

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**ТРАДИЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**



**Н.П. Кравков
(1865-1924)**

Сборник тезисов I Пленума фармакологов России, посвященный
160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова

Рязань, 2025

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**ТРАДИЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Сборник тезисов I Пленума фармакологов России, посвященный
160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова

Рязань, 2025

УДК 615(071)
ББК 52.81
Т65

Ответственный редактор:

Доктор медицинских наук, профессор Е.Н. Якушева

Редакционная коллегия:

А.В. Щулькин, С.К. Правкин

Т65 Традиции и перспективы развития российской фармакологии: сборник тезисов I Пленума фармакологов России, посвященный 160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова / под ред. Е.Н. Якушевой. – Рязань: ОТС и ОП, 2025. – 125 с.

Издание содержит тезисы I Пленума фармакологов России, посвященный 160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова «Традиции и перспективы развития российской фармакологии», Представлены результаты экспериментальных исследований по изучению активности лекарственных средств и рецепторных механизмов их действия, работы по вопросам фармакокинетики, эффективности лекарственных препаратов. Сборник адресован фармакологам, клиническим фармакологам, врачам разных специальностей.

Сборник рекомендован к изданию решением Научно-планового совета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 26.06.2025 г., протокол №10

УДК 615(071)
ББК 52.81

ISBN 978-5-8423-0325-0

© ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2025

От редактора

Уважаемые коллеги!

В 2025 году Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова стал местом встречи известных, активно работающих фармакологов, молодых ученых, аспирантов, медицинских работников и студентов.

I Пленум фармакологов России организован правлением Российского научного общества фармакологов (РНОФ) и посвящен 160-летию со дня рождения основоположника российской фармакологии, выдающегося ученого, академика Николая Павловича Кравкова, уроженца г. Рязани.

В данном сборнике представлены материалы Пленума. Сборник содержит оригинальные исследования по актуальным вопросам фармакологии, выполненные учеными российских университетов и основных научных медицинских учреждениях нашей страны. Представленные материалы освещают вопросы создания новых лекарственных веществ и препаратов, изучения их специфической активности, оценки свойств лекарственных средств в условиях нормы и экспериментальной патологии, новые подходы к исследованию их механизма действия, влияния на белки-транспортёры, вопросы прогнозирования межлекарственных взаимодействий, а также эффективность лекарственной терапии при разных заболеваниях и патологических состояниях.

Выражаю искреннюю благодарность коллегам, выступающим с докладами на пленуме, приславшим свои публикации и принявшим участие в подготовке и издании сборника.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук,
вице-президент РНОФ
профессор Е.Н. ЯКУШЕВА

Аденозинергические средства при остром повреждении почек

Абрамова А.А., Зайцева Е.Н.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. Частым клиническим осложнением, приводящим к огромным расходам на здравоохранение, является острая почечная недостаточность (ОПН) или острое повреждение почек (ОПП). Это заболевание встречается от 7% случаев госпитализаций в терапевтические отделения до 40% случаев – в отделения интенсивной терапии. Без своевременного лечения летальность при ОПП остается крайне высокой, достигая по отдельным данным 50-70%.

Ишемическое повреждение почек является основной причиной ОПП и является междисциплинарной проблемой, находящейся на стыке патофизиологии, трансплантологии, урологии, нефрологии, кардиохирургии и фармакологии. Универсальной схемы лечения и профилактики ОПП не существует. Одной из стратегий нефропротекции является использование феномена прекондиционирования.

Запуск острой фазы прекондиционирования опосредуется двумя видами эндогенных триггеров: рецепторзависимыми и рецепторнезависимыми. По данным литературы, блокада аденозиновых A_1 -рецепторов защищает почки, снижая метаболические потребности, уменьшая некроз, апоптоз и воспаление. Активация A_{2A} рецепторов защищает почки, ингибируя адгезию нейтрофилов и выработку активных форм кислорода, предотвращая активацию дендритными клетками естественных клеток-киллеров для выработки γ -интерферона. Стимуляция реноваскулярных A_{2B} -рецепторов опосредуют нефропротекцию, вызванную ишемическим прекондиционированием, путем подавления воспаления и продукции активных форм кислорода и N-производных оксидантов. Роль A_3 -рецепторов в почках мало изучена.

В более ранних исследованиях, проведенных на кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, было изучено влияние эуфиллина и пентоксифиллина на экскреторную функцию почек и установлены диуретические дозы данных препаратов.

Цель. Изучение влияния блокатора аденозиновых рецепторов пентоксифиллина на функциональные и патоморфологические параметры почек крыс при экспериментальном остром повреждении почек (ОПП).

Материалы и методы. Эксперименты проведены на базе кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева и НИИ «БиоТех» СамГМУ на белых беспородных крысах обоего пола массой 200-220 г. Дизайн опыта: интактная группа (здоровые крысы), контрольная группа (крысы с нелеченым ОПП), опытная группа (крысы с ОПП, леченым пентоксифиллином). Модель патологии создавалась путем левосторонней нефрэктомии и 1,5 ч ишемии правой почки. После выхода из наркоза крысы помещались в обменные клетки для сбора мочи. Опытным животным ежедневно в течение 7 дней вводился внутримышечно препарат в дозе 0,7 мг/кг на фоне внутривенной 3% водной нагрузки, контрольным – изотонический раствор

натрия хлорида. В полученных пробах мочи определялся объем, концентрация натрия, калия, креатинина. Параллельно учитывалась выживаемость животных. На 3, 5 и 7 сутки у животных производился забор крови. Определялся уровень креатинина крови. Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации. Определялся уровень белка в моче. На 3 сутки половина животных выводилась из опыта, производился забор почек для морфологического исследования и морфометрии. Для патоморфологического исследования образцы тканей изготавливали по стандартной гистологической методике, изучали на световом микроскопе Leica MSC-B203T. Микрофотографирование осуществляли с использованием видеообъектива. Морфометрическую обработку изображений проводили в приложении TourTek TourView.

Результаты. Было установлено, что пентоксифиллин при ежедневном введении в дозе 0,7 мг/кг способствовал стимуляции экскреторной функции почек животных опытной группы относительно нелеченого контроля. Мочегонный эффект нарастал с 1 по 5 сутки опыта. Наиболее выраженный рост почечной экскреции воды, электролитов и креатинина отмечался на 2 и 3 сутки эксперимента. Также было выявлено значительное возрастание скорости клубочковой фильтрации на 3 и 5 сутки, снижение протеинурии на 3, 5 и 7 сутки.

При исследовании микропрепаратов почек интактной группы крыс четко визуализировалось корковое и мозговое вещество почек; в корковом веществе были видны почечные тельца, извитые почечные канальцы без признаков патологических изменений; проксимальные и дистальные почечные канальцы хорошо просматривались. При исследовании микропрепаратов почек контрольных животных были отмечены обширные кровоизлияния в строме, отек стромы, дистрофические и некротические изменения эпителия большинства канальцев почек с разрушением их базальной мембраны, резкое уменьшение внутреннего диаметра канальцев. При исследовании срезов почек крыс с ОПП, леченых пентоксифиллином, патоморфологические изменения были менее выраженными: гиалиновокапельная и гидропическая дистрофия эпителия канальцев почек, единичные мелкофокусные некрозы эпителия канальцев, кровоизлияний и отека стромы не наблюдалось.

Было установлено, что в контрольной группе животных относительно интактной группы достоверно уменьшался диаметр проксимальных канальцев, что говорит о стойком их коллабировании. В опытной группе животных, леченых пентоксифиллином, отмечалось увеличение диаметра почечных телец, внутреннего диаметра проксимальных канальцев, наружного и внутреннего диаметра дистальных канальцев, толщины стенки дистальных канальцев, что свидетельствует о восстановлении функции клубочков и канальцев.

Выводы. На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы. Ежедневное введение блокатора аденозиновых рецепторов пентоксифиллина в дозе 0,7 мг/кг в первые 7 дней постишемического периода нормализует экскреторную функцию почек, биохимические показатели крови и мочи, предотвращает прогрессирование ОПП, что подтверждается результатами морфологических исследований.

**Оценка качества клинических рекомендаций по использованию
прямых пероральных антикоагулянтов и их валовое потребление в годы
пандемии коронавирусной инфекции**

Байбулатова Е.А.¹, Ченкуров М.С.¹, Коровякова Э.А.¹, Зырянов С.К.^{1,2},
Зиганшина Л.Е.^{1,3,4}

1 - ФГАОУ ВО РUDН им. П. Лумумбы, baybulatova_ea@pfur.ru

2 - ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ»

3 - ФГБОУ ВО ДПО РМАНПО МЗ РФ

4 - ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, г. Казань

Актуальность.

Пандемия, связанная с SARS-CoV-2 побудила множество профессиональных медицинских сообществ к созданию клинических рекомендаций (КР). КР – являются основным алгоритмом для принятия решений в лечении пациентов. Поэтому к ним предъявляют высокие требования. Для оценки качества КР существуют общепризнанные методологические подходы AGREE II и RIGHT, представляющие собой совокупности доменов с вопросами («чек-листы» или контрольные списки). Эти инструменты помогают выявить слабые стороны КР и способствовать их улучшению в дальнейшем. Одной из проблем течения SARS-CoV-2 являются коагулопатии, связанные с тромбообразованием. На сегодняшний день коррекция гемостаза прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК) является предметом дискуссий с позиции доказательной медицины.

Цель.

Оценка качества соответствующих клинических рекомендаций с использованием инструментов AGREE II и RIGHT с анализом валового потребления ПОАК в период эпидемии SARS-CoV-2.

Материалы и методы.

Коллективом авторов была проведена оценка ранее идентифицированных 6 КР в ходе систематического поиска (2020 – 2022г.) в соответствии с подходами AGREE II и RIGHT. Также авторы проанализировали потребление ПОАК во время пандемии SARS-CoV-2 используя DDD-анализ.

Результаты.

Оценка КР по опросникам AGREE II и RIGHT позволила установить, что сильными сторонами клинических рекомендаций были следующие домены: «Область применения и цель»; «Ясность изложения» (AGREE II) и «Основная информация» и «Введение» (RIGHT). К уязвимым доменам были отнесены: Тщательность разработки; «Редакционная независимость» (AGREE II) и «Рецензирование и обеспечение качества»; «Финансирование, декларирование и управление интересами» (RIGHT). В структуре опросников отмечено логическое сходство, однако, опросник RIGHT содержит более детализированные вопросы. По результатам оценки валового потребления были установлены следующие значения для основных ПОАК: апиксабана и ривароксабана. На момент

эпидемии 2020г. валовое национальное потребление в РФ составило 84,000,000 DDDs как для апиксабана, так и для ривароксабана. Во время пандемии, в 2021 году значения DDDs значительно увеличились до 165,360,000 для апиксабана. В то же время для ривароксабана были установлены значения 82,680,000 DDDs. Тенденция к снижению потребления ПОАК наблюдалась в 2022г. Значения DDDs для апиксабана и ривароксабана составили 114,000,000 и 58,500,000, соответственно.

Выводы.

Применение инструментов AGREE II и RIGHT может быть рекомендовано для повышения качества отечественных КР. Национальное валовое потребление ПОАК имело ожидаемые высокие значения в разгар пандемии SARS-CoV-2, особенно для апиксабана. Однако, применение таких ПОАК должно быть строго оправдано ввиду риска серьезных побочных эффектов.

Исследование фармакологических механизмов кардиотропного влияния субтилизинов на модели изолированного сердца

Байкалов Г.И.^{1,2}, Мадонов П.Г.^{1,2}, Ершов К.И.^{1,2}, Бахарева К.И.^{1,2}

1 - ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск,
gbaikalov@yandex.ru

2 - НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск,
gbaikalov@yandex.ru

Актуальность. Имобилизированные субтилизины являются протеолитическими ферментами и фармакологической субстанцией лекарственного препарата Тромбовазим. В экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что имобилизированные субтилизины обладают прямым тромболитическим действием и реализует данный эффект за счет неплазминового фибринолиза. Недавние исследования по изучению кардиотропных свойств субтилизинов показали, что они вызывают положительный инотропный и отрицательный хронотропный эффекты, а также повышают работоспособность сердца без увеличения потребления кислорода. Наряду со множеством проведенных доклинических и клинических исследований данного лекарственного препарата, необходимо уточнить механизмы кардиотропных эффектов субтилизинов с целью расширения показаний для медицинского применения данного препарата на основе ферментов.

Цель. Изучить механизмы реализации кардиотропных эффектов имобилизированных субтилизинов методом фармакодинамического взаимодействия с лекарственными препаратами различных фармакологических групп на модели изолированного сердца.

Материалы и методы. Имобилизированные субтилизины (ИмСубт) являются объектом исследования в данной работе. Для повышения биодоступности, а также снижения алергогенности и иммунотоксичности, субтилизины имобилизированы на полиэтиленоксиде посредством

электронно-лучевого синтеза. Данная субстанция была предоставлена в лиофилизированной форме, которую в дальнейшем растворяли в буфере Кребса-Хензеляйта. Для установления возможных механизмов использовали модель перфузии изолированного сердца по Лангендорфу. Раствор Кребса-Хензеляйта использовался в качестве перфузата. Адекватная оксигенация перфузионного раствора поддерживалась карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). Для оценки параметров электромеханической активности сердца в левый желудочек помещали баллон, соединенный с цифровым датчиком давления. Параметры электромеханической активности представлены как давление, развиваемое левым желудочком (ДЛЖ), и частота сердечных сокращений (ЧСС). Показатель работоспособности рассчитывается как произведение силы сокращений в виде ДЛЖ и ЧСС. Эксперимент подразумевал создание 6-ти опытных групп, в которых на фоне стабильной работы сердца в перфузат вносились ИмСубт или препарат сравнения в расчетной дозе. Момент введения субтилизинов или препарата сравнения в перфузионный раствор обозначается как точка – 0 минута. В данной точке параметры электромеханической активности (ДЛЖ, ЧСС) считаются исходными и принимаются за 100%. Перфузия исследуемыми препаратами осуществляется в течение 40 минут. Изменения ДЛЖ и ЧСС фиксировались на 5, 10, 20, 30 и 40 минутах эксперимента. По окончании эксперимента проводили расчет показателя работоспособности. Для изучения возможных рецепторных механизмов кардиотропного влияния ИмСубт были использованы лекарственные препараты различных фармакологических групп: нитрат – Нитроглицерин, дофаминомиметик – Допамин, блокатор Ca²⁺-каналов – Верапамил. В опытных группах №1-3 на фоне стабильной работы сердца по истечению 20 минут перфузии в раствор добавляли ИмСубт в концентрации 340 Ед/л. Данная доза продемонстрировала выраженное достоверное влияние на сократимость сердца. Перфузия сердца с раствором ИмСубт осуществлялась в течение 20 минут. На 21 минуте в раствор добавляли один из препаратов сравнения (Нитроглицерин 1 мкг/мл; Допамин 175 мкг/мл; Верапамил 25 мкг/мл) и продолжали перфузию в течение 20 минут. В опытных группах №4-6 на фоне стабильной работы сердца по истечению 20 минут перфузии в раствор вносился один из препаратов сравнения (Нитроглицерин 1 мкг/мл; Допамин 175 мкг/мл; Верапамил 25 мкг/мл). Перфузия препаратами осуществлялась в течение 20 минут. На 21 минуте в раствор добавляли ИмСубт в концентрации 340 Ед/л и продолжали перфузию в течение 20 минут.

