снижается биодоступность токсиканта и его распределение в организме, а низкомолекулярные ксенобиотики в виде газа или раствора лучше проникают через биологические барьеры [17].

Другой существенный аспект исследования ингаляционного воздействия химических соединений — изучение физико-химических свойств токсиканта. Эти параметры играют важную роль не только в оценке влияния токсиканта на биологический объект, но и в интерпретации экспериментальных данных, особенно в условиях варьирующих факторов внешней среды. К числу наиболее значимых характеристик, определяющих токсичность ингаляционных агентов, относятся растворимость в воде и липидах, а также кислотно-основная природа соединения [18].

Растворимость в воде представляет собой критически важную характеристику, поскольку вода является основным компонентом межклеточной жидкости организма. Высокая водорастворимость способствует более интенсивному поступлению токсиканта в системный кровоток и возможному усилению биологического действия.

Липофильность — способность вещества проникать через липидные компоненты биологических барьеров, таких как клеточные мембраны. Для высокомолекулярных соединений данный параметр особенно важен, поскольку именно растворимость в липидах обеспечивает эффективный трансмембранный транспорт. Кроме того, с увеличением липофильности возрастает склонность токсиканта к кумуляции в жировых депо, что удлиняет период его выведения из организма [14, 19].

Кислотно-основные свойства соединения также оказывают значительное влияние на его поведение в биологических системах. Они определяют как степень ионизации вещества, влияющую на растворимость, так и характер химических взаимодействий между токсикантом и биомолекулами. Эти взаимодействия, в том числе ионные и водородные связи, лежат в основе формирования стабильных комплексов с клеточными структурами, что может усиливать токсическое действие [19].

Кроме того, при исследовании ингаляционного пути поступления токсикантов необходимо учитывать не только количественные показатели токсичности, но и физико-химические характеристики вещества, определяющие свойства формируемого аэрозоля. Среди наиболее важных показателей, непосредственно влияющих на токсичность, особую роль играет размер частиц аэрозоля. В зависимости от размеров определяется локализация вещества в дыхательной системе [20]. Также к подобному основному свойству можно отнести агрегатное состояние, определяющее вид создаваемого аэрозоля. Если токсикант является твёрдым веществом, аэрозоль будет представлять собой пыль или дым, если жидким – туман. В соответствии с видами аэрозоля можно рассмотреть физико-химические свойства соединений, оказывающие влияние на двухфазную систему, состоящую из газообразной части и твёрдого либо жидкого компонента.

Если аэрозоль представляет собой дым или пыль, то основным показателем будет размер частиц, оказывающий влияние на седиментацию и устойчивость аэрозоля, что важно при проведении исследований с порошками.

Для аэрозольных систем типа туманов ключевым физико-химическим параметром токсиканта, определяющим свойства формируемого аэрозоля, является поверхностное натяжение. Этот показатель оказывает прямое влияние на характеристики дисперсной фазы, в том числе на размер и стабильность образующихся капель. Относительно высокое поверхностное натяжение способствует формированию более устойчивых капель, препятствуя их фрагментации, что определяет степень дисперсности и равномерность аэрозольного облака [21]. Однако необходимо учитывать, что изменение поверхностного натяжения, например при внесении растворителей, может приводить к вариативности фазового состава аэрозоля и существенно влиять на дозовую нагрузку, получаемую организмом [22, 23].

Другой значимый параметр, определяющий стабильность и поведение аэрозольной системы, – вязкость жидкой фазы. Высокая вязкость затрудняет образование мелкодисперсных частиц и снижает их склонность к агрегации, что может увеличивать устойчивость аэрозоля, но одновременно уменьшать его способность проникать в дыхательные пути [23]. Таким образом, при оценке токсического потенциала химических соединений при их ингаляционном введении необходимо учитывать комплексное влияние

поверхностного натяжения и вязкости на аэродинамические и биодинамические характеристики аэрозоля. Стоит учитывать, что показатели внешней среды, такие как температура, влажность, наличие ветра и его характер, освещённость, оказывают выраженное воздействие на создаваемый аэрозоль [24, 25].

Таким образом, расчёт поглощённой дозы при оценке ингаляционной токсичности и дальнейшая экстраполяция данных на человека представляют собой многофакторную задачу, которая требует учёта как физико-химических свойств соединений, так и строения дыхательной системы животных и человека. Для повышения точности результатов экспериментальной работы необходимо использовать комбинацию методов, которые задействуют большую часть предикторов, влияющих на показатели токсикокинетики исследуемых соединений в живом организме.

Методы расчёта поглощённых доз и их экстраполяция на человека в современной литературе

Расчёт поглощённой дозы сложен из-за необходимости учёта анатомо-физиологических особенностей живых организмов. Наиболее актуальным подходом к пересчёту экспозиционной дозы в поглощённую является использование метода, основанного на применении коэффициента осаждения веществ в лёгких и минутного объёма дыхания [26]. Формула (1) содержит часть информации о дыхательной системе и позволяет оценить прогнозируемую выраженность целевого эффекта при проведении лабораторных исследований:

$$ED_{50} = \frac{EC_{50} \cdot K_{oc} \cdot MV \cdot \tau}{m}, \quad (1)$$

где ED_{50} – средняя эффективная поглощённая доза, мг/кг; EC_{50} – средняя эффективная экспозиционная доза, мг/л · мин; K_{oc} – коэффициент осаждения; MV – минутный объём дыхания, л/мин; τ – длительность воздействия, мин; m – масса животного, кг.

При межвидовой экстраполяции ингаляционных доз ключевое значение имеет учёт поглощённой дозы, поскольку данный подход обеспечивает более точную трансляцию экспериментальных данных. Тем не менее существенные анатомо-физиологические различия дыхательных систем лабораторных животных и человека могут быть источником значительных погрешностей,

что существенно осложняет процесс экстраполяции токсикологических данных на человека.

В настоящее время существует несколько основных подходов, применяемых для пересчёта доз с лабораторных животных на человека. Среди способов, приведённых в литературе, можно выделить аллометрический метод — подход, основанный на использовании межвидовых коэффициентов, зависящих от вида животного, его массы и площади тела, а также физиологически обоснованную фармакокинетическую модель (РВРК-модель), опирающуюся на физиологические параметры организма [27–30].

Аллометрический подход основан на имеющихся данных о взаимосвязанности размера тела с формой, анатомией, физиологией и поведением. Данный подход базируется на зависимости отдельных фундаментальных биологических параметров от массы тела. Метод не требует детальных знаний о распределении вещества в живом организме, активности ферментов и соотношении концентраций в крови и плазме, однако он предполагает, что токсикокинетика и фармакокинетика сопоставимы с уровнем метаболизма животных одной таксономической группы [31]. При этом стоит учитывать, что эффективная доза для животных с более высоким уровнем метаболизма повышается на единицу массы. Применение аллометрического метода представлено в работах по изучению переноса доз лекарственных препаратов с лабораторных животных на человека [32, 33]. В качестве математического представления метода используется формула (2):

$$Y = a \cdot M^b, \quad (2)$$

где Y — интересующий параметр, который необходимо найти (минутный объём дыхания, эффективная доза и др.); a — значения интересующего параметра, применимое для животных; M — весовой показатель; b — аллометрический показатель, являющийся межвидовым масштабирующим коэффициентом и связывающий массу тела с определённым параметром.

Для удобства построения графиков зависимости интересующего параметра от массы тела уравнение (2) может быть записано в логарифмической форме (3):

$$\log Y = \log a + b \cdot \log M. \quad (3)$$

Аллометрический подход используется в качестве метода при наличии линейной зависимости изучаемого параметра от массы тела, что критически важно для межвидовой экстраполяции токсикологических данных. Кроме того, приме-

нение уравнения (2) в логарифмической форме оптимизирует задачи статистического анализа данных за счёт возможности оценки согласованности модели с различными наборами данных, характерных для каждого видовой ряда [31].

Исследования, посвящённые межвидовой экстраполяции токсодоз с лабораторных животных на человека, немногочисленны, особенно в сравнении с фармакокинетическими исследованиями лекарственных средств. Тем не менее данные, полученные в смежных областях, демонстрируют потенциальную применимость аллометрического масштабирования для прогностической оценки параметров клиренса и дозовой нагрузки. Так, в ряде работ показано, что использование аллометрических зависимостей с экспоненциальным масштабированием позволяет получать прогнозные значения клиренса конъюгатов «антитело — лекарственное средство» [34]. Отношение прогнозируемых и экспериментально наблюдаемых значений клиренса, как правило, находится в диапазоне 0,5–2,0, что указывает на удовлетворительную точность аллометрического масштабирования при межвидовой экстраполяции фармакокинетических параметров. Это свидетельствует о принципиальной применимости аллометрических подходов для предварительной межвидовой экстраполяции при условии последующей валидации с учётом особенностей пути поступления вещества и механизма токсического действия.

Несмотря на относительную простоту математического аппарата, аллометрические методы демонстрируют удовлетворительную эффективность при межвидовой экстраполяции фармакологических данных. В случае токсикологии аллометрические подходы также находят широкое применение, однако их точность может существенно варьировать в зависимости от исследуемого вещества и выбранного показателя токсичности. Кроме того, следует учитывать, что исследования с применением ингаляционного воздействия обладают существенно более сложной структурой по сравнению с парентеральным или пероральным путями введения, что обусловлено значительным влиянием анатомио-физиологических особенностей респираторной системы. Для повышения достоверности получаемых результатов целесообразно использовать большее количество лабораторных животных в группе, а также разнообразить видовой ряд.