Результаты. В группах ИмСубт и Нитроглицерин наблюдаются схожие изменения кардиодинамических параметров, которые проявляются в виде увеличения ДЛЖ и снижения ЧСС, а также повышения работоспособности сердца. В группах ИмСубт и Допамин демонстрируется синергизм в отношении ДЛЖ и работоспособности сердца. При оценке ЧСС в данных группах наблюдаются разнонаправленные действия препаратов. В группах ИмСубт и Верапамил демонстрируются разнонаправленные эффекты в отношении ЧСС. ИмСубт увеличивают контрактильность и работоспособность сердца, и Верапамил не отменяет данные эффекты ИмСубт. Наоборот, в параллельной

группе, Верапамил снижает контрактильность и работоспособность сердца, и ИмСубт не влияют на данную динамику.

Выводы. Таким образом, фармакологический механизм кардиотропного влияния ИмСубт, а именно действие на электромеханическую активность сердца (ДЛЖ, ЧСС, работоспособность), вероятнее всего, реализуется через нитратоподобный и дофаминаподобный эффекты. Наряду с этим, наличие тромболитического действия в сочетании с увеличением насосной функции сердца позволит позиционировать лекарственный препарат на основе ИмСубт в качестве средства для устранения катастроф регионарного кровообращения. Результаты экспериментов расширяют фундаментальные знания и перспективы для применения протеолитических ферментов в медицинской практике.

Особенности течения бронхиальной астмы с учетом полиморфизма бета-адренорецепторов и активности ферментов цитохрома P450

Батищева Г.А., Гриднев Н.С., Смирнов В.В.

ФГБОУ ВО ВГМУ ИМ. Н.Н.Бурденко, Воронеж, bat13@mail.ru

Актуальность. Фармакотерапия БА включает прием препаратов с различным механизмом действия. Гетерогенность заболевания, тяжесть клинического течения влияют на выбор схемы лечения в соответствии с клиническими рекомендациями. Актуальное значение имеет оценка индивидуального ответа на проводимую терапию и прогноз течения заболевания у пациентов с БА.

Цель исследования - повышение эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы.

Материалы и методы – проспективное одноцентровое исследование, включающее 520 пациентов с бронхиальной астмой, госпитализированных в ЧУЗ «КБ «Медицина – РЖД» г. Воронеж» в период с 2018 - 2024 гг. У пациентов учитывались давность заболевания, тяжесть состояния, структура лекарственных назначений – бета-агонисты (КДБА, ДДБА), системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), прием препарата беродуал, аминофиллин, противомикробные препараты. У 70 пациентов определяли состав генов, связанных с полиморфизмом бета₂-адренорецепторов (Gly/Arg и Gln/Glu). Для оценки метаболической активности фермента CYP3A4 у 40 пациентов определяли соотношение 6β-гидроксикортизол/кортизол в моче, собранной в утренние часы, методом хромато-масс-спектрометрического анализа на хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA).

Результаты – госпитализированные пациенты были распределены на две группы: впервые выявленная БА (n=178) и пациенты, имевшие в анамнезе заболевание БА и госпитализированные при ухудшении состояния (n=342). Средний возраст у пациентов с впервые выявленной БА - 49,7±13,1 лет, у лиц с анамнезом БА - 53,7±14,6 лет. Среди лиц с впервые выявленной БА возраст ≥ 71

года был у 2,8 % пациентов, тогда как среди лиц ранее болевших БА – 11,4%. По половому признаку в обеих группах преобладали женщины: в группе с впервые выявленной БА – 70,7 %, для пациентов, болевших ранее БА было 65 % женщин.

Средняя продолжительность госпитализации в обеих группах составила 9-12 дней. Среди лиц с впервые выявленной БА тяжелое течение заболевания имели в 5,6% пациентов, средней тяжести – 71 %, легкое – 23,4%. Для пациентов, ранее болевших БА, больше лиц было с тяжелым течением (16 %), средней тяжести (72%), при уменьшении числа пациентов с легким течением заболевания (12%).

Госпитализация в обеих группах включала лиц с признаками дыхательной недостаточности (ДН), у пациентов выявлена ДН 2 ст. в группе с впервые выявленной БА (2,8%), в отличие от пациентов ранее болевших БА (11,4%).

Лекарственные назначения для пациентов обеих групп включали системные ГКС (дексаметазон внутривенно 4-12 мг/сут) в 95-97 % случаев. Средняя курсовая доза у пациентов с впервые выявленной БА составила $40,4 \pm 24,6$ мг. Это было меньше курсовой дозы ГКС у пациентов, имевших ранее диагностированную БА - $43,4 \pm 26,5$ мг.

Частота назначения ингаляционных ГКС в обеих группах составила 56,7% и 61,4% соответственно. Пациенты получали преимущественно комбинированные препараты (симбикорт, серетид, формисонид, фостер, сабакомб, форадил комби) либо один ИГКС - беклометазон (кленил) либо будесонид (пульмикорт).

Частота назначения беродуала у пациентов, ранее болевших БА, отмечена в 71% случаев, а у лиц с впервые выявленной БА в 67% случаев. Препарат назначался пациентам при госпитализации через небулайзер.

Препараты аминофиллина внутривенно принимало большинство пациентов обеих групп (93-97%). Высокая частота назначения противомикробных препаратов (37%) отмечена у пациентов с впервые выявленной БА, в отличие от пациентов группы, имевших диагностированную БА ранее (28,3%), что указывало на необходимость лечения бактериальной инфекции, которая могла стать пусковым фактором для влияния на реактивность бронхов и способствовать заболеванию БА.

Исследование полиморфизма бета₂-адренорецепторов у 70 пациентов БА позволило определить частоту носительства потенциально неблагоприятных гетерозиготных и гомозиготных вариантов, что может снижать ответ на коротко- и длительно-действующие бета-агонисты. Выявление гомозиготных вариантов Glu/Glu (15,7%) пациентов с БА является причиной снижения адаптации.

Определение активности метаболических процессов при участии СУР 3А4 среди 40 лиц, страдающих БА, показало его снижение у 22 пациентов, что приводило к уменьшению эндогенного метаболита 6β-гидрокортизол в моче и величине метаболического отношения 6β-гидрокортизол /кортизол <1,0. Пациенты с низким метаболическим отношением (МО <1) имеют более благоприятный ответ на фармакотерапию БА, что проявляется низкой частотой госпитализаций. Показатель метаболического отношения 6β-гидрокортизол /кортизол в моче ≥ 1 связано с сохранением активности СУР 3А4. Клиническое

течение заболевания отличалось частыми госпитализациями (2-5 раз) за период наблюдения, что было связано отсутствием контроля БА.

Выводы

1. Структура лекарственных назначений пациентов с впервые выявленной БА и у лиц, ранее болевших БА, включает назначение ингаляционных ГКС в 56,7-61,4% случаев, системных ГКС – у 95-97% пациентов, беродуала – 67-71 %, аминофиллина – 93-97% пациентов.
2. Высокая частота полиморфизма бета2-адренорецепторов Gly/Arg (84,2%) и Gln/Glu (58,5%) объясняет необходимость назначения аминофиллина у 93-97% пациентов, механизм действия которого не связан с бета2-адренорецепторами.
3. Контроль метаболических процессов дает возможность для прогноза более тяжелого течения заболевания БА при сохранении активности СУР 3А4.

Персонализированная антитромбоцитарная терапия у пациентов при остром коронарном синдроме

Батищева Г.А., Дубровский А.А., Гончарова Н.Ю., Щиголь А.А.
ФГБОУ ВО ВГМУ ИМ. Н.Н.Бурденко, Воронеж, bat13@mail.ru

Актуальность. Протективные возможности препаратов группы антиагрегантов снижают риск повторных коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Сочетанный прием двух лекарственных средств, снижающих функциональную активность тромбоцитов, лежит в основе стратегии двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) после перенесенного острого инфаркта миокарда. Клинические исследования показали эффективность одновременного приема ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела либо ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора в течение 12 месяцев, что позволило снизить частоту повторных инфарктов миокарда. Вариабельность ответа на антиагрегантную терапию может быть связана с резистентностью к компонентам ДАТТ. Актуальное значение имеет оценка индивидуального ответа на прием препаратов, входящих в ДАТТ, что особенно важно для клопидогрела, метаболизм которого имеет генетически обусловленную зависимость от активности цитохрома Р450.

Цель исследования – оценка индивидуального ответа на двойную антитромбоцитарную терапию у пациентов ИБС с учетом генетического полиморфизма СУР 2С19 и функционального состояния тромбоцитов.

Материалы и методы - проспективное наблюдение 105 пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST) с оценкой функции тромбоцитов по результатам оптической агрегатометрии по Борну (индукторы агрегации АДФ 0,1 мКм, 1,0 мКм и 5,0 мКм; арахидоновая кислота) на 5-6 сутки госпитализации. Определение генетического полиморфизма СУР2С19 включал отбор проб венозной крови для ПЦР объемом 2 мл с добавленной в качестве антикоагулянта ЭДТА. Реагенты для выделения ДНК «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА», исследование частоты носительства аллельных

вариантов гена CYP2C19 проводили с использованием набора «SNP-ЭКСПРЕСС-RV» ООО НПФ "Литех" (Россия).

Результаты: Спонтанная агрегация без добавления индуктора агрегации при оценке R-кривой в значениях, превышающих норму $2 \pm 1,1$ (> 3 ед) была установлена у 18 пациентов, при этом повышенный результат (1,5-3 ед.) имели 40 пациентов из числа обследованных лиц.

Агрегатометрия с применением индуктора агрегации 5,0 мКм АДФ составила $24,5 \pm 11,7$ %, что свидетельствовало об эффективности проводимой антиагрегантной терапии. Целевых показателей гипоагрегации достигали 59,8% пациентов ($n=61$), однако в результате контроля агрегации у 26 пациентов на фоне приема препаратов (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) выявлены показатели остаточной реактивности тромбоцитов (уровень Т-кривой более 25%, сохранение второй волны агрегации при применении АДФ в разведении 5,0 мКм). Это свидетельствовало о недостаточной эффективности проводимой ДАТТ. Агрегатометрия с применением в качестве индуктора агрегации арахидоновой кислотой показала, что показатели выше пороговых значений ($T > 10\%$) имели 11% пациентов. Полученные данные указывали на аспиринорезистентность. При этом пациенты имели более высокие показатели MPV и PLCR в тромбоцитограмме (MPV $11 \pm 1,2$ и PLCR $32,2 \pm 7,6$), в сравнении с пациентами, отличающихся низким ответом на индукцию арахидоновой кислотой и гипоагрегацией (MPV $8,9 \pm 1,1$ и PLCR $21,5 \pm 8,7$) ($p < 0,05$). У 4 пациентов (3,9%) отмечено полное отсутствие эффекта ДАТТ, то есть, несмотря на прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, установлено сохранение агрегационной активности тромбоцитов.

Таким образом, оценка функциональной активности тромбоцитов на прием ДАТТ (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) позволила в клинических условиях у 25,4% пациентов установить недостаточный эффект клопидогрела, у 11% пациентов – низкую эффективность к ацетилсалициловой кислоте, и полное отсутствие эффекта ДАТТ у 3,9% пациентов.

При изучении отдаленных исходов все пациенты после перенесенного ОИМбпСТ были распределены на три группы наблюдения:

1 группа ($n=45$), из которых 11 мужчин и 34 женщины, возраст пациентов $73,5 \pm 9$ лет. Все пациенты имели стабильное клиническое состояние после перенесенного ОИМбпСТ, регулярно получали ДАТТ в течение 12 месяцев. При фармакогенетическом тестировании в группе было выявлено, что 29 пациентов имели нормальный уровень метаболизма клопидогрела, 8 человек имели полиморфизм c.681 G>A (медленные метаболизеры - 2C19*2), у 6 пациентов был вариант полиморфизма по типу мутационной гетерозиготы по гену c.C806T, а 2 человека - вариант быстрого метаболизма 2C19*17*17 (полиморфизм гена c.C806T)

2 группа ($n=39$), имели ухудшение течения заболевания в течение 12 месяцев после перенесенного ОИМбпСТ на фоне регулярного приема ДАТТ. Во вторую группу вошли 21 мужчина и 18 женщин, средний возраст $68,7 \pm 8$ лет. Пациенты в течение года обращались за медицинской помощью ≥ 1 раз, 18 человек имели госпитализацию, связанную с проявлениями ИБС.

Генетически неизменный вариант активности изофермента 2C19 продемонстрировали 12 пациентов, полиморфизм по гену с.С806Т («быстрый метаболит») был у 12 пациентов. Медленный метаболизм по с.636 G>A проявился у 5 пациентов, а медленный по с.681 G>A у 10 пациентов.

3 группа (n=21), у которых в течение 12 месяцев наблюдения были повторные сосудистые события, возраст пациентов составил 74,5±13 лет. Нормальный уровень метаболизма клопидогрела (отсутствие любых генетических вариантов, отличных от нормальных) имели 5 пациентов. В этой группе пациентов мутационные изменения носили характер изменений генов с.681 G>A и с.636 G>A, свидетельствующие о медленном метаболизме: изменения с.636 G>A имели 9 пациентов, а изменения с.681 G>A 7 пациентов.

Выводы: полученные данные указывают на необходимость контроля индивидуального ответа на прием ДАТТ на основе фенотипа и генотипа пациента, что позволит проводить персонализированную антиагрегантную терапию.

**Фармакокинетика лозартана и амлодипина у пациентов с
артериальной гипертензией и хроническим болевым синдромом**
Батищева Г.А., Смирнов В.В., Карташова Э.Ш., Котельникова Т.Е.
ФГБОУ ВО ВГМУ ИМ. Н.Н.Бурденко, Воронеж, bat13@mail.ru

Актуальность. Артериальная гипертония (АГ) является распространенным заболеванием органов кровообращения. Сочетание АГ и хронического болевого синдрома может приводить к дополнительному подъему АД. Среди препаратов для терапии АГ в клинической практике рекомендуются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) в сочетании с диуретиками. Персонализированная терапия связана с оценкой индивидуальных особенностей биотрансформации препаратов у пациентов, поскольку метаболизм БРА зависит от активности CYP 2C9, а биотрансформация БКК происходит при участии CYP 3A4 и CYP 3A5. Актуальное значение имеет разработка алгоритмов эффективной терапии на основе тестирования генетического полиморфизма CYP 2C9 и активности CYP 3A4.

Цель исследования – обеспечение антигипертензивного эффекта у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической болью в спине.

Материалы и методы - наблюдение 86 пациентов с хронической болью в спине и артериальной гипертензией, госпитализированных в ЧУЗ «КБ «Медицина – РЖД» г. Воронеж» в 2022-2024 гг. В исследовании учитывались результаты терапии пациентов 1 группы (n=42), принимавших лозартан 50 мг + индапамид 2,5 мг и 2 группы (n=44), фармакотерапия которых включала амлодипин 5 мг + индапамид 2,5 мг, при госпитализации и при выписке через 10 дней приема препаратов.

При госпитализации всем пациентам проводилось генетическое тестирование для определения полиморфизма CYP2C9 с применением набора

«ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» методом ПЦР в режиме реального времени с помощью наборов «SNP-ЭКСПРЕСС-PB». У пациентов выполняли контроль активности CYP2C9 по концентрации лозартана и его активного метаболита E-3174 в моче (лозартановый тест), собранной в течение 8-ми часов после приема 50 мг лозартана. Концентрацию препарата и его метаболита определяли ВЭЖХ-МС (Shimadzu UFLC).