Другой распространённый метод межвидового переноса основан на использовании коэффициентов, учитывающих вид животного, его массу и площадь поверхности тела. Экстраполяцию дозы

проводят путём умножения дозы, полученной в результате экспериментальных исследований, на отношение коэффициентов пересчёта с учётом площади поверхности тела или массы животного [35].

Уравнение (4) пересчёта доз с крысы на человека представлено авторами выражением:

$$D_{50ч} = D_{50кр} \cdot \frac{K_{кр}}{K_{ч}}, \quad (4)$$

где $D_{50ч}$ — доза для человека, мг/кг; $D_{50кр}$ — доза для крысы, мг/кг; $K_{кр}$ — межвидовой коэффициент для крысы; $K_{ч}$ — межвидовой коэффициент для человека.

Применение данного подхода обоснованно при условии, что размеры и масса лабораторных животных в группе не имеют значимых отклонений от значений центральных величин. При несоблюдении этого условия повышается вероятность получения ошибочных результатов, что накладывает особые ограничения на его использование.

При изучении воздействия химических соединений на работников химических производств экстраполяция данных с лабораторных животных на человека проводится с помощью поправочного дозиметрического коэффициента. Расчёт выполняют поэтапно с учётом условий труда, особенностей дыхания, размеров частиц веществ и их адсорбции в дыхательной системе. Для рабочего пространства в качестве критерия токсичности веществ используется исходный уровень воздействия (POD), представляющий собой начальную точку дозовой зависимости, от которой экстраполируют риск для человека. POD делится на уровень без наблюдаемого вредного эффекта (NOAEL), минимальный уровень с наблюдаемым эффектом (LOAEL) и контрольную дозу (BMD). NOAEL представляет собой максимальную экспозицию, не вызывающую статистически значимых негативных эффектов, а LOAEL отражает минимальную дозу, при которой впервые обнаруживаются статистически значимые негативные эффекты. Более предпочтительный BMD, рассчитываемый по кривой «доза — ответ», позволяет определить дозу, соответствующую заданному уровню дополнительного риска (обычно 5–10%) [29, 36]. При экстраполяции данных с животных на человека обязательна временная коррекция экспозиции (например, пересчёт NOAEL с шестичасового экспериментального воздействия на восьмичасовой рабочий день).

На первом этапе проводится корректировка одного из видов доз для животного на основании

условий труда, например, пересчёт NOAEL для восьмичасового рабочего дня при условии, что исследования с животными проводились в течение шести часов [29, 36] по формуле (5).

$$NOAEL_{adj} = NOAEL \cdot \frac{6}{8}, \quad (5)$$

где $NOAEL_{adj}$ — скорректированная с учётом времени доза; $NOAEL$ — поглощённая доза без видимого эффекта для животного.

На следующем этапе для экстраполяции дозы на человека проводят пересчёт дозы с поправкой на различия в анатомическом строении (формула (6)). В расчёте учитывают показатель лёгочной вентиляции, осаждение частиц определённого размера и площадь поверхности тканей локальной области дыхательной системы (верхние дыхательные пути, трахеобронхиальное дерево или альвеолярная область) [29, 36].

$$POD_{ч} = NOAEL_{adj} \cdot \left(\frac{VE_a}{VE_h}\right) \cdot \left(\frac{DF_a}{DF_h}\right) \cdot \left(\frac{NF_h}{NF_a}\right), \quad (6)$$

где $POD_{ч}$ — доза для человека, мг/кг; VE_a , VE_h — лёгочная вентиляция для животного и человека, л/мин; DF_a , DF_h — осаждённая фракция частиц для животного и человека, г; NF_a , NF_h — нормирующий фактор в виде площади поверхностей тканей частей дыхательной системы для животного и человека, м².

При использовании данного способа экстраполяции доз следует учитывать, что если параметры лёгочной вентиляции для животных и человека могут быть определены аллометрическими методами, то для расчёта осаждённой фракции аэрозольных частиц требуется применение специализированных математических моделей. Наиболее перспективным инструментом в данном случае представляется модель дозиметрии частиц с множественными путями (MPPD, Multiple-Path Particle Dosimetry), позволяющая оценить распределение частиц в дыхательных путях на основе их медианного аэродинамического диаметра и плотности [29, 36]. Следует отметить, что данный подход имеет существенное ограничение в виде сложности одновременного моделирования всех отделов респираторного тракта из-за их анатомической гетерогенности.

Физиологически обоснованная фармакокинетическая модель (PBPK, Physiologically Based Pharmacokinetic) — наиболее надёжный метод межвидового переноса данных, позволяющий интегрировать ключевые физиолого-биохимические детерминанты токсикокинетики. Методоло-

гическая основа РВРК предполагает разработку системы взаимосвязанных дифференциальных уравнений, описывающих баланс массы вещества, кинетические процессы переноса и биохимические превращения с последующим составлением модели на основе физиологических показателей, физико-химических свойств веществ и биохимических параметров. Математическая составляющая РВРК зависит от условий эксперимента, химического соединения и физиологических особенностей организма. Параметры для системы дифференциальных уравнений определяются непосредственно для каждого конкретного исследования [37, 38].

В научной литературе описаны успешные случаи применения РВРК-моделирования для межвидовой экстраполяции ингаляционных доз. В частности, при исследовании диметилсульфата была разработана РВРК-модель для переноса данных с крыс на человека, учитывающая комплекс параметров: физиологические характеристики (минутная вентиляция лёгких, площадь и толщина обонятельной и респираторной ткани), биохимические показатели (скорость репарации ДНК в тканях), физико-химические свойства (коэффициент распределения «ткань – воздух», скорость гидролиза соединения) и молекулярные маркёры (скорость образования аддукта N7-метилгуанина). В работе продемонстрирована возможность количественного сопоставления токсикокинетических показателей между видами при ингаляционном воздействии химических соединений. Авторы показали, что концентрации молекулярных маркёров токсического действия в тканях крыс в семь раз превышают соответствующие значения у человека при эквивалентных условиях экспозиции. При этом расчётные данные модели в целом хорошо согласовывались с ранее опубликованными экспериментальными измерениями, что подтверждает адекватность используемого подхода для задач межвидовой экстраполяции ингаляционных доз [39].

Другой показательный пример – исследование наноматериалов, в котором проводился перенос данных по ингаляционному воздействию нанозолота с крыс, мышей и свиней на человека. В данной модели ключевыми параметрами стали особенности биораспределения наночастиц, в том числе коэффициенты распределения в крови и тканях, а также скорость фагоцитоза ксенобиотика альвеолярными макрофагами. Сравнительный анализ результатов экстраполяции показал, что наиболее точные прогнозы для человека получаются при использовании данных,

полученных на свиньях и крысах, что объясняется значительным анатомо-физиологическим сходством их дыхательной системы с человеческой. Эти исследования наглядно демонстрируют критическую важность корректного выбора модельных животных и тщательного учёта видовых физиологических особенностей при построении и валидации РВРК-моделей для задач межвидовой экстраполяции. Предсказанные моделью концентрации наночастиц в органах-мишенях разных видов лабораторных животных (мыши, крысы) находились в пределах одного порядка величины по сравнению с экспериментальными данными и часто отличались менее чем в два раза. Сопоставимость расчётных и наблюдаемых значений биоаккумуляции и элиминации подтверждает высокую прогностическую ценность РВРК-подхода и его применимость для межвидовой экстраполяции фармакокинетических и токсикологических параметров [40].

Частным примером РВРК-модели можно считать способ межвидового переноса, где в качестве физиологических параметров используются клиренс и объёмное распределение вещества в живом организме. Применение данного метода обоснованно в случаях, когда токсический эффект коррелирует со среднеравновесной концентрацией ксенобиотика. В данном случае уместно использовать уравнение (7) [28].

$$C_{av} = \frac{F \cdot D}{T \cdot CL}, \quad (7)$$

где C_{av} – среднеравновесная концентрация, мг/мл; F – объём дозы, абсорбированной в организме; D – доза; T – интервал дозирования, ч; CL – клиренс, мл/ч.

Если применять параметры для человека и животных, формулы (8) и (9) будут выглядеть соответственно следующим образом:

$$C_{av} = \frac{F_h \cdot D_h}{T_h \cdot CL_h} \quad (8)$$

$$C_{av} = \frac{F_a \cdot D_a}{T_a \cdot CL_a}, \quad (9)$$

При допущении, что равные среднеравновесные концентрации вызывают одинаковый эффект, с учётом уравнений (8) и (9) получается формула межвидового пересчёта доз (10):

$$\frac{D_h}{D_a} = \left(\frac{F_a}{F_h}\right) \cdot \left(\frac{CL_h}{CL_a}\right) \cdot \left(\frac{T_h}{T_a}\right). \quad (10)$$

Если интервал дозирования вещества и объём абсорбированной дозы равны, то расчёт дозы

Точность межвидовой экстраполяции по результатам РВРК и аллометрического масштабирования
Accuracy of interspecific extrapolation based on PBPK and allometric scaling results