Для контроля активности CYP3A4 определяли соотношение 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче, собранной в утренние часы, методом хромато-масс-спектрометрического анализа (Agilent Technologies, Inc., USA). Исследование выполняли в лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА.

Результаты - сравнительный анализ АД при фармакотерапии препаратами «лозартан + индапамид» с учетом результатов фармакогенетического тестирования показал, что у 17 пациентов с генотипом «медленных» метаболиторов (CYP2C9*1/2 и CYP2C9*2/2) происходило снижение САД дневного на 7 мм рт ст, САД ночного на 10 мм рт ст. и ДАД ночного на 10 мм рт ст. ($p < 0,05$). Для 25 пациентов с генотипом (CYP2C9 *1/*1, «нормальные» метаболиторы) изменение показателей САД и ДАД было недостоверным.

При проведении лозартанового теста получены различия между группами пациентов по метаболическому отношению (активный метаболит E-3174/лозартан). При варианте CYP2C9*1/2 и CYP2C9*2/2 концентрация лозартана в плазме была достоверно выше ($4,1 \pm 0,7$ нг/мл), в отличие от пациентов с сохранением активности процессов метаболизма ($2,9 \pm 0,2$ нг/мл) при CYP2C9 *1/*1. Это объясняет снижение процессов биотрансформации препарата у пациентов с «медленным» метаболическим статусом. В результате происходило увеличение метаболического отношения у «нормальных» метаболиторов до $MO = 1 \pm 0,1$ в отличие от «медленных» метаболиторов, у которых $MO = 0,5 \pm 0,07$ ($p = 0,00026$).

Активность биотрансформации при участии CYP 3A4 была снижена у пациентов с уменьшением эндогенного метаболита 6 β -гидрокортизол в моче, что давало величину метаболического отношения 6 β -гидрокортизол /кортизол $< 1,0$ у 24 пациентов, получавших амлодипин + индапамид. Показатель метаболического отношения 6 β -гидрокортизол /кортизол в моче ≥ 1 был связан с сохранением активности CYP 3A4 у 20 пациентов.

Пациенты ($n=24$) с низким метаболическим отношением ($MO < 1$) снижали АД - при поступлении САД $= 145,7 \pm 6,4$ мм рт ст, при выписке $121,7 \pm 1,4$ мм рт ст ($p < 0,05$), в отличие от пациентов с $MO \geq 1$ ($n=20$), у которых показатели САД при поступлении $146,9 \pm 4,3$ мм рт ст, при выписке $141,1 \pm 5,3$ мм рт ст.

В исследовании был разработан алгоритм фармакотерапии АГ у пациентов с хроническим болевым синдромом на основе генетических особенностей CYP 2C9 и метаболической активности фермента CYP 3A4. При выявлении у пациентов генотипов CYP2C9*1/*2 или *2/*2 прогнозируется снижение АД на прием лозартана+индапамид. У пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 необходима смена препарата лозартан на амлодипин, эффективность которого

не зависит от СУР 2С19, а определяется активностью СУР 3А4 по метаболическому отношению 6β -гидрокортизол/кортизол.

Выводы

1. Антигипертензивный эффект комбинации «лозартан+индапамид» отмечен при варианте СУР2С9*1/2 и СУР2С9*2/2, в отличие от пациентов с сохранением скорости метаболизма СУР2С9*1/1 и метаболическим отношением $> 0,5$, по данным лозартанового теста.
2. Снижение показателей АД на прием препаратов «амлодипин+индапамид» установлено у пациентов с низкой активностью СУР 3А4 при величине метаболического отношения 6β -гидрокортизол /кортизол в моче $< 1,0$.

Влияние галоперидола, бромокриптина, дофамина и их совместного применения на лимфоциты крыс в тесте образования розеток с эритроцитами барана

Батурина М.В., Бейер Э.В., Грудина Е.В.

ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, г. Ставрополь, nimdark@mail.ru

Актуальность. Сложность персонализированной психофармакотерапии психических расстройств определяет необходимость изучения механизмов действия антипсихотических средств. Показано, что лимфоциты располагают таким же набором рецепторов, как и нейроны. Это позволило ряду исследователей рассматривать лимфоциты больных шизофренией, как модель для прогнозирования эффективности нейролептиков. Для реализации такого подхода удачной моделью может быть тест розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), учитывая его способность отражать изменение активности клеток и состояние рецепторов их мембран. В связи с этим представлялось интересным оценить в тесте Е-РОК влияние на лимфоциты здоровых крыс антагониста дофаминовых рецепторов - галоперидола, агониста этих же рецепторов – бромокриптина, а также воздействие дофамина изолированно и в сочетании с этими препаратами.

Цель. Оценить влияние на изолированные лимфоциты крыс в тесте Е-РОК галоперидола, бромокриптина, дофамина при их изолированном и совместном применении.

Материалы и методы. У здоровых нелинейных крыс получали пул венозной крови, из которой выделяли лимфоциты с помощью фиколл-пака. Определение специфических поверхностных свойств Т-лимфоцитов проводили методом спонтанного Е-РОК с нагрузочными тестами. Готовили растворы галоперидола и бромокриптина в концентрации 40 мкг/мл. Данная концентрация не оказывает токсического действия на клетки. Использовали также раствор рекомбинантного дофамина (крысы). Контролем в нагрузочных пробах служил физиологический раствор. При проведении Е-РОК использовали 0,05% взвесь эритроцитов барана. Применяли оптимальное соотношение лимфоцит/эритроцит 1:50. К 100 мкл суспензии лимфоцитов добавляли 100 мкл

раствора исследуемого вещества, осаждали центрифугированием в течение 3 мин при 1500 об/мин; инкубировали 20 мин при 37°C и 1 час при температуре 4°C. Добавляли взвесь эритроцитов барана, которую осаждали центрифугированием, инкубировали 40 мин при 4°C. Из осадка готовили мазки. Для морфологического изучения розеткообразующих клеток мазки окрашивались азур-эозином по Романовскому-Гимзе. Подсчитывали по 300 лимфоцитов в трех параллельных пробах и определяли количество розеткообразующих клеток в процентах. Оценивали количество 0-лимфоцитов и лимфоцитов с низкой (в розетке 3-5), средней (6-8) и высокой (>8 эритроцитов барана) плотностью рецепторов. Полученные результаты подвергались статистическому анализу с помощью статистического пакета программ Statistica-12 с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Результаты. Применение галоперидола приводило к увеличению общего количества Т-лимфоцитов, по сравнению с контролем, преимущественно за счет увеличения количества высокоавидных (в розетке >8 эритроцитов) (на 59%). При этом количество 0-лимфоцитов уменьшалось (на 45%). Это может рассматриваться как активация лимфоцитов с увеличением количества мембранных рецепторов. Применение бромокриптина сильнее чем галоперидол (на 25%) увеличивало общее количество Т-лимфоцитов. При этом в два раза большим было количество клеток с 6-8 и >8 эритроцитами в розетках. Количество 0-лимфоцитов наоборот снижалось в 3,3 раза по сравнению с контролем, и в два раза - по сравнению с галоперидолом. Проведение нагрузочной пробы с дофамином также стимулировало активность клеток сопоставимо с действием бромокриптина. Однако, по сравнению с бромокриптином дофамин заметно сильнее снижал количество низкоавидных Т-лимфоцитов (3-5 эритроцитов) (на 32%), но в меньшей степени уменьшал количество 0-лимфоцитов. При проведении нагрузочных проб с последовательным применением галоперидола и затем дофамина, было обнаружено, что количество 0-лимфоцитов по сравнению с контролем практически не изменялось и было выше, чем в серии с одним галоперидолом и в опыте с одним дофамином. Общее количество Т-лимфоцитов было меньше, чем при использовании галоперидола (на 14%) и особенно одного дофамина (на 20%). При этом количество высокоавидных клеток (> 8 эритроцитов) оставалось таким же, как при использовании одного дофамина. Однако число среднеавидных (6-8 эритроцитов) и низкоавидных (3-5 эритроцитов) было ниже на 29% по сравнению с одним дофамином.

При последовательном использовании бромокриптина и дофамина было обнаружено, что по сравнению с контрольным использованием физиологического раствора в тесте Е-РОК наблюдалась активация лимфоцитов с увеличением общего количества Т-лимфоцитов (на 52%), существенного повышения числа клеток с 6-8 эритроцитами (в 2,6 раза) и клеток с розетками >8 эритроцитов (в 4 раза). По сравнению с тестами при применении одного бромокриптина или одного дофамина, при сочетанном использовании бромокриптина и дофамина статистически достоверных отличий не было обнаружено.

Выводы. Тест Е-РОК с изолированными лимфоцитами крови крыс позволяет оценить влияние дофаминергических средств на специфические мембранные рецепторы клеток. При этом галоперидол повышает активность Т-лимфоцитов, что, видимо, связано с его преимущественным блокирующим влиянием на дофаминовые рецепторы 2 типа. В связи с этим может происходить активация эндогенным лимфоцитарным дофамином мембранных рецепторов 1 типа, стимулирующих образование циклического АМФ. Добавление к галоперидолу дофамина в нагрузочный Е-РОК тест приводит к еще большей активации Т-лимфоцитов с накоплением высокоavidных клеток, возможно в связи с выраженной стимуляцией дофаминовых рецепторов 1 типа. Применение агониста дофаминовых рецепторов – бромокриптина или использование в тесте дофамина вызывало активацию Т-лимфоцитов.

Разработка новых прооксидантов как эффективная стратегия создания перспективных противоопухолевых препаратов

Бегунов Р.С.^{1,2}, Александрова Ю.Р.^{1,3}, Астафьева Д.А.², Неганова М.Е.^{1,3}

1 - ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, г. Ярославль, begunov@uniyar.ac.ru

2 - ФГБОУ ВО ЯрГУ Минобрнауки РФ, г. Ярославль, cherry23_00@mail.ru

3 - ФГБУ Н ИНЭОС РАН, г. Москва, aleksyu@ineos.ac.ru, neganova83@mail.ru

Актуальность. В настоящее время злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности. Основными способами борьбы с онкологиями являются хирургические операции, лучевая, химио- и иммунотерапия. При этом использование химических препаратов входит практически во все курсы лечения злокачественных новообразований. Применяемые при этом соединения обладают различными биологическими механизмами действия, приводящими к подавлению и гибели опухолей. Многие из известных противоопухолевых препаратов являются малоэффективными и не могут использоваться для лечения некоторых видов онкопатологий. В связи с этим возникает сложная проблема по поиску новых веществ, способных, действуя на различные биомишени, подавлять жизнедеятельность и рост трансформированных клеток.

Привлекательной мишенью при создании новых противоопухолевых препаратов, отличающихся селективностью и сниженными побочными эффектами, являются процессы, связанные с окислительным стрессом, а также митохондриальной дисфункцией. Многие виды опухолевых клеток для того, чтобы защитить себя от токсичности активных форм кислорода (АФК), производимых митохондриями, усиливают внутреннюю антиоксидантную защиту, а также обладают гиперполяризованной митохондриальной мембраной. Это приводит к нарушению способности данных органелл активировать процессы, ассоциированные с открытием митохондриальных пор перехода проницаемости и высвобождением проапоптотических факторов. Появляется

резистентность к апоптозу и нечувствительность к антипролиферативным сигналам. В связи с этим поиск АФК-генерирующих агентов (прооксидантов) и модуляторов собственной системы антиоксидантной защиты клетки является многообещающей стратегией разработки терапевтических средств. Подобным прооксидантным действием отличается ряд конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота.

Цель работы. Создание новых эффективных противоопухолевых препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза онкозаболеваний, такие как окислительный стресс, функционирование митохондрий и апоптоз на основе соединений, содержащих в своей структуре конденсированный бензимидазольный фрагмент.

Материалы и методы. В качестве потенциальных противоопухолевых веществ использовали не описанные ранее в литературе диалогенпроизводные 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]- и пиридо[1,2-а]бензимидазол-6,9-диона.

Культуры клеток человека опухолевого происхождения A549, SH-SY5Y, Нер-2, HeLa и MCF-7 выращивали в среде DMEM, содержащей эмбриональную телячью сыворотку, L-глутамин и пенициллин-стрептомицин. Культивирование проводили при 37 °C в увлажненной атмосфере CO₂.

Жизнеспособность клеток определяли с помощью теста МТТ. Метод основан на способности живых клеток восстанавливать МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) до нерастворимого формазана. Количество продуцируемого формазана отражает жизнеспособность клеток.

В экспериментах использовали самцов нелинейных крыс массой 200-220 г. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с решениями Комиссии по биоэтике.

Для изучения влияния соединений на процесс перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс использовали модифицированный вариант ТБК-теста. Метод основан на реакции 2-тиобарбитуровой кислоты с малоновым диальдегидом.

Трансмембранный потенциал митохондрий печени крыс измеряли с помощью потенциалзависимого индикатора сафранина А.

Результаты. Исследуемые соединения оказывали высокое цитотоксическое действие на все исследуемые линии клеток в диапазоне величины IC₅₀ от 3.76 до 10.60 мкМ. Цитотоксический эффект синтезированных веществ был сравним или в несколько раз превышал таковой у коммерческих противоопухолевых препаратов тамоксифена и Митомицина С.

В дополнение к исследованиям по определению цитотоксического профиля соединений, были оценены возможные механизмы цитотоксического действия, включая влияние на перекисное окисление липидов и функцию митохондрий - потенциал митохондриальной мембраны.

Было установлено, что исследуемые соединения способны провоцировать перекисное окисление липидов гомогената мозга крыс, что характеризуется большим накоплением конечного продукта деструкции липидов мембран –

малонового диальдегида в системе и концентрационно-зависимо деполяризовать мембрану изолированных митохондрий.

Выводы. Цитотоксическая активность синтезированных 7,8-дигалоген-1,2,3,4-тетрагидро- и пиридо[1,2-а]бензимидазол-6,9-дионов может быть связана со способностью данных веществ вызывать окислительные повреждения в опухолевой клетке и оказывать дестабилизирующее действие на митохондрии. В результате происходит запуск каскада клеточной гибели по пути апоптоза, за счет выхода во внутриклеточное пространство проапоптотических факторов, содержащихся в данных органеллах. Поиск новых эффективных противоопухолевых веществ для химиотерапии злокачественных новообразований из представителей данного класса веществ является актуальным и перспективным направлением.

Работа выполнена в рамках Госзадания ФГБОУ ВО ЯГМУ на 2025 г по теме «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».

Поиск перспективных противовоспалительных, анальгетических и антипиретических средств среди производных конденсированных 3-аминетиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

Бибик И.В., Покровский М.В.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Актуальность. Выраженный болевой синдром различного генеза остается одной из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью как в глобальном масштабе, так и в Российской Федерации. В современной медицине приоритет отдается мультимодальной анальгезии, основанной на принципах патогенетического воздействия на основные звенья ноцицептивной системы. Такой фармакодинамический подход обеспечивает синергизм анальгетических эффектов за счет одновременного влияния на периферические и центральные механизмы формирования боли.

Ненаркотические анальгетики и НПВС занимают важное место в клинической практике как средства симптоматической терапии болевого синдрома, лихорадки и воспалительных процессов. Однако их применение сопряжено с существенными ограничениями, обусловленными недостаточной безопасностью и широким спектром противопоказаний. Эти факторы определяют актуальность поиска новых лекарственных соединений, которые сочетали бы высокую терапевтическую эффективность с повышенным профилем безопасности.