Источник Source	Метод экстраполяции Extrapolation method	Анализируемые параметры Analyzed parameters	Основные результаты сравнения Main results of the comparison
Kirman C.R., et al [41]	Физиологически обоснованная фармакокинетическая модель Physiologically Based Pharmacokinetic	Клиренс, объём распределения, коэффициент распределения, время удерживания Clearance, volume of distribution, distribution coefficient, retention time	Коэффициенты корреляции при экстраполяции доз с крыс на высший биологический объект равны 0,97 для обезьян, 0,95 для свиней и 0,84 для человека, что говорит о высокой прогностической способности модели The correlation coefficients for extrapolating doses from rats to a higher biological object are 0.97 for monkeys, 0.95 for pigs, and 0.84 for humans, indicating a high predictive ability of the model
Yu R., Jusko W.J. [42]	Аллометрическое масштабирование, физиологически обоснованная фармакокинетическая модель Allometric scaling, Physiologically Based Pharmacokinetic	Клиренс, печёночный метаболизм, AUC Clearance, hepatic metabolism, AUC	Аллометрия демонстрирует высокую точность (отклонение < 2–3 раз) при низких дозах, однако при насыщении метаболизма её погрешность возрастает, что требует уточнения через РВРК-моделирование Allometry demonstrates high accuracy (deviation < 2–3 times) at low doses, but with saturation of metabolism its error increases, which requires clarification through PBPK modeling.
Taverne F.J., et al [43]	Аллометрическое масштабирование, физиологически обоснованная фармакокинетическая модель Allometric scaling, Physiologically Based Pharmacokinetic	Свободная фракция препарата, тканевые коэффициенты распределения Free fraction of the drug, tissue distribution coefficients	Высокая точность ($R^2 = 0,81–0,95$) при масштабировании с использованием поправочных коэффициентов клиренса и учёта тканевого связывания. High accuracy ($R^2 = 0.81–0.95$) when scaled using clearance correction factors and tissue binding.
Taverne F.J., et al [44]	Аллометрическое масштабирование Allometric scaling	Объём распределения, клиренс, период полувыведения Volume of distribution, clearance, half-life	Аллометрия хорошо коррелировала с объёмом распределения и клиренсом для большинства цефалоспоринов ($R^2 > 0,95$), но плохо предсказывала период полувыведения в некоторых видах Allometry correlated well with volume of distribution and clearance for most cephalosporins ($R^2 > 0.95$), but poorly predicted half-life in some species

на человека можно преобразовать в следующую формулу (11):

$$D_h = D_a \cdot \left(\frac{CL_h}{CL_a} \right), \quad (11)$$

где D_h – доза для человека, мг/кг; D_a – доза для животного, мг/кг; CL_h , CL_a – клиренс для человека и животного, мл/ч.

Таким образом, преимущества РВРК-моделирования заключаются в его способности прогнозировать распределение ксенобиотиков в труднодоступных для мониторинга тканях и органах-мишенях, а также в возможности использовать данные нелинейной кинетики, обусловленной насыщением метаболических систем или транспортных механизмов. Данный метод обеспечивает комплексный учёт физиологических, биохимических и физико-химических факторов, что позволяет создавать персонализированные

прогностические модели для различных токсикометрических исследований.

В заключение следует отметить, что использование дополнительных данных экспериментальных исследований представляется целесообразным для более полной и объективной оценки эффективности и ограничений существующих подходов к межвидовому переносу доз (таблица).

Заключение

Проведённый анализ проблемы межвидового переноса ингаляционных доз на человека выявил комплекс ключевых факторов, требующих учёта при экстраполяции данных. Исследования анатомо-физиологических особенностей дыхательных систем лабораторных животных (мышей, крыс, кроликов, морских свинок и минипиггов) подтверждают, что наибольшее сходство с человеческой физиологией демонстрируют мини-

тюрные свиньи. Однако ключевыми проблемами использования минипигов в качестве биологических моделей являются высокая стоимость и крупные относительно других видов лабораторных животных размеры. Особое значение имеют физико-химические характеристики токсикантов и аэрозолей, в том числе размер частиц, растворимость и способ применения, которые в сочетании с внешними факторами определяют конечный токсикологический эффект.