Современные исследования в области медицинской химии все чаще фокусируются на разработке N,S-содержащих гетероциклических соединений, где α -цианотиоацетамид (CAS 7357-70-2) выступает ключевым синтоном. Особый интерес представляет изучение фармакологического

потенциала новых тиенопиридиновых производных, синтезированных на основе данного цианотиоацетамидного фрагмента.

Цель исследования: изыскание в ряду производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов новых эффективных и безопасных средств с анальгетической, жаропонижающей и противовоспалительной активностью.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проведены на 935 беспородных крысах-самцах и самках массой 220-250 г. В работе изучали 10 новых гетероциклических соединений, содержащих структурные фрагменты 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина, которые предположительно могут модулировать активность рецепторов и ферментов антиноцицептивной системы. Исследуемые соединения имели следующие лабораторные шифры: **AU-04288, AU-04271, AZ-023, AZ-383, AZ-169, AZ-257, AZ-213, AZ-420, AZ-331 и AZ-729.** В рамках настоящего исследования, дизайном эксперимента предполагалась и была реализована, комплексная фармакологическая оценка новых конденсированных производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов, включавшая изучение их антиноцицептивной и антиэкссудативной активности, а также тщательный анализ профиля безопасности.

На предварительном этапе исследования, предшествующем разработке дизайна исследования, был выполнен компьютерный биоскрининг 350 производных цианотиоацетамида, синтезированных *de novo* в научно-исследовательской лаборатории "ХимЭкс" под руководством проф. Кривоколыско С.Г. Скрининг был направлен на выявление наиболее перспективных соединений с потенциальной способностью взаимодействовать с биологическими мишенями, ассоциированными с развитием болевого синдрома, воспалительных процессов и лихорадочных состояний.

Результаты проведенных исследований выявили ряд перспективных соединений среди новых производных α -цианотиоацетамида. Эти соединения демонстрируют выраженную анальгетическую, антипиретическую и противовоспалительную активность, превосходящую препараты сравнения (метамизол натрия, нимесулид, ацетилсалициловую кислоту и парацетамол) в десятки раз. Особого внимания заслуживает благоприятный профиль безопасности новых соединений - они обладают низкой острой токсичностью ($LD_{50} \geq 5000$ мг/кг, что соответствует 5 классу токсичности) и минимальным органопатологическим действием при длительном введении. Наибольший интерес представляют образцы **AZ-383, AZ-420, AZ-023 и AZ-331**, которые сочетают высокую фармакологическую активность с безопасностью.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать к дальнейшему изучению четыре новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина из ряда α -цианотиоацетамидов (**AZ-023, AZ-331, AZ-420 и AZ-383**) в качестве перспективных соединений для разработки лекарственных препаратов. Эти соединения демонстрируют выраженную триаду фармакологических эффектов: анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие, что подтверждает их терапевтический потенциал.

Исследование in vivo гепатопротекторного действия нового производного цианотиоацетамида

Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Бухтоярова Д.Р., Кривоколыско С.Г.
ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России, г. Луганск,
helen_bibik@mail.ru

Актуальность. Существующие на сегодняшний день нестероидные противовоспалительные средства и ненаркотические анальгетики, широко используемые для купирования боли и воспаления, обладают существенным недостатком – гепатотоксичностью. Длительное или бесконтрольное применение этих препаратов может приводить к серьезным поражениям печени, что значительно ограничивает их использование. В связи с этим, разработка новых молекул, сочетающих в себе анальгетическую и противовоспалительную активность с гепатопротекторными свойствами, представляет собой перспективное направление в фармакологии и является крайне актуальной задачей, направленной на повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии. В результате синтеза новых 350 производных а-цианотиоацетамида было обнаружено соединение с шифром d02-123, которое, по данным виртуального биоскрининга и исследований на животных, обладает мощными анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Цель исследования: Провести оценку гепатопротекторной активности соединения d02-123, производного цианотиоацетамида, обладающего анальгетическими и противовоспалительными свойствами, в условиях in vivo на экспериментальной модели острого гепатита, индуцированного парацетамолом.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 40 самцов белых крыс с массой тела 250-280 г. Животные были рандомизированы методом конвертов на четыре группы (n=10 в каждой): интактная группа, контрольная группа, группа сравнения (референтная) и опытная группа. Острый медикаментозный гепатит индуцировали внутрижелудочным введением парацетамола в дозе 1500 мг/кг в течение первых двух дней эксперимента. Животным контрольной группы вводили внутрижелудочно 0,9% раствор натрия хлорида (по 2 мл), группе сравнения – тиотриазолин (10 мг/кг), опытной группе – исследуемое производное а-цианотиоацетамида (d02-123) в дозе 5 мг/кг. Введение тиотриазолина и производного цианотиоацетамида осуществлялось однократно в сутки в течение трех дней за час до введения парацетамола. На пятые сутки эксперимента осуществляли забор крови из бедренной вены для биохимического анализа. Определение концентраций общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе.

Результаты. Индуцированное повреждение печени в контрольной группе привело к статистически значимому повышению уровней общего билирубина,

прямого билирубина, АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы по сравнению с интактной группой ($p < 0.05$). В группах, получавших тиотриазолин и d02-123, наблюдалась тенденция к нормализации биохимических показателей. В частности:

1. Общий билирубин: Уровни общего билирубина в группах тиотриазолина (0.87) и d02-123 (1.02) были сопоставимы с показателями интактной группы (0.89) и значительно ниже, чем в контрольной группе (2.5).

2. Прямой билирубин: Аналогичная тенденция наблюдалась и для прямого билирубина. Тиотриазолин (0.99) показал значения, близкие к интактной группе (0.93), а d02-123 (0.73) продемонстрировал даже более низкий уровень по сравнению с интактной группой.

3. АлАТ: Уровни АлАТ в группах тиотриазолина (58.02) и d02-123 (56.17) были значительно ниже, чем в контрольной группе (85.97) и приближались к значениям интактной группы (53.97).

4. АсАТ: Применение тиотриазолина (153.43) и d02-123 (141.8) привело к значительному снижению уровня АсАТ по сравнению с контрольной группой (317.83), приближая значения к показателям интактной группы (195.5).

5. Щелочная фосфатаза: Активность щелочной фосфатазы в группах тиотриазолина (136.575) и d02-123 (197.35) была ниже, чем в контрольной группе (337.72).

Выводы. Новое производное а-цианотиоацетамида с шифром d02-123 продемонстрировал сопоставимую с тиотриазолином эффективность в отношении снижения уровней общего билирубина и АлАТ, а также превзошел препарат сравнения по способности снижать уровень прямого билирубина и активности АсАТ. Активность щелочной фосфатазы под действием d02-123 также снижалась, показывая тенденцию к нормализации. Полученные данные позволяют заключить, что d02-123 обладает выраженным гепатопротекторным действием и может быть перспективным для дальнейшего изучения в качестве средства для коррекции патологий печени.

Поиск и разработка новых пептидных соединений с различными видами фармакологической активности при помощи методов машинного обучения

Болатчиев А.Д.^{1,2}, Батурин В.А.¹, Диденко Н.Н.¹, Кумукова Д.М.¹,
Веретенников Т.А.¹

1 - ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, dr.pharmacol@yandex.ru

2 - ООО «Альбоген» (участник «Сколково»), г. Ставрополь

Актуальность. *De novo* разработка инновационных (оригинальных) лекарственных препаратов представляет собой актуальную задачу современной науки. «Дефицит» химического пространства в области низкомолекулярных соединений определяет необходимость поиска и разработки веществ с большей молекулярной массой (например, белковых генно-инженерных препаратов, пептидных соединений). В последние годы на фармацевтический рынок было выведено несколько пептидных лекарственных препаратов-блокбастеров (семаглутид и др.). Различные методы машинного обучения (ML) являются перспективной технологией для *de novo* генерации и последующего *in silico* отбора сотен миллионов патентоспособных пептидных соединений. Ранее нами была разработана IT-платформа PeptiGen для разработки пептидных соединений с различными видами фармакологической активности.

Цель: провести первичный скрининг пептидных соединений, разработанных с помощью ML на платформе PeptiGen.

Материалы и методы. *De novo* дизайн пептидных соединений был осуществлен с помощью программного продукта PeptiGen, работающего на принципах глубокого ML. Был использован метод «майнинга» пептидов (mining for encrypted peptides) из известных протеомов двух живых организмов: бактерии *Blautia producta* (компонент нормальной микрофлоры кишечника человека) и *Heterocephalus glaber* (голый землекоп). Из каждого протеома было выбрано несколько коротких линейных пептидов для синтеза и последующего экспериментального скрининга. Из протеома *B. producta* был выбран 1 пептид (ABP5), состоящий из 9 аминокислотных остатков (а.о.), из *H. glaber* было выбрано 3 пептида (NKM9, NKM14 и NKM17) – от 8 до 11 а.о. Пептиды были синтезированы методом твердофазного Fmoc-синтеза с помощью автоматического синтезатора JBMS-96-A (Jianbang Pharmacy Technology Co.,Ltd.); пептиды были очищены (чистота >95%) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (на колонке YMC-Triart C18 (4.6*250мм*5мкм)). Для пептида ABP5 была исследована антибактериальная активность методом серийных разведений *in vitro* в отношении ряда микроорганизмов, были определены величины минимальной подавляющей концентрации (МПК). Для пептидов голого землекопа была исследована противоопухолевая активность *in vitro* (метод EZ4U – модификация теста МТТ) в отношении клеток меланомы SK-MEL-2 (ATCC HTB-68; ООО «БиолоТ», Россия), метастатической аденокарциномы поджелудочной железы (AsPC-1) и карциномы легкого (A549). Оптическую

плотность раствора в лунках планшета измеряли при длине волны 450 нм, вычитая величину оптической плотности при 620 нм, как фоновую, с помощью многофункционального фотометра-имиджера Cytation 1 и выражали в % относительно положительного контроля (100%). Кроме того, была исследована токсичность соединений *in vitro* в отношении клеток почки человека (HEK293) и печени человека (Hep G2). Линии AsPC-1, A549, HEK293 и Hep G2 были предоставлены центром коллективного пользования «Коллекция культур клеток позвоночных», Институт Цитологии РАН, Россия.

Результаты. Пептид АВР5 обладал выраженной антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Далее представлены медианные величины МПК после трех независимых экспериментов. *Staphylococcus aureus* (клинические изоляты, метициллин-устойчивые): 4 мкг/мл; *Enterococcus faecalis* (клинические изоляты, метициллин-устойчивые): 0,5 мкг/мл; *Proteus vulgaris* (клинические изоляты): 16 мкг/мл; *Escherichia coli* (ATCC BAA-2469; карбапенем-устойчивые) 4 мкг/мл; *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 19429; карбапенем-устойчивые): 8 мкг/мл; *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA-1605; карбапенем-устойчивые): 8 мкг/мл; *Klebsiella pneumoniae* (ATCC BAA-1705; карбапенем-устойчивые): 4 мкг/мл. Из пептидов голого землекопа НКМ9 обладал противоопухолевой активностью в отношении всех исследованных видов опухолей в концентрации 7 мкг/мл (6,03 мкМ): в отношении меланомы: 63,07% (3,318%, 7,228 – здесь и далее ошибка средней и t-критерий; сравнение с контролем); метастатической аденокарциномы поджелудочной железы: 85,76% (3,496%, 3,230); карциномы легкого: 75,79% (6,367%, 2,494). Цитотоксичность пептидов АВР5 и НКМ9 была исследована в диапазоне от 50 до 200 мкг/мл. Антибактериальный пептид АВР5 не обладал цитотоксическим действием в отношении клеток почки и печени. Пептид НКМ9 в концентрации 50 мкг/мл обладал нефротоксическим действием: 58,10% (9,31%, 2,772) и гепатотоксическим действием: 61,76% (8,736%, 3,727).

Выводы. Методы глубокого машинного обучения позволяют искать и разрабатывать инновационные (оригинальные) пептидные соединения с требуемой активностью. Кроме того, применение данных подходов позволяет с высокой точностью предсказывать наличие фармакологического действия, что в конечном итоге снижает затраты на скрининг молекул-кандидатов, поскольку требуется синтезировать малое количество веществ по сравнению с классическим подходом, где требуется синтез библиотек соединений, состоящих из тысяч веществ. В данной работе нами впервые было показано, что применение IT-платформы PeptiGen, а именно метода «майнинга» пептидов, позволяет выделять короткие пептидные соединения в протеомах живых организмов. В качестве экспериментальной валидации мы впервые идентифицировали в протеоме бактерии *B. producta* перспективный антибактериальный пептид АВР5, активный в отношении ряда антибиотикоустойчивых микроорганизмов. Более того, в протеоме голого землекопа (самый долгоживущий грызун) мы впервые обнаружили короткий пептид НКМ9 с противоопухолевой активностью. Открытые пептиды являются перспективными соединениями для дальнейших научных исследований с целью их оптимизации и поиска механизмов действия.

Гепатопротекторная активность новосинтезированных дериватов α-цианотиоацетамида и их влияние на печеночные пробы на фоне моделирования хронического парацетамольно-алкогольного гепатита у крыс

Бухтоярова Д.Р.¹, Бибик Е.Ю.^{1,3}, Кривоколыско С.Г.^{1, 2}

1 - ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Свт. Луки» Минздрава России, г. Луганск,
kanclgmu@mail.ru

2 - ФГБОУ ВО «ЛГУ им. Вл. Даля» Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации, г. Луганск, dahl.univer@yandex.ru

3 - ФГАОУ ВО «НИУ «БелГУ», Минздрава России, г. Белгород, Info@bsuedu.ru

Актуальность. Регулярное употребление алкоголя в больших или даже малых дозах со временем приводит к возникновению токсических проявлений со стороны гепатобиллиарной системы, а также повышает степень тяжести лекарственных поражений печени, вызванных применением наиболее часто используемых препаратов, к примеру, таких как ненаркотические анальгетики или НПВС. Синтезированные на базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» новые производные цианотиоацетамида являются перспективными производными для дальнейшей разработки лекарственных средств с высокой анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей и гепатопротекторной активностью.

Цель. Исследовать гепатопротекторную активность новосинтезированных дериватов цианотиоацетамида и их влияние на биохимические показатели крови крыс на фоне хронического парацетамольно-алкогольного гепатита

Материалы и методы. Опыт был проведен на 64 белых крысах-самцах весом 220-250г. Крысы были распределены на 8 групп: интактную, контрольную, сравнения (крысы которые принимали тиотриазолин в дозе 50 мг/кг) и 5 опытных групп (животные принимавшие производные 1,4-дигидропиридина и тиодиазина **Mar-014**, **do2-123**, **CV-150**, **CV-131**, **TD-0331** в дозе 5 мг/кг). В эксперименте использовалась модель острого парацетамольно-алкогольного гепатита, который развивается в результате ежедневного однократного перорального приема 1 мл 40⁰ этанола и парацетамола в дозе 500 мг/кг в течение четырнадцати дней. На пятнадцатый день эксперимента был осуществлен забой животных и забор крови из бедренной вены для дальнейшего биохимического исследования.

Результаты. В процессе наблюдения за животными у крыс контрольной группы, которые получали парацетамол с этанолом, мы наблюдали проявление агрессии, происходили драки, в ходе которых они повредили друг другу хвосты. На фоне токсического действия данной модели животные потребляли меньше корма и воды. В опытных группах, получавших производные с лабораторными шифрами **CV-150**, **d02-123**, **Mar-014**, **CV-131**, **TD-0331**, у крыс отмечалось спокойное поведение, они свободно передвигались по клетке, аппетит и потребление воды у них были в норме. Уровень общего билирубина в

контрольной группе увеличен в 2,88 раз, прямой билирубин увеличен в 0,37, АЛТ - в 0,38, АСТ - в 0,51, а щелочная фосфатаза - в 1,63 раз по сравнению с интактной группой. У крыс референтной группы в сравнении с контрольной уровень прямого билирубина был в 2,2 раза ниже, а уровень АСТ ниже в 0,22 раза. В сравнении же с данными интактной группы: показатель АЛТ увеличен в 0,44 раз, АСТ - в 0,18, а уровень щелочной фосфатазы - в 0,19. В опытной группе с лабораторным кодом **Mar-014** уровень прямого билирубина снизился в 0,42 раза. В группе **TD-0331** показатель АСТ увеличился в 0,35 раз, а уровень щелочной фосфатазы снизился в 0,43 раз. В группе, где крысы получали соединение с шифром **CV-131** в сравнении с животными контрольной группы общий билирубин снижен в 0,75 раз, прямой билирубин - в 0,1, а показатель АСТ - в 0,12 раз. В опытной группе с кодом **CV-150** общий билирубин снижен в 0,51 раз, АСТ - в 0,18, а показатель щелочной фосфатазы - в 2,72 раз по сравнению с данными интактной группы. В группе, где крысы получали образец с лабораторным кодом **d02-12**, все показатели были в пределах нормы приближенны к данным интактной группы.

Выводы. Среди используемых нами в данном эксперименте новосинтезированных производных цианотиоацетамида наиболее выраженную гепатопротекторную активность проявило производное с лабораторным шифром **d02-123**.

Доклинические исследования производного индолинона — стимулятора растворимой гуанилатциклазы

Быков В.В.^{1,2}, Хазанов В.А.¹, Венгеровский А.И.²

1 - ООО «Ифар», г. Томск, vladimir.b.1989@gmail.com

2 - ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, pharm-sibgmu@rambler.ru

Актуальность. Ключевым патогенетическим фактором возникновения ишемических повреждений миокарда и головного мозга, системной и легочной гипертензии, а также атеросклеротических изменений в сосудах является нарушение сигнального пути оксид азота–растворимая форма гуанилатциклазы–циклический гуанозинмонофосфат. Это нарушение приводит к дисрегуляции сосудистого тонуса, микроциркуляции и клеточного метаболизма, формирует основу для развития кардио- и цереброваскулярной патологии. Перспективным подходом к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний является стимуляция этого пути с целью нормализации функций эндотелия. Ключевой терапевтической мишенью является растворимая гуанилатциклаза, локализованная в тромбоцитах, а также гладкомышечных клетках артерий и вен. В клинической практике применяют два стимулятора этого фермента: риоцигуат (показан при повышении давления в малом круге кровообращения) и верицигуат (используют при хронической сердечной недостаточности). Ограниченная терапевтическая безопасность данных средств обуславливает необходимость разработки новых стимуляторов растворимой гуанилатциклазы с расширенным

спектром фармакологической активности и улучшенным профилем переносимости.

Цель. Комплексная оценка *in vivo* и *in vitro* механизмов действия, фармакодинамических, фармакокинетических характеристик и токсикологического профиля нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы – вещества GRS.

Материалы и методы. В рамках научной работы изучалось влияние соединения GRS на следующие параметры: внутриклеточный уровень циклического гуанозинмонофосфата, функциональную активность растворимой гуанилатциклазы, активность эндотелиальной синтазы оксида азота и изоформ 2, 3, 5 фосфодиэстеразы. Исследование выполнялось на двух типах клеточных культур: эндотелиальных клетках пупочной вены человека и тромбоцитах, выделенных из крови человека и лабораторных крыс. Фармакологические эффекты вещества исследовали на моделях сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоза. В рамках фармакокинетических исследований производного индолинона GRS изучали распределение в плазме и органах, способность к преодолению гистогематического барьера молочных желез у крыс, а также выделение с мочой и желчью. Каждая модель позволяла оценить влияние соединения GRS на ключевые аспекты сердечно-сосудистых нарушений. Оценивали фармакокинетическое взаимодействие соединения GRS с некоторыми лекарственными средствами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях. В рамках изучения безопасности проводили анализ токсикологических свойств соединения, включая оценку краткосрочных (острых) и долгосрочных (хронических) негативных эффектов, изучали эмбриотоксичность, мутагенность и иммунотоксический потенциал.

Результаты. Производное индолинона GRS в концентрациях 1–10 мкМ вызывало рост содержания циклического гуанозинмонофосфата в тромбоцитах и сосудистой стенке в 2,3–3 раза. Регистрировали двукратное усиление активности растворимой гуанилатциклазы, тогда как активность эндотелиальной синтазы оксида азота и изоформ 2, 3, 5 фосфодиэстеразы оставалась неизменной под воздействием данного вещества. На модели ишемического инсульта на фоне артериальной гипертензии соединение GRS подавляло агрегацию тромбоцитов на 50 % и нормализовало эндотелийзависимую вазодилатацию (снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции в 1,2 раза). В условиях лабораторного моделирования тромбоза глубоких вен у крыс соединение GRS уменьшало массу сгустка на 66 %. При экспериментальном атеросклерозе у мышей вещество GRS при длительном (4 мес.) введении уменьшало количество пенистых (ксантомных) клеток в аорте в три раза, одновременно подавляло накопление макрофагов и развитие фиброза, причем эти эффекты не зависели от уровня липидов в крови. На модели легочной артериальной гипертензии соединение GRS снижало давление в правом желудочке сердца в 1,3 раза и ослабляло структурные изменения легочных сосудов, по эффективности не уступало риоцигату. В опытах на свиньях породы минисибс с моделью хронической тромбоэмболической легочной гипертензии вещество GRS уменьшало средние показатели давления в легочной артерии в 1,8

раза и снижало сопротивление легочных сосудов в 2,2 раза, что сопровождалось уменьшением патологических изменений в ткани легких. Фармакокинетический анализ выявил быстрое всасывание соединения GRS ($T_{\max} = 1$ ч), биодоступность – 23 %, связывание с белками плазмы – 55 %, отсутствие материальной кумуляции и проникновения через гематоэнцефалический барьер. Соединение GRS экскретируется с желчью в неизмененном виде. Показатель LD_{50} для соединения GRS превышал 5000 мг/кг, вещество является малотоксичным. Хроническое введение не вызывало повреждения жизненно-важных органов и не приводило к аллергическим реакциям, нарушению иммунитета и генетического аппарата клеток.

Выводы. Экспериментальные исследования показали, что соединение GRS, стимулирующее растворимую гуанилатциклазу, обладает комплексным терапевтическим потенциалом, снижает артериальное давление в большом и малом круге кровообращения, защищает сосуды от повреждений, предотвращает формирование тромбов, подавляет агрегацию тромбоцитов, тормозит развитие атеросклеротических изменений при низкой системной токсичности. Это делает соединение GRS перспективным кандидатом для дальнейшей разработки в качестве средства коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Перспективы разработки антиагрегационных и кардиопротективных препаратов на основе изатина

Валиуллина З.А.¹, Самородов А.В.¹, Баишева А.Р.¹, Габдрахимова Р.А.¹,
Иванова А.А.²

1 - ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, z_suleimanova@mail.ru

2 - ФГБОУ ВО КНИТУ, г. Казань

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания, по-прежнему, являются основными причинами летальности и инвалидности во всём мире. В настоящее время достигнут прогресс в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, этому способствовали разработанные и одобренные препараты, воздействующие непосредственно на тромбоциты, в том числе ингибиторы циклооксигеназы-1, рецептора P_2Y_{12} , интегрин $\alpha IIb\beta 3$, фосфодиэстераз и протеинкиназы-активируемого рецептора 1, однако риск рецидива тромботических осложнений остаётся высоким наряду с повышенным риском кровотечения и прогрессированием сердечной недостаточности в перспективе. Несмотря на доступность многочисленных препаратов, обладающих антиагрегантной, тромболитической и антикоагулянтной активностью, прием данных препаратов сопряжен с риском кровотечения и не препятствует ишемическому постинфарктному ремоделированию миокарда. Поэтому разработка новых препаратов с мультимодальным эффектом, сочетающих антитромботическую и кардиопротективную активность, потенциально является решением данной задачи.

Цель. Идентификация потенциальных drug-кандидатов на основе новых гидразонов изатина, обладающих антиагрегационной и кардиопротективной активностью.

Материалы и методы. Вся исследовательская работа была осуществлена в полном соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2013). Исследование получило одобрение этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №1 от 30.01.2024 г.). В рамках исследования был проведен скрининг 10 новых гидразонов изатина в условиях *in vitro* на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-23 лет (32 человека). Агрегационная функция тромбоцитов изучалась по методу Born на агрегометре «АТ-02» (ООО «НПФ Медицина-Техника», Россия). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов на разных этапах исследования использовались аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген (5 мг/мл) производства «Технология-Стандарт» (Россия). Кардиопротективная активность была оценена методом индуцированной гипоксии с непрерывной перфузией изолированного сердца крыс стандартной методикой на установке по Лангендорфу (ООО «Кардиопротект», Россия).

Результаты и обсуждения. Исследования продемонстрировали разнообразное влияние новых гидразонов изатина на показатели агрегации тромбоцитов. Синтезированные соединения проявили антиагрегационную активность, сравнимую с ингибитором циклооксигеназы-1 — ацетилсалициловой кислотой, однако более эффективно ингибировали реакцию высвобождения тромбоцитов. Оценка кардиопротективных свойств предоставленного ряда соединений демонстрирует эффективное снижение зоны no-reflow и отсутствие сердечной контрактуры в условиях ишемии и реперфузии миокарда по сравнению с креатинфосфатом.

Выводы. Полученные данные подтверждают перспективность разработки препаратов с мультимодальным эффектом, сочетающих антитромботическую и кардиопротективную активность, на основе гидразонов изатина.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт средств гранта Российского Научного Фонда № 24-45-00071 (грант-партнер NSFC: № 82361138563).

Дисэлементоз и десинхроноз: пути решения проблемы

Виноградова И.А.

ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, irinav@petrsu.ru

Известно, что снижение или истощение функциональных резервов организма с возрастом кроме всего прочего, зависит от места и территории проживания. При проживании на серверных территориях данный процесс происходит гораздо быстрее, что связано с различными экологическими факторами окружающей среды. Одним из неблагоприятных воздействий является нарушенный фотопериодизм, который характеризуется увеличенной

световой фазой в летний период («белые ночи») и укороченной световой фазой в осенне-зимний период («полярная ночь») с дополнительным искусственным освещением. Данное нарушение приводит к развитию десинхроноза. Искусственное освещение, как часть светового загрязнения, является риском возникновения преждевременного или ускоренного старения и развития возраст ассоциированной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и опухоли). Одним из доказательств данного фактора риска является совпадение мировой карты интенсивности светового загрязнения и таких заболеваний, как рак предстательной и молочной желез у человека. В ежегодном издании «Рак на пяти континентах» МАИР ВОЗ в частности указывается на исследования, которые доказали положительную корреляцию между частотой развития рака молочной железы, матки и толстой кишки и географической широтой. Наши исследования, доказали, что световой загрязнение или белые ночи подавляют секрецию мелатонина, что сопровождается нарушением биологических ритмов организма. Полученные нами экспериментальные доказательства ускоренного старения и увеличения риска развития ассоциированных с возрастом заболеваний при воздействии постоянного освещения или естественного светового режима Севера легли в основу доказательства МАИР ВОЗ о воздействии света по ночам и сменного характера работы как возможно канцерогенными рисками для человека (группа 2А). Изучение в различные возрастные периоды и разных модельных условиях нарушений световых режимов введения тетрапептида эпифиза Ala-Glu-Asp-Gly, синтезированного в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, или экзогенного мелатонина показало, что они повышают физическую и умственную работоспособность, восстанавливают функции вегетативной нервной системы, нормализуют гормональный статус лабораторных животных, и таким образом, замедляют процессы старения, удлиняют продолжительности жизни. Антиоксидантный, иммуномодулирующий и онкостатический эффекты, нормализация функций нейроиммуноэндокринной системы были доказаны в хроническом эксперименте на животных. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что данные соединения являются средствами заместительной терапии при недостаточной функции эпифиза, возникающей по мере старения организма и в условиях светового десинхроноза. Следует так же отметить значительный вклад в процессы дезадаптации и формирования патологий в условиях Севера. Еще одним из неблагоприятных воздействий в северных условиях проживания является деэлементоз по основным макро- и микроэлементам. В преарктических регионах проблема дисбаланса химических элементов стоит наиболее остро, так как большинство территорий являются биогеохимическими провинциями, которые характеризуется низким содержанием ряда химических элементов в природных средах. Слабоминерализованные мягкие питьевые воды, почвы с бедным микроэлементным составом характерны для данной местности, и как следствие, это отражается на минеральном составе местных пищевых продуктов. Деэлементоз является одним из факторов риска развития различных патологий у человека. Состав готовых минеральных премиксов, доступных на фармацевтическом рынке, не учитывает региональные

особенности населения. Нормы потребления минеральных веществ для коррекции дисэлементозов должны коррелировать со степенью недостатка или избытка того или иного микроэлемента при элементном дисбалансе жителей Северных районов. Наши исследования, показали, что население Республики Карелия в большинстве случаев имеет недостаток кальция, магния, цинка и селена. В результате был разработан минеральный комплекс, который включал в себя указанные микроэлементы (патент на изобретение RU2688682C1 «Мультиминеральный комплекс для профилактики и коррекции региональных микроэлементозов у жителей северных территорий»). В условиях эксперимента были исследованы острая и хроническая токсичность, аллергизирующее действие и безопасность данного минерального премикса. Полученные экспериментальные данные, касающиеся коррекции десинхроноза и дисэлементоза на северных территориях, являются предикторами для разработки рекомендаций по профилактике региональных северных патологий, которые будут являться частью комплексной национальной программы «Север и здоровье человека».

Исследование остеогенной активности хорионического гонадотропина человека в условиях экспериментального перелома

Вольхин Н.Н., Смирнов Н.А.

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, nvolkhin@ysmu.ru

Актуальность. Проблема ускорения заживления переломов остаётся чрезвычайно актуальной в современной травматологии. Особую сложность представляют случаи, осложнённые остеопорозом или тяжёлыми сочетанными травмами. Существующие препараты для стимуляции костной регенерации (бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид) обладают ограничениями в применении из-за выраженных побочных эффектов, включая остеонекроз челюсти, атипичные переломы и риск остеосаркомы. В этом контексте хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) представляет особый интерес как потенциальный стимулятор остеогенеза с благоприятным профилем безопасности.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку остеогенной активности ХГЧ при системном (подкожном) и локальном (внутрикостном) введении этого препарата на экспериментальной модели дырчатого перелома бедренной кости у лабораторных крыс.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 64 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Сначала всем крысам под общей анестезией в средней трети бедренной кости создавали стандартизированный костный дефект диаметром 1,4 мм.

Далее животные были разделены на группы, получавшие в зависимости от пути введения, 2 разновидности экспериментальной фармакотерапии.

Системное применение лекарств исследовалось на 4 группах животных, 3 из которых в течение 28 дней получали ежедневные подкожные инъекции:1)

ХГЧ (500 МЕ/кг), 2) Тиреокальцитонин (50 МЕ/кг), 3) Контроль (физиологический раствор 1мл/кг), а группа № 4 получала эталонную фармакотерапию в виде однократной инъекции Золедроновой кислоты (150 мкг/кг).