Современные подходы к решению проблемы межвидового переноса (аллометрические методы, способ, использующий межвидовые коэффициенты, и РВРК — фармакокинетическое мо-

делирование) демонстрируют различную эффективность. В частности, РВРК-моделирование зарекомендовало себя как наиболее перспективный инструмент благодаря возможности интеграции многоуровневых данных и последующего уточнения моделей. Перспективы данного направления неразрывно связаны с активным внедрением новых компьютерных технологий и методов машинного обучения, позволяющих оптимизировать процесс моделирования и анализа многофакторных данных. Развитие этих направлений открывает новые возможности для повышения точности экстраполяции и совершенствования методологии токсикологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1, 2, 4–9, 11, 13, 15–20, 22, 26–29, 31–33, 35–43 см References)

3. Каргопольцева Д.Р., Кательников А.Е., Крышень К.Л., Гушин Я.А. Особенности дыхательной системы животных, используемых в доклинических исследованиях, которые необходимо учитывать при моделировании патологии легких. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; (4): 71–85. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-04-08> <https://elibrary.ru/kcvtrp>
10. Хохлова Н.А., Востроилова Н.А., Федорова Н.М., Лободина Т.Е. Изучение аллергенных свойств препарата аминокселтон. *Теоретические и прикладные аспекты современной науки*. 2015; (8–1): 98–101. <https://elibrary.ru/tlhxsv>
12. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Современный взгляд на патофизиологию кашля. *Туберкулёз и болезни легких*. 2024; 102(6): 118–26. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-118-126> <https://elibrary.ru/wsewxv>
14. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб.: Фолиант; 2004. <https://elibrary.ru/qkmmwib>
21. Перфильева К.Г., Золотарев Н.Н. Экспериментальное исследование влияния поверхностного натяжения на закономерности диспергирования жидкости эжекционной форсункой. В кн.: *Перспективы развития фундаментальных наук. Сборник научных трудов XX Между-*
- народной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Том 1. Томск; 2023: 303–5. <https://elibrary.ru/xhryaj>
23. Архипов В.А., Басалаев С.А., Матвиенко О.В., Перфильева К.Г., Усанина А.С. *Генерация и эволюция жидко-капельного аэрозольного облака в поле силы тяжести*. Томск; 2022. <https://elibrary.ru/issbpe>
24. Кудряшова О.Б., Антонникова А.А., Коровина Н.В., Ворожцов Б.И. Испарение мелкодисперсного водного аэрозоля при различных внешних условиях. *Ползуновский вестник*. 2013; (3): 111–4. <https://elibrary.ru/rddxfid>
25. Пискунов В.Н. *Динамика аэрозолей*. М.: Физматлит; 2010. <https://elibrary.ru/ryrslr>
30. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовый перенос доз. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28> <https://elibrary.ru/kvzbbv>
34. Гуськова Т.А., Арзамасцев Е.В., Рудаков А.Г., Либерман С.С., Верстакова О.Л., Любимов Б.И. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. *Ведомости фармакологического факультета*. 1998; (1): 27–32.
1. Basil M.C., Morrissey E.E. Lung regeneration: a tale of mice and men. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020; 100: 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.11.006>
2. Rogers T.D., Button B., Kelada S.N.P., Ostrowski L.E., Livraghi-Butrico A., Gutay M.I., et al. Regional differences in mucociliary clearance in the upper and lower airways. *Front. Physiol.* 2022; 13: 842592. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.842592>
3. Kargopol'tseva D.R., Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Guschin Ya.A. Features of the respiratory system of animals used in pre-clinical studies which should be taken account of the modeling lung pathologies. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2020; (4): 71–85. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-04-08> <https://elibrary.ru/kcvtrp> (in Russian)