Для изучения последствий локального применения, препараты наносились методом вымачивания на оригинальную интрамедуллярную титановую конструкцию [Патент Российской Федерации №187285: Металлоконструкция для интрамедуллярного остеосинтеза трубчатых костей / МПК А61В 17/72 (2006.01) // Смирнов Н. А., Корышков Н. А., Щербаков А.О., Вольхин Н.Н., Русанов Н.О., Курчинский Д.Д., Дворецкий Д.А.; № 2019101171; заявл. 17.01.20; опубл. 28.02.2019, Бюл. № 7] с пористым гидроксиапатитным покрытием: 1) ХГЧ (концентрация раствора для вымачивания 5000МЕ/мл), 2) Золедронат (0,8мг/мл), 3) Контроль (0,9% раствор NaCl). Конструкции вводились в костномозговой канал бедренной кости с созданным экспериментальным дефектом.

Оценка регенерации при всех исследуемых вариантах лечения проводилась методом цифровой рентгенографии (аппарат Toshiba Radrex) на 1, 14 и 28 сутки эксперимента с измерением диаметра костного дефекта и частоты его полного заращения. Дополнительно анализировались показатели безопасности: выживаемость и динамика массы тела.

Результаты.

При системном применении ХГЧ и, сходный с ним по структуре тиреокальцитонин, продемонстрировали сопоставимо высокую остеогенную активность, ускоряя заращение костного дефекта по сравнению с контролем на 33,7% и 27,7% соответственно, но при этом оба препарата уступали золедронату ускорявшему регенерацию на 74,6%. По частоте полного восстановления дефекта на момент завершения опыта экспериментальные группы крыс распределились следующим образом: Контроль — 0%, Тиреокальцитонин — 11,1%, ХГЧ — 30%, Золедронат — 66,6%.

При локальном применении с использованием металлоконструкций с ХГЧ ускорение регенерации составило 103,4% по сравнению с контролем, что уступало эффективности Золедроната на 17%.

По частоте полного восстановления дефекта на момент завершения опыта распределение экспериментальных групп было следующим: Контроль — 0%, ХГЧ — 50%, Золедронат — 100%.

Инъекционное и локальное применение ХГЧ было безопасным, поскольку не вызывало побочных эффектов, а также способствовало приросту массы тела.

Золедронат и тиреокальцитонин при инъекционном применении снижали массу тела (-18,3% и -29,7% соответственно) и выживаемость (90% против 100% в контроле). Локальное применение Золедроната уменьшало его токсичность по сравнению с инъекционным введением по показателю отсутствия летальности и менее значимому падению массы тела.

Выводы.

1. ХГЧ при инъекционном введении обладает выраженной остеогенной активностью, превышающей таковую у тиреокальцитонина, а при локальном применении ХГЧ приближается по эффективности к бисфосфонатам.
2. Метод адресной доставки препаратов с помощью интрамедуллярных конструкций значительно повышает эффективность терапии и снижает системную токсичность.
3. Благоприятный профиль безопасности ХГЧ делает его перспективным кандидатом для клинического применения в лечении переломов, особенно у пациентов с противопоказаниями к бисфосфонатам.

Фармакологическая цитопroteкция, обусловленная Sigma1R шапероном

Воронин М.В.

ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, г. Москва, dnamed@mail.ru

Актуальность. Актуальной проблемой фармакологии является разработка эффективных способов нейропротекции для успешного лечения нейродегенеративных заболеваний. В стандартных экспериментальных моделях установлено, что анксиолитик афобазол проявляет цитопротекторные и нейропротекторные свойства. Радиолигандные исследования позволили выявить в качестве молекулярной мишени препарата шаперон Sigma1R ($K_i = 5.9 \mu\text{M}$). В научной литературе показано, что агонистическое влияние на Sigma1R опосредует цитопротекторные функции посредством его внутриклеточной транслокации и активации шаперонной активности в отношении физиологически активных ионных каналов, рецепторов и ферментов.

Цель. Целью исследований явилось доказательство вклада Sigma1R в цитопротекторный и нейропротекторный эффекты афобазола в моделях клеточного повреждения, характерного для болезни Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Эксперименты *in vitro* проводили на клетках костного мозга мышей ICR и культуре гиппокампа мыши HT-22, подвергнутых соответственно воздействию экзогенного пара-хинона менадиона и эндогенного орто-хинона адренохрома. В качестве маркера окислительного стресса определяли повреждение ДНК с помощью щелочного гель-электрофореза единичных клеток (метод ДНК-комет). Эффекты афобазола соотносили с действием стандартного агониста SigmaR1 PRE-084 и оценивали их зависимость от 30 мин преинкубации со стандартным антагонистом SigmaR1 BD-1047. Эксперименты *in vivo* проводили на самцах мышей ICR с односторонним поражением стриатума нейротоксином 6-OHDA. В течение 14 дней мышам внутрибрюшинно вводили: воду для инъекций, афобазол (2,5 мг/кг), PRE-084 (1,0 мг/кг), BD-1047 (3,0 мг/кг), BD-1047 за 30 мин до афобазола или PRE-084. Курс афобазола начинали через 30 мин или 14 дней после введения 6-OHDA. Через 14 дней лечения афобазолом оценивали

поведение животных в тесте вращающийся стержень и определяли уровень интратриального дофамина методом ВЭЖХ.

Результаты. В экспериментах *in vitro* инкубация клеток с афобазолом или PRE-084 во всех используемых концентрациях до воздействия менадиона или адренохрома ослабляла цитотоксическое действие хинонов. Преинкубация клеток с BD-1047 препятствовала защитным эффектам афобазола и PRE-084. В обоих экспериментах *in vivo* введение афобазола или PRE-084 нормализует двигательную дисфункцию и препятствует вызванному 6-OHDA снижению уровня дофамина в стриатуме мышей. Предварительное введение BD-1047 блокировало нейропротекторный эффект как афобазола, так и PRE-084.

Выводы.

1. Комплекс исследований с применением селективных фармакологических анализаторов указывает на вклад Sigma1R в цитопротекторный и нейропротекторный эффекты афобазола.

2. Действие афобазола сходно с влиянием агониста Sigma1R PRE-084.

3. Полученные данные позволяют рассматривать агонисты Sigma1R в качестве кандидатов для лечения БП.

Экспериментальные модели старения

Гаранин А. А.¹, Громова О. А.^{1,2}, Богачева Т. Е.¹

1 - ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Российская Федерация, alexgaranin@icloud.com

2 - ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, unesco.gromova@gmail.com

Актуальность.

Старение – сложный биологический процесс, сопровождающийся нарушением функций организма и повышенным риском возраст-ассоциированных заболеваний. Понимание механизмов старения имеет важное значение для разработки стратегий его замедления и профилактики патологий. В связи с этим исследование экспериментальных моделей старения приобретает особую значимость.

Цель.

Анализ существующих экспериментальных моделей старения, их преимуществ и ограничений, а также оценка их применимости для изучения возрастных изменений и разработки антистарительных стратегий.

Материалы и методы.

В работе рассматриваются различные модели старения, включая:

- Модели *in vitro* – использование клеточных линий, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК), органоидов для изучения клеточных механизмов старения.

- Модели на беспозвоночных (*Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*) – исследование молекулярных механизмов старения.

- Модели на позвоночных (Danio rerio, мыши, крысы) – изучение возрастных изменений на уровне организма.

Результаты.

- Экспериментальные модели старения позволяют исследовать ключевые признаки возрастных изменений.

- Модели in vitro удобны для анализа молекулярных механизмов, но не всегда отражают процессы старения организма в целом.

- Беспозвоночные модели дают возможность изучать фундаментальные аспекты старения, но их результаты сложно экстраполировать на человека.

- Позвоночные модели (рыбы, грызуны) наиболее приближены к человеческому организму, но имеют высокую стоимость и ограниченную продолжительность жизни.

Выводы.

- Универсальной модели старения не существует; каждая из представленных моделей имеет свои ограничения и преимущества.

- Выбор модели зависит от целей исследования: изучение молекулярных механизмов, тестирование терапевтических стратегий или анализ системных возрастных изменений.

- Дальнейшие исследования должны учитывать комплексный подход, сочетая различные модели для получения более точных данных о процессах старения.

Влияние избытка железа на развитие метаболически-ассоциированной жировой болезни печени

Громова О.А.^{1,2}, Богачева Т.Е.¹, Калачева А.Г.¹

1 - ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, г. Иваново,

unesco.gromova@gmail.com

2 - ФГУ ФИЦ ИУ РАН, г. Москва

Актуальность. Железо – эссенциальный микроэлемент, необходимый для переноса кислорода, ферментов клеточного дыхания и переноса электронов в митохондриях, дифференцировки клеток и многих других биологических процессов, связанных с окислительно-восстановительным балансом. Нарушения сложного механизма регуляции гомеостаза железа приводят к дефициту или, наоборот, к перегрузке тканей железом. Перегрузка печени железом может развиваться при диете с высоким содержанием насыщенных жиров, избыточном приеме препаратов железа, наследственных заболеваниях. Гемосидероз тканей стимулирует развитие хронического воспаления, вызывая гибель паренхиматозной ткани и замещению её фибротической. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени и накопление железа в тканях могут усугубляться при приеме высокого содержания фруктозы. Диета с высоким употреблением фруктозы и пальмового масла является актуальным направлением моделирования метаболически-ассоциированной жировой болезни печени с избытком железа.

Цель исследования – изучить влияние избытка железа на модели стеатогепатоза в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 36 белых крысах массой 250-400 г. Животные были поделены на группы: первая группа (n=18) - контроль; во второй (n=18) группе животным в течение 13 дней внутримышечно вводили сернокислое железо, в диету добавляли пальмовое масло, в виде питья - раствор фруктозы. На 14 день эксперимента животных наркотизировали, забирали кровь для биохимического исследования и материал для патогистологического исследования (печень).

Результаты. По результатам исследования были получены значимые изменения показателей крови: повышались уровни ферритина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лейкоцитов, тромбоцитов и уменьшались уровни общего белка, креатинина и скорости клубочковой фильтрации. В контрольной группе крыс печень имела нормальную морфологическую картину. В опытной группе в цитоплазме купферовских клетках перипортальной зоны печеночных долек и между соединительнотканными волокнами капсулы печени накапливались соединения железа и липиды. В строме портальных трактов отмечалась воспалительно-клеточная реакция.

Выводы. Введение избытка железа в комбинации с пальмовым маслом и фруктозой вызвало развитие метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени.

Ростингибирующая активность тритерпеноидов солодки в культуре опухолевых и неопухолевых клеток

Данилова И.М.¹, Павлова С.И.¹, Бондарь О.В.²

1 - ФГБОУ ВО ЧувГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары,
medicine345@mail.ru

2 - НОЦ фармацевтики КФУ, г. Казань

Актуальность. Лекарственные препараты компонентов корня солодки используются в клинической практике в качестве противовоспалительных, отхаркивающих, антисекреторных, гепатопротекторных средств. В составе препаратов солодки содержится большое количество биологически активных веществ, в том числе тритерпеноид глицирризиновая кислота (ГК). В организме ГК метаболизируется с образованием глюкуроновой и глицирретовой кислот (ГЦ). Согласно данным научной литературы тритерпеноиды растительного происхождения способны не только снижать токсичность цитостатиков разных фармакологических групп, но и проявлять противоопухолевые эффекты в различных экспериментах на животных моделях и *in vitro*. Учитывая, что онкологические заболевания занимают одно из лидирующих положений в структуре смертности во всем мире, а также существующую проблему резистентности опухолевых клеток к химиотерапии, становятся актуальными вопросы поиска и исследования новых веществ, обладающих

противоопухолевой активностью, источником которых могут стать тритерпеновые соединения корня солодки.

Цель. Исследование ростингибирующей активности ГК и ГЦ в культуре человеческих опухолевых и неопухолевых (условно-нормальных) клеток человека *in vitro*.

Материалы и методы. В качестве условно-нормальных клеток использовали мультипотентные стволовые клетки человека, полученные из подкожного жира условно здорового донора (послеоперационный материал). В качестве опухолевых клеток использовали клеточные линии аденокарциномы молочной железы: эстроген-позитивной (MCF-7) и эстроген-негативной (MDA-MB-231), карциномы легкого (NCI-H322M), карциномы толстого кишечника (HCT-116), аденокарциномы толстого кишечника (HCT-15), аденокарциномы простаты (PC-3). Клетки культивировали в среде α -MEM с 20% эмбриональной телячьей сывороткой (условно-нормальные клетки) или среде DMEM с содержанием 10% эмбриональной телячьей сыворотки (опухолевые клетки) с добавлением глутамина и антибактериальных препаратов (1% пенициллин-стрептомициновой смеси).

Для исследования ростингибирующей активности клетки засеивали в 96-луночный планшет для культур клеток (5000 клеток/лунку в объеме 200 мкл). Через 24 ч инкубации при 37°C и 5% CO₂ при 100% влажности вносили ГК и ГЦ в диапазоне концентраций 4-500 мкмоль и культивировали клетки еще в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток определяли с помощью MTS- (для MCF-7) и МТТ-тестов с дальнейшим измерением оптической плотности фиолетового окрашивания на планшетном спектрофотометре при длине волны 555 нм.

Результаты подсчитывались в процентах к контрольным значениям. С помощью программного обеспечения OriginPro8 строили кривую «доза-эффект» и определяли концентрации полумаксимального ингибирования роста клеток (IC₅₀).

Результаты. ГК значимо не ингибировала рост как условно-нормальных, так и опухолевых клеток: IC₅₀ для всех видов клеток составила больше 500 мкмоль, что говорит о том, что ГК не обладает прямой цитотоксичностью в отношении исследуемых культур клеток.

ГЦ продемонстрировала наибольшую ростингибирующую активность в отношении клеточных линий эстроген-позитивной и эстроген-негативной аденокарциномы молочной железы, карциномы и аденокарциномы толстого кишечника, аденокарциномы простаты. IC₅₀ для данных опухолевых клеток была менее 70 мкмоль и составила 53,9±13,5 мкмоль для MCF-7, 66,5±29,6 мкмоль для MDA-MB-231, 45,8±3,9 мкмоль для HCT-116, 52,4±23,1 мкмоль для HCT-15, 39,6±6,7 мкмоль для PC-3. В тоже время противоопухолевая активность в отношении карциномы легкого (NCI-H322M) была ниже: IC₅₀ составила 104,4±25,7 мкмоль. Условно-нормальные клетки были менее чувствительны к ингибирующему действию ГЦ, IC₅₀ составила более 250 мкмоль. Индекс селективности ГЦ (отношение IC₅₀ в отношении условно-нормальных клетках к IC₅₀ опухолевых клеток) составил более 6,3. При этом индексы селективности

используемых в клинической практике противоопухолевых химиотерапевтических средств варьируют от 4 до 8 (Кузьмина У.Ш. и др., 2021).

Выводы. Глицирризиновая кислота не проявляет прямую ростиингибирующую активность в отношении исследуемых как условно-нормальных, так и опухолевых клеток. При этом ее метаболит глицирретовая кислота оказывает умеренную противоопухолевую активность в отношении опухолевых клеточных линий MCF-7, MDA-MB-231, HCT-116, HCT-15, PC-3, NCI-H322M. Учитывая антитоксические, в том числе гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты, а также противоопухолевый потенциал ее метаболита, глицирризиновая кислота является перспективным соединением для исследований в качестве агента для сопроводительной терапии в онкологии.