4. Froehlich E. Replacement strategies for animal studies in inhalation testing. *Sci.* 2021; 3(4): 45. <https://doi.org/10.3390/sci3040045>
5. Price D.N., Kunda N.K., Muttill P. Challenges associated with the pulmonary delivery of therapeutic dry powders for preclinical testing. *KONA Powder Part. J.* 2019; 36: 129–44. <https://doi.org/10.14356/kona.2019008>
6. Stucki A.O., Sauer U.G., Allen D.G., Kleinstreuer N.C., Perron M.M., Yozzo K.L., et al. Differences in the anatomy and physiology of the human and rat respiratory tracts and impact on toxicological assessments. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2024; 150: 105648. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105648>
7. Roth D., Şahin A.T., Ling F., Tephro N., Senger C.N., Quiroz E.J., et al. Structure and function relationships of mucociliary clearance in human and rat airways. *Nat. Commun.* 2025; 16(1): 2446. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57667-z>
8. Jekl V. Respiratory disorders in rabbits. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 2021; 24(2): 459–82. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2021.01.006>
9. Tanner L., Single A.B. Animal models reflecting chronic obstructive pulmonary disease and related respiratory disorders: translating pre-clinical data into clinical relevance. *J. Innate Immun.* 2020; 12(3): 203–25. <https://doi.org/10.1159/000502489>
10. Khokhlova N.A., Vostroilova N.A., Fedorova N.M., Lobodina T.E. Study of the allergenic properties of the drug aminoceleton. *Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoi nauki*. 2015; (8–1): 98–101. <https://elibrary.ru/tlhxsv> (in Russian)
11. Yarto-Jaramillo E. Respiratory system anatomy, physiology, and disease: Guinea pigs and chinchillas. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 2011; 14(2): 339–55. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2011.03.008>
12. Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N. A modern view of cough pathophysiology. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2024; 102(6): 118–26. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-118-126> <https://elibrary.ru/wsewxv> (in Russian)
13. Lunney J.K., Van Goor A., Walker K.E., Hailstock T., Franklin J., Dai C. Importance of the pig as a human biomedical model. *Sci. Transl. Med.* 2021; 13(621): eabd5758. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd5758>
14. Kutsenko S.A. *Fundamentals of Toxicology [Osnovy toksikologii]*. St. Petersburg: Foliant; 2004. <https://elibrary.ru/qkmmwib> (in Russian)
15. Rathod H.K.K., Katekar V.A., Dhole Y.R., Nalinde P.S. Pulmonary drug delivery system: A review. *GSC Biol. Pharm. Sci.* 2023; 25(03): 148–59. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.25.3.0473>
16. Scott A.K. Stereoisomers and drug toxicity. The value of single stereoisomer therapy. *Drug Saf.* 1993; 8(2): 149–59. <https://doi.org/10.2165/00002018-199308020-00005>
17. Kuentz M.T., Arnold Y. Influence of molecular properties on oral bioavailability of lipophilic drugs — mapping of bulkiness and different measures of polarity. *Pharm. Dev. Technol.* 2009; 14(3): 312–20. <https://doi.org/10.1080/10837450802626296>
18. Manallack D.T., Prankerd R.J., Yuriev E., Oprea T.I., Chalmers D.K. The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* 2013; 42(2): 485–96. <https://doi.org/10.1039/c2cs35348b>
19. Charifon P.S., Walters W.P. Acidic and basic drugs in medicinal chemistry: a perspective. *J. Med. Chem.* 2014; 57(23): 9701–17. <https://doi.org/10.1021/jm501000a>
20. Kuehl P.J., Anderson T.L., Candelaria G., Gershman B., Harlin K., Hesterman J.Y., et al. Regional particle size dependent deposition of inhaled aerosols in rats and mice. *Inhal. Toxicol.* 2012; 24(1): 27–35. <https://doi.org/10.3109/08958378.2011.632787>

21. Perfilieva K.G., Zolotarev N.N. Experimental study of the surface tension effect on regularities of liquid dispersion by ejective sprayer. In: *Prospects for the Development of Fundamental Sciences. Collection of Scientific Papers of the XX International Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists. Volume 1 [Perspektivy razvitiya fundamental'nykh nauk. Sbornik nauchnykh trudov XX Mezhdunarodnoi konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh. Tom 1]*. Tomsk; 2023: 303–5. <https://elibrary.ru/xhryaj> (in Russian)
22. Ghazanfari T., Elhissi A.M., Ding Z., Taylor K.M. The influence of fluid physicochemical properties on vibrating-mesh nebulization. *Int. J. Pharm.* 2007; 339(1–2): 103–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.02.035>
23. Arkhipov V.A., Basalaev S.A., Matvienko O.V., Perfilieva K.G., Usanina A.S. *Generation and Evolution of a Liquid-Droplet Aerosol Cloud in a Gravity Field [Generatsiya i evolyutsiya zhidko-kapel'nogo aerol'nogo oblaka v pole sily tyazhesti]*. Tomsk; 2022. <https://elibrary.ru/issbpe> (in Russian)
24. Kudryashova O.B., Antonnikova A.A., Korovina N.V., Vorozhtsov B.I. Evaporation of finely dispersed water aerosol under different external conditions. *Polzunovskii vestnik.* 2013; (3): 111–4. <https://elibrary.ru/rddxfid> (in Russian)
25. Piskunov V.N. *Aerosol Dynamics [Dinamika aehrozolei]*. Moscow: Fizmatlit; 2010. <https://elibrary.ru/rysrslr> (in Russian)
26. Alexander D.J., Collins C.J., Coombs D.W., Gilkison I.S., Hardy C.J., Healey G., et al. Association of Inhalation Toxicologists (AIT) working party recommendation for standard delivered dose calculation and expression in non-clinical aerosol inhalation toxicology studies with pharmaceuticals. *Inhal. Toxicol.* 2008; 20(13): 1179–89. <https://doi.org/10.1080/08958370802207318>
27. Phillips J.E. Inhaled efficacious dose translation from rodent to human: A retrospective analysis of clinical standards for respiratory diseases. *Pharmacol. Ther.* 2017; 178: 141–7. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.04.003>
28. Chapell W.R., Mordenti J. Extrapolation of toxicological and pharmacological data from animals to humans. *Adv. Drug Res.* 1991; 20: 1–116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-013320-8.50005-8>
29. EPA. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry; 1994. Available at: <https://epa.gov/risk/methods-derivation-inhalation-reference-concentrations-and-application-inhalation-dosimetry>
30. Lancheros Porras K.D., Alves I.A., Novoa D.M.A. PBPK modeling as an alternative method of interspecies extrapolation that reduces the use of animals: a systematic review. *Curr. Med. Chem.* 2024; 31(1): 102–26. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230408201849>
31. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya.* 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28> <https://elibrary.ru/kvzbbv> (in Russian)
32. Dedrick R.L. Animal scale-up. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1973; 1(5): 435–61. <https://doi.org/10.1007/BF01059667>
33. Boxenbaum H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1982; 10(2): 201–27. <https://doi.org/10.1007/BF01062336>
34. Mahmood I. Interspecies scaling of Antibody-Drug Conjugates (ADC) for the prediction of human clearance. *Antibodies (Basel).* 2021; 10(1): 1. <https://doi.org/10.3390/antib10010001>
35. Gus'kova T.A., Arzamastsev E.V., Rudakov A.G., Liberman S.S., Verstakova O.L., Lyubimov B.I. Methodological recommendations for studying the general toxic effect of pharmacological agents. *Vedomosti farmakologicheskogo fakul'teta.* 1998; (1): 27–32. (in Russian)
36. Kuempel E.D., Sweeney L.M., Morris J.B., Jarabek A.M. Advances in inhalation dosimetry models and methods for occupational risk assessment and exposure limit derivation. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12(Suppl. 1): S18–40. <https://doi.org/10.1080/15459624.2015.1060328>
37. Boddu R., Kollipara S., Vijaywargi G., Ahmed T. Power of integrating PBPK with PBBM (PBPK-BM): a single model predicting food effect, gender impact, drug-drug interactions and bioequivalence in fasting & fed conditions. *Xenobiotica.* 2023; 53(4): 260–78. <https://doi.org/10.1080/00498254.2023.2238048>
38. Huang H., Zhao W., Qin N., Duan X. Recent Progress on Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) model: a review based on bibliometrics. *Toxicol.* 2024; 12(6): 433. <https://doi.org/10.3390/toxics12060433>
39. Sarangapani R., Teegarden J.G., Gentry P.R., Clewell H.J. 3rd, Barton H.A., Bogdanffy M.S. Interspecies dose extrapolation for inhaled dimethyl sulfate: a PBPK model-based analysis using nasal cavity N7-methylguanine adducts. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16(9): 593–605. <https://doi.org/10.1080/08958370490464562>
40. Lin Z., Monteiro-Riviere N.A., Kannan R., Riviere J.E. A computational framework for interspecies pharmacokinetics, exposure and toxicity assessment of gold nanoparticles. *Nanomedicine (Lond.).* 2016; 11(2): 107–19. <https://doi.org/10.2217/nmm.15.177>
41. Hall C., Lueshen E., Mořat' A., Linninger A.A. Interspecies scaling in pharmacokinetics: a novel whole-body physiologically based modeling framework to discover drug biodistribution mechanisms in vivo. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101(3): 1221–41. <https://doi.org/10.1002/jps.22811>
42. Kirman C.R., Sweeney L.M., Meek M.E., Gargas M.L. Assessing the dose-dependency of allometric scaling performance using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2003; 38(3): 345–67. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2003.07.004>
43. Yu R., Jusko W.J. Physiologically-based modeling of methylprednisolone pharmacokinetics across species with extrapolations to humans. *J. Pharm. Sci.* 2025; 114(5): 103719. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2025.103719>
44. Taverne F.J., van Geijlswijk I.M., Heederik D.J., Wagenaar J.A., Mouton J.W. Modelling concentrations of antimicrobial drugs: comparative pharmacokinetics of cephalosporin antimicrobials and accuracy of allometric scaling in food-producing and companion animals. *BMC Vet. Res.* 2016; 12(1): 185. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0817-2>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Попов Никита Сергеевич – магистрант первого курса ФГБОУ СПХФУ Минздрава России, лаборант-исследователь ФГБУ «Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия.

Коньшаков Юрий Олегович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия.

Устинова Татьяна Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия.

Венгерович Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник 24 отдела ФГБУ «Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербурге, Россия.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikita S. Popov – First-year master's student at the St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Research Assistant at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-3574-8559>

Yury O. Konshakov – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8596-6469>

Tatyana M. Ustinova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation.

Nikolay G. Vengerovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the 24th Department at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation.