Оценка острой токсичности таблетированного и микрокапсулированного капецитабина на мышах в контексте критериев протокола OECD 420

Денисюк Т. А., Сапронова А. К.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск, kurskmed@mail.ru

Актуальность. Капецитабин в таблетках, препарат в химиотерапии рака молочной железы, кишечника и желудка, обладает высокой системной токсичностью, что требует поиска менее опасных лекарственных форм. Микрокапсулирование рассматривается как метод снижения токсичности за счет контролируемого высвобождения действующего вещества. Согласно руководству OECD 420, вещества с ожидаемым LD₅₀ >2000 мг/кг могут классифицироваться как малотоксичные без полномасштабных испытаний, что ускоряет доклинические исследования. Актуальность работы обусловлена необходимостью валидации безопасности новых форм капецитабина в соответствии с международными стандартами.

Цель. Определить острую токсичность таблетированного и микрокапсулированного капецитабина на основе полимеров Eudragit у мышей, провести классификацию препаратов по критериям OECD 420 и оценить их соответствие требованиям к веществам с высокой LD₅₀.

Материалы и методы.

- Животные: 40 аутбредных мышей (20♂/20♀), разделенные на 4 подгруппы (n=10: 5♂/5♀).

- Таблетированная форма капецитабина: 5000 мг/кг (подгруппа 1а) и 2000 мг/кг (подгруппа 1б);

- Микрокапсулированная форма капецитабина: 5000 мг/кг (подгруппа 2а) и 2000 мг/кг (подгруппа 2б).

Схема эксперимента:

- Наблюдение: 14 дней с фиксацией летальности, динамики массы тела и клинических признаков интоксикации.

- Критерии OECD 420: Использованы для интерпретации данных без дополнительных тестов.

Результаты.

1. Таблетированный капецитабин:

- 5000 мг/кг: 100% летальность в первые 24 часа;
- 2000 мг/кг: 100% выживаемость, отсутствие критичных изменений

массы тела и поведения.

2. Микрокапсулированный капецитабин:

- 5000 мг/кг и 2000 мг/кг: 0% летальности, отсутствие критичных изменений массы тела, патологические признаки отсутствуют.

3. Различия в выживаемости между группами 1а и 2а статистически значимы ($p < 0,001$). Изменения массы тела в группе 1б и 2а/2б не различались.

Выводы.

1. Таблетированная форма при 5000 мг/кг демонстрирует статистически значимую летальность ($p < 0,001$), что соответствует $LD_{50} < 5000$ мг/кг.

2. Микрокапсулированная форма демонстрирует отсутствие токсичности при 2000 и 5000 мг/кг. Согласно OECD 420, вещество может быть классифицировано как 5-й класс опасности ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) без дополнительных испытаний, так как отсутствуют летальность, большие изменения массы тела и клинические симптомы.

3. Соответствие стандартам: несмотря на использование обоих полов мышей (в отличие от рекомендаций OECD 420), результаты согласуются с критериями из-за отсутствия половых различий в токсичности препаратов и явной безопасности микрокапсулированной формы.

Микрокапсулирование капецитабина значительно снижает острую токсичность, что подтверждается соответствием требованиям OECD 420. Полученные данные обосновывают переход к исследованиям фармакокинетики и хронической токсичности, а также потенциал для оптимизации режимов химиотерапии.

Фармакокинетика сукцината при внутрижелудочном введении мексидола крысам wistar

Есенина А.С., Мыльников П.Ю., Шулькин А.В.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань,
alekseyshulkin@rambler.ru

Актуальность. Мексидол – оригинальный российский препарат, хорошо изученный и широко использующийся в клинической практике. Однако фармакокинетика сукцината, входящего в состав мексидола, практически не исследована.

Цель. Изучить фармакокинетику сукцината после внутрижелудочного (в/ж) введения мексидола крысам wistar.

Материалы и методы. Работа выполнена на 45 крысах-самцах wistar массой 180-200 г. 35 животных использовали для оценки фармакокинетики сукцината после введения Мексидола ($n=5$ на каждую временную точку). У 10 интактных крыс определяли базовый уровень эндогенного сукцината.

Остальным животным вводили Мексидол в/ж в дозе 100 мг/кг. Через 1, 5, 10, 15, 30, 60, 90 мин после введения препарата крыс выводили из эксперимента передозировкой Золетила. Затем проводили забор крови, коры больших полушарий, миокарда левого желудочка сердца и печени, и после предварительной подготовки, готовили гомогенаты с помощью гомогенизатора POTTER-ELVENJEM. Выделение цитоплазматической и митохондриальной фракций органов проводили методом дифференциального центрифугирования. Анализ концентрации сукцината выполнялся методом ВЭЖХ-МС/МС по разработанной нами методике на хроматографе Ultimate и МС/МС детекторе TSQ Fortis.

Результаты. После в/ж введения препарата Мексидол в дозе 100 мг/кг концентрация сукцината в плазме крови достигала максимального значения через 10 мин, затем постепенно снижалась к 30 мин. В/ж введение препарата не влияло на уровень сукцината в митохондриальной и цитоплазматической фракциях миокарда. В коре больших полушарий мозга уровень сукцината увеличивался в цитоплазматической фракции через 30, 60 и 90 мин, в митохондриальной фракции сукцинат начинал детектироваться через 15 мин после введения Мексидола. В печени повышение сукцината определялось только в митохондриальной фракции через 10 мин после введения препарата.

Выводы. Однократное в/ж введение Мексидола крысам wistar в дозе 100 мг/кг не влияет на уровень сукцината в цитоплазматической и митохондриальной фракциях миокарда, но при этом сукцинат проникает в цитоплазматическую и митохондриальную фракции клеток коры больших полушарий головного мозга и печени, и быстро элиминируется из организма.

Пуринергическая модуляция сократительной активности мышц у мышей с боковым амиотрофическим склерозом

Ефимова Д.В. ^{1,2}, Еремеев А.А. ², Хайруллин А.Е. ^{1,2}

1 - Казанский государственный медицинский университет, г. Казань,
dika.ef@yandex.ru

2 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

Актуальность. Боковой амиотрофический склероз (БАС) — это неизлечимое нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются мотонейроны ЦНС. Его основными симптомами являются прогрессирующая мышечная слабость, в том числе дыхательной мышцы — диафрагмы, паралич и атрофия скелетной мускулатуры, что в конечном итоге приводит к летальному исходу.

Исследования на животных моделях БАС подтвердили, что уровень экспрессии P2-рецепторов повышается в спинном мозге и седалищных нервах мышей с симптомами БАС. Кроме того, эксперименты *in vitro* показали, что активация P2X7 рецепторов усиливает воспалительные реакции в двигательных нейроноподобных клетках. Эти же исследования показывают, что работа

нейронов нарушается ещё до того, как появляются первые клинические симптомы. Однако механизмы, которые приводят к прогрессированию болезни, пока не выяснены.

Цель: оценить влияние БАС на динамику сокращений скелетных мышц при активации и блокаде P2-рецепторов.

Материалы и методы: Объектом исследования выступали камбаловидная мышца (*m. soleus*) мышей дикого типа ($n = 10$) и трансгенных животных ($n = 10$), экспрессирующих мутантный ген FUS(1-359). Выделенные мышцы помещали в специальные резервуары объёмом 10 мл, наполненные раствором Кребса. Для стимуляции использовался электростимулятор Digitimer MultiStimul D330. Мышцы стимулировали в течение двух минут, прямоугольными импульсами с амплитудой 3 В, продолжительностью 0,5 мс и частотой 0,1 Гц. Для измерения силы сокращений мышц, применяли датчик двигательной активности Linton FCG-01. Все полученные ответы в течение двух минут (12 сократительных ответов) были усреднены и обработаны как единый результат.

Результаты: В ходе десяти экспериментов измеряли силу сокращений камбаловидной мышцы. У здоровых мышей средняя сила сокращений составила 0.46 ± 0.04 г, время сокращения 0.12 ± 0.02 сек, а время полурасслабления 0.24 ± 0.01 сек. У мышей с моделью БАС было зафиксировано значительное снижение амплитуды сокращений 0.29 ± 0.07 г ($n=10$, $p<0.05$). При этом скорость сокращения оставалась неизменной 0.13 ± 0.02 сек ($n=10$, $p>0.05$), а время полурасслабления незначительно увеличилось до 0.28 ± 0.02 сек ($n=10$, $p>0.05$) по сравнению с интактными животными.

АТФ в концентрации 100 мкМ способствовала обратимому увеличению амплитуды сокращений *m. soleus* ($n=10$, $p<0.05$). Однако у мышей с БАС АТФ не оказывала никакого модулирующего эффекта.

Неселективный антагонист P2-рецепторов сурамин в концентрации 100 мкМ не вызывал достоверных изменений. При этом его воздействие почти полностью подавляло эффект экзогенной АТФ (100 мкМ).

Вывод: Таким образом, имеющиеся на данный момент сведения лишь намечают пути выявления механизмов, лежащих в основе обнаруженных нами эффектов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы глубже понять роль P2-сигнализации в процессах, наблюдаемых при БАС.

Пути минимизации рисков фармакотерапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Загнет К.Д., Новиков В.Е.

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск, ks.leonova.90@mail.ru

Актуальность. Применение гипогликемических средств у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) часто сопровождается развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что требует индивидуализации фармакотерапии, направленной на снижение гипогликемических осложнений и неблагоприятного влияния препаратов на другие органы и системы организма.

Цель. Минимизация рисков фармакотерапии СД-2 типа в гериатрической практике.

Материалы и методы. Проведен поиск и анализ результатов научных исследований отечественных и зарубежных авторов по данной проблеме за последних 5 лет, включая базы данных eLibrary и PubMed.

Результаты. У гериатрических пациентов выбор гипогликемических средств для фармакотерапии СД-2 осуществляется с учетом коморбидной патологии и возрастных функциональных изменений различных органов и систем. При возрастных изменениях отмечается инволюция β -клеток поджелудочной железы и снижение их чувствительности к инкретинам, нарушается секреция инсулина. Наряду с этим у возрастных пациентов происходит постепенное снижение чувствительности тканей к инсулину.

Сегодня существует несколько групп гипогликемических средств с доказанной эффективностью, отличающихся фармакодинамикой и профилем безопасности. Среди них всегда имеется возможность выбрать препараты (или их комбинации), механизм действия которых позволяет воздействовать на определенные этиопатогенетические мишени с минимальными рисками развития нежелательных лекарственных реакций. Принимая во внимание фармакодинамику гипогликемических средств, при выборе фармакотерапии СД-2 в гериатрической практике необходимо соблюдать ряд требований и придерживаться определенного алгоритма. Оптимальный выбор сахароснижающей фармакотерапии должен характеризоваться:

- Удобным режимом дозирования. Оптимальным считается пероральный прием препаратов один раз в сутки.
- Минимальным риском развития гипогликемии, которая ассоциируется с ухудшением прогноза, увеличением риска сердечно-сосудистых нарушений, когнитивных расстройств, старческой астенией и др.
- Отсутствием нефро-, гепато- и кардиотоксичности. Фармакотерапия у пожилых пациентов нередко осложняется изменением фармакокинетики и фармакодинамики препаратов на фоне возрастных изменений, что может привести к развитию токсических эффектов.
- Низкой вероятностью возникновения лекарственных взаимодействий.
- Рациональным сочетанием гипогликемических средств при комбинированной фармакотерапии.

Применение гипогликемических средств у гериатрических пациентов в условиях коморбидной патологии и комбинированной фармакотерапии всегда сопряжено с достаточно высоким риском развития НЛР. Для предотвращения нежелательных реакций и минимизации рисков фармакотерапии СД-2 в гериатрической практике при назначении сахароснижающих препаратов любой фармакологической группы необходимо придерживаться ряда общих принципов. Основные из них, на наш взгляд, следующие:

1. Начинать лечение с малых доз, постепенно увеличивая до терапевтических путем мониторингирования уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина.

2. Использовать удобные для приема пожилыми пациентами лекарственные формы, предпочтительнее энтеральные (таблетки).

3. Выбирать однократный режим дозирования лекарственных средств в сутки.

4. При необходимости одновременного назначения нескольких препаратов использовать фиксированные комбинации сахароснижающих средств, что повышает приверженность пациентов к терапии.

5. Не допускать ухудшения гериатрических симптомов, минимизируя количество гипогликемий и выбирая безопасные в этом отношении препараты.

6. Исключить фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия гипогликемических средств с лекарственными препаратами, применяемыми для коррекции коморбидной патологии. Минимизировать риск полипрагмазии.

7. Постоянный мониторинг эффективности и безопасности фармакотерапии.

8. В целях улучшения качества жизни и уменьшения риска развития НЛР у пациентов пожилого и старческого возраста при фармакотерапии СД-2 возможна тактика депрескрайбинга (процесс, обратный назначению лекарств, то есть планомерная и продуманная отмена препарата с постепенным снижением его дозы).

Выводы.

1. У пациентов пожилого и старческого возраста при лечении СД-2 препаратом с наименьшими рисками развития НЛР является метформин. Имеются перспективы применения современных групп сахароснижающих препаратов, таких как инкретиномиметики и глифлозины.

2. Производные сульфонилмочевины (ПСМ), глитазоны и глиниды не показаны пожилым людям. ПСМ и глиниды опасны высоким риском гипогликемии и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Глитазоны ограничены в применении у пожилых из-за риска переломов костей и обострения хронической сердечной недостаточности.

3. Рациональный выбор гипогликемических средств с учетом их фармакодинамики и возможных рисков позволяет увеличить эффективность и безопасность сахароснижающей фармакотерапии у пожилых пациентов.

Нефропротекция: фармакотерапия и гипергравитация

Зайцева Е.Н., Дубищев А.В.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. Самарская научная фармакологическая школа более 60 лет занимается вопросами фармакологии почек и водно-солевого обмена. В последние 15 лет самарскими фармакологами было основано новое направление в фармакологии, гравитационная фармакология почек (ГФП). ГФП изучает влияние лекарственных средств (ЛС) и биологически активных соединений

(БАС) на выделительную функцию почек в условиях измененной гравитации (гипер- и гипогравитации).

Схемы лечения острых нефропатий постоянно совершенствуются, однако смертность не снижается. Значит, поиск оптимальных схем лечения острой нефропатии и предотвращения ее перехода в хроническую нефропатию является актуальной задачей для нефрологии, фармакологии и медицины в целом. Гипер- и гипогравитация способны изменять фармакологическую активность лекарственных средств.

Цель. Поиск оптимальных комбинаций фармакотерапии и гипергравитации для лечения экспериментальной почечной недостаточности.

Материалы и методы. На центрифуге ультракороткого радиуса (УКР) было изучено влияние различных режимов гипергравитации на экскреторную функцию почек (ЭФП) крыс. Далее было проанализировано изолированное влияние ЛС и БАС, а также их комбинации с гипергравитацией на ЭФП крыс. Объектами исследования стали: диуретики различного механизма действия (эуфиллин, диакарб, фуросемид, гипотиазид и триамтерен), блокаторы серотониновых 5-НТ₃- (ондансетрон) и 5-НТ_{2А}-рецепторов (ципрогептадин), блокатор аденозиновых рецепторов (пентоксифиллин), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин и рилменидин), средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (каптоприл, лозартан), иммуносупрессоры, флавоноиды производные кверцетина (дигидрокверцетин, рутин, гиперозид), пелоиды (гумат магния). Все ЛС брали в эффективной средней терапевтической дозе, фуросемид – в пороговой дозе, дозы БАС подбирали экспериментальным путем. В заключении был проведен анализ влияния комбинаций ЛС/БАС и гипергравитации на ЭФП крыс при обычных условиях и на различных моделях почечной недостаточности. В ходе исследования определяли диурез, салурез, креатининурия, креатининемия, белок, лактатдегидрогеназу (ЛДГ) и гаммаглутамилтрансферазу (ГГТ) мочи (маркеры почечной недостаточности), рассчитывали клиренс креатинина (по нему судили о скорости клубочковой фильтрации), экскретируемую фракцию натрия и концентрационный индекс креатинина (по ним судили о реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах соответственно). Параллельно проводили ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов почек, почечного кровотока и патогистологические исследования почек с морфометрией.

Результаты. В ходе исследования оптимальным в плане стимуляции ЭФП стал режим гипергравитации 3g в направлении вектора центробежного ускорения (ВЦУ) к почкам животного, он увеличивал скорость почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), экскретируемую фракцию натрия и снижал концентрационный индекс креатинина (что свидетельствует о снижении канальцевой реабсорбции натрия и воды). Режим гипергравитации 2g в направлении ВЦУ к почкам животного действовал несколько слабее.

Влияние ЛС/БАС на ЭФП на фоне гипергравитации относительно их действия в условиях нормогравитации выглядело следующим образом. Диуретики на фоне гипергравитации усиливали свой диуретический эффект. Причем, синергический эффект гипергравитации возрастал обратно

пропорционально силе диуретиков, менее всего у фуросемида, более всего у эуфиллина. Кроме того, у ряда диуретиков на фоне гипергравитации произошла оптимизация механизма мочегонного действия: они стали обладать сразу двумя компонентами (клубочковым и канальцевым). Блокаторы серотониновых рецепторов 2 и 3 типа и аденозиновых рецепторов на фоне гипергравитации усиливали свои диуретические и салуретические свойства. Агонисты имидазолиновых рецепторов на фоне гипергравитации вели себя неоднозначно.

Каптоприл и лозартан при гипергравитации значительно увеличивали выделительную функцию почек относительно своего действия в условиях нормогравитации. Стандартная комбинация иммуносупрессоров, применяемая при трансплантации органов, на фоне гипергравитации изменяла антидиуретические свойства на диуретические свойства. БАС рутин, дигидрокверцетин и гиперозид значительно увеличивали диурез и салурез, приобретали креатининуретические свойства. Препарат пелоидов гумат магния, стимулирующий ЭФП при обычных условиях, резко угнетал ее при гипергравитации.

На модели ишемической острой почечной недостаточности были выявлены эффективные комбинации ЛС/БАС и гипергравитации, а именно с ондансетроном, гипотиазидом, производными кверцетина, способствующими росту ЭФП, снижению уровня белка, ЛДГ и ГГТ в моче. Результаты морфометрических и ультразвуковых исследований подтверждали эффективность данных комбинаций. На модели аутоиммунной хронической почечной недостаточности было изучено комбинированное лечение, состоящее из стандартной схемы иммуносупрессоров (циклоsporин, микофеноловая кислота и преднизолон) и гипергравитации, которое способствовало интенсивному росту СКФ, ЭФП, снижению протеинурии, уровня креатинина, мочевины и циркулирующих иммунных комплексов в крови.

Выводы. Гипергравитация усиливает действие ряда ЛС/БАС. Однако, есть некоторые исключения (моксонидин, гумат магния). Блокаторы серотониновых рецепторов 2 и 3 типа, блокаторы аденозиновых рецепторов и производные кверцетина являются перспективными в плане разработки комбинированного с гипергравитацией метода лечения ишемической острой почечной недостаточности. Иммуносупрессоры на фоне гипергравитации способны проявлять диуретические и нефропротекторные свойства при хронической аутоиммунной почечной недостаточности.

Безопасность лекарственной терапии: лучшие доказательства возможностей и перспектив

Зиганшина Л.Е.^{1,2,3}, Юдина Е.В.¹, Зиганшин А.У.^{1,2}

1 - Кокрейн Россия в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

2 - ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, г. Казань,

3 - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Актуальность

Безопасность лекарственного лечения или безопасность фармакотерапии не перестаёт быть серьёзной проблемой всего мира, остро стоящей в ежедневной клинической практике, актуальной для руководителей и управленцев здравоохранения, но, главным образом, для самих использующих лекарственные препараты лиц, и тем более тех наиболее уязвимых категорий пациентов, которые не могут принимать решение о применении тех или иных лекарств самостоятельно в сотрудничестве с врачом. Темой Всемирного дня безопасности пациентов 2025 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила: «Безопасная помощь каждому новорождённому и каждому ребёнку». Несмотря на развитие фармацевтики и биофармацевтики, регуляторных аспектов мониторинга использования лекарственных средств, развития систем фармаконадзора, надежд и попыток использования для решения проблемы опасности лекарственного лечения больших данных, нейросетей, искусственного интеллекта и других новых методов облегчения и ускорения работы врача, очевидно признание острой необходимости более жёстких мер по защите человека и, в частности, детей и новорождённых от предотвратимого вреда в здравоохранении, и главным образом лекарственной агрессии.

Цель обзора-исследования: изучить возможности современных баз данных лучших доказательных исследований в предоставлении информации, необходимой для качественного использования лекарств.

Материалы и методы: Материалом для обзора-исследования выбрана Кокрейновская база данных систематических обзоров. Методология систематического поиска позволила отобрать наиболее ценные доказательства рисков развития неблагоприятных лекарственных реакций и возможностей их предотвращения у пациентов разных клинических, возрастных, гендерных групп с акцентом на детей и новорождённых.

Результаты и их обсуждение: Проведён предварительный поиск по всей Кокрейновской базе данных систематических обзоров, по ключевым словам: «безопасность», «фармакотерапия», «лекарственная безопасность», «неблагоприятные лекарственные реакции», «вред», «польза». Предварительные результаты систематического поиска позволили выявить 2640 Кокрейновских систематических обзоров (опубликованных за период с 1998 по 2025 гг.), 338 протоколов Кокрейновских систематических обзоров, 319555 записей о результатах клинических испытаний, 30 редакционных статей, 2 специальные коллекции и 3 клинических ответа. В дополнение ко множеству Кокрейновских систематических обзоров по рискам развития неблагоприятных лекарственных

реакций у пациентов разных групп, выявлены обзоры по возможностям управления лекарственной безопасностью, приёмам и методам вмешательств на уровне систем здравоохранения, перспективам отказа от бесполезных и небезопасных лекарственных технологий. В качестве примера можно привести обзор 2020 года об отмене антигипертензивной терапии у пожилых людей, в котором авторы показали, что такая отмена у пожилых (возраст 58 – 82 года, 6 исследований, 1073 участника), принимающих их для снижения артериального давления или в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, безопасна. Однако, необходимо больше исследований с включением пожилых людей, принимающих совокупность разных лекарств, а также, живущих с синдромом старческой астении (Reve et al 2020). Этот обзор использован в двух клинических рекомендациях. Другой Кокрейновский обзор показал, что эритропоэтины у некоторых онкологических пациентов причиняют вред, стимулируя рост опухоли и вызывая тромбозы, сокращают выживаемость при раке молочной железы, немелкоклеточном раке лёгких, неоплазиях головы и шеи, лимфоидных неоплазиях и раке шейки матки. Этот обзор использовал мета-анализ индивидуальных данных пациентов (53 исследования, 14000 участников), доказательства оценены как доказательства высокого качества или высокой определённости. Авторы полагают, что дальнейшие исследования не изменят уверенность в этих эффектах. Обзор использован в 6 клинических рекомендациях (Bohlius et al 2009).

Выводы: Систематические обзоры Кокрейновской библиотеки вносят основополагающий вклад в обеспечение правильности выбора решения в здравоохранении, в медицинской науке и образовании для обеспечения качественного использования лекарств и минимизации рисков развития неблагоприятных лекарственных реакций.

Димефосфон: новые перспективы для старого знакомого

Зиганшин А.У.¹, Гараев Р.С.¹, Зиганшина Л.Е.^{1,2,3}

1 - ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань,
ayrat.ziganshin@kazangmu.ru

2 - ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва,
leziqn@gmail.com

3 - РУДН, г. Москва, leziqn@gmail.com

Димефосфон (МНН – диметилноксобутилфосфонилдиметилат) был синтезирован в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН и прошел масштабное доклиническое исследование на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского университета. В последующих экспериментальных и клинических исследованиях были доказаны антиацидотическое, мембраностабилизирующее, противовоспалительное, противоаллергическое и антиоксидантное действия препарата, способность нормализовывать патологически изменённые кровотоки и метаболизм мозга, а также уникальное свойство повышать барьерно-защитные

функции кожи и слизистых оболочек. Димефосфон показал себя эффективным средством лечения ишемического инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, а также последствий черепно-мозговых травм и нейрохирургических операций. В педиатрической практике установлено противорахитное и антиацидотическое действие димефосфона, антиаритмическое действие, эффективность при пневмонии у новорожденных. В настоящее время Димефосфон разрешен для клинического применения и производится АО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань) в виде 15% водного раствора для приема внутрь и наружного применения, а также в виде субстанции для приготовления раствора для внутривенного введения. Утверждёнными показаниями к применению Димефосфона являются острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, последствия ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговые и нейрохирургические травмы, плановые нейрохирургические операции, вегето-сосудистая дистония по парасимпатическому типу, мигрень, болезнь Меньера, остеохондроз, рассеянный склероз, ацидоз, хронические неспецифические заболевания легких с признаками дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, заболевания органов дыхания, атопическая бронхиальная астма и поллиноз. Показаниями для наружного применения являются инфекционно-воспалительно-аллергические заболевания кожи и слизистых оболочек, раны, применение на области швов и места выхода спиц аппарата Илизарова; рожистое воспаление; в дерматологии – комплексное лечение заболеваний кожи (угри, себорейный дерматит, розацеа); профилактика лучевого мукозита.

Несмотря на большое число разнообразных показаний к клиническому применению Димефосфона, очевидно, что терапевтический потенциал препарата далек от исчерпания. Поэтому продолжаются исследования новых перспективных фармакологических эффектов препарата.

Недавними экспериментальными исследованиями показаны новые перспективы для клинического применения Димефосфона. В частности, нами установлено, что после ежедневного введения димефосфона в течение 30 дней происходит нормализация сократительной активности изолированных препаратов кишечника и мочевого пузыря у крыс с вальпроатной моделью аутизма. В настоящее время проводится анализ влияния димефосфона на поведенческие реакции крыс, в том числе, при моделировании аутизма.

Получены интересные результаты по синтезу и изучению фармакологических свойств новых химических аналогов димефосфона. Субстанция препарата представляет собой жидкость. Путем модификации химической структуры соединения получен аналог, имеющий кристаллическую структуру. Доказана возможность химического взаимодействия димефосфона с изониазидом и гидразидом никотиновой кислоты, а продукты этого синтеза были значительно менее токсичными, чем изониазид и проявили противотуберкулезную активность в опытах *in vitro*. Продолжение этих исследований имеет перспективу как в теоретическом, так и практическом отношении.

Димефосфон нормализует сократительную активность кишечника и мочевого пузыря крыс с вальпроатной моделью аутизма

Зяпбаров А.М., Иванова Д.В., Баканова А.С., Зиганшин А.У.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань,
zyapbarov43@gmail.com

Актуальность. Расстройство аутистического спектра (РАС) представляет собой нейropsychическое расстройство, основными диагностическими критериями которого выступают качественные нарушения социальной коммуникации, дефицит взаимодействия, а также наличие стереотипных, ригидных моделей поведения. Помимо характерных неврологических симптомов, у части пациентов с РАС отмечаются сопутствующие коморбидные состояния, включая дисфункции желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, что сопровождается отягощением основного заболевания. Для комплексного лечения пациентов с РАС перспективным может оказаться препарат димефосфон, который имеет мультитаргетный механизм действия и широкие показания к применению.

Цель: оценить влияние курсового введения димефосфона на сократительную активность 12-перстной и подвздошной кишки, мочевого пузыря крыс с вальпроатной моделью аутизма (ВМА).

Материалы и методы. Для создания экспериментальной модели аутизма у лабораторных животных, беременным самкам крыс линии Wistar на 13-й день гестации (период активного нейrogenеза) осуществляли однократное подкожное введение раствора вальпрооевой кислоты в дозе 500 мг/кг массы тела. Полученное потомство содержали в стандартных виварийных условиях до достижения 2-месячного возраста, после чего животных случайным образом распределяли на экспериментальные группы. Опытной группе ежедневно в течение 30 суток проводили интрагастральное введение раствора димефосфона в дозе 50 мг/кг массы тела с использованием желудочного зонда. Контрольной группе в аналогичном режиме вводили эквивалентный (1 мл/100 г массы тела) 0.9% раствор хлорида натрия. В качестве интактной группы использовали «здоровых» трехмесячных крыс, полученных от самок, не подвергавшихся фармакологическим воздействиям. В качестве объектов исследования использовали изолированные сегменты двенадцатиперстной и подвздошной кишки, а также мочевого пузыря с последующим помещением их в аэрируемую (95% O₂ + 5% CO₂) камеру с раствором Кребса (37°C, pH 7.4). Препараты кишечника предварительно тонизировали карбахолином в концентрации 3×10^{-7} М с 10-минутными интервалами между воздействиями. Релаксационные ответы регистрировали с использованием изометрического датчика при электростимуляции (1-5 Гц, 0.5 мс, 100 В) и фармакологической стимуляции неселективным агонистом пуриновых рецепторов АТФ (10^{-7} - 10^{-4} М) и селективным агонистом P2Y-рецепторов 2-метилтио-АТФ (10^{-8} - 10^{-6} М), выражая результаты в процентах от максимального возможного расслабления. Сократительную активность препаратов кишечника и мочевого пузыря

оценивали в ответ на карбахолин (10^{-7} - 10^{-4} М), также на мочевой пузырь воздействовали электрическим полем (1-20 Гц) и α,β -метилтен-АТФ (10^{-7} - 10^{-5} М), нормируя показатели относительно максимального сокращения, вызванного 240 мМ КСl. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка. Для межгрупповых сравнений применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Результаты представляли в виде $M \pm m$.

Результаты. Во всех экспериментальных группах карбахолин вызывал характерные концентрационно-зависимые сокращения изолированных препаратов кишечника и мочевого пузыря. Важно отметить, что после 30-дневного курса димефосфона амплитуда сократительных ответов двенадцатиперстной и подвздошной кишки на карбахолин в концентрации 10^{-6} М достигала значений, характерных для интактных животных, и достоверно не отличалась от показателей интактной группы. В экспериментах по оценке пуринергической регуляции было установлено, что АТФ, воздействуя на P2-рецепторы, индуцировал дозозависимое расслабление гладкомышечных препаратов, предварительно тонизированных карбахолином. При этом у нелеченых крыс с моделью аутизма релаксационный ответ на АТФ был статистически значимо снижен по сравнению с интактными животными. После курсового введения димефосфона наблюдалось полное восстановление чувствительности тканей к АТФ, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных различий с группой интактных животных. Под воздействием неселективного агониста P2X-рецепторов 2-метилтио-АТФ регистрировались расслабительные ответы изолированных тканей кишки крыс с ВМА. Стимуляция электрическим полем вызывала расслабление карбахолин-тонизированных тканей кишечника в обеих группах. При добавлении карбахолина в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} М сокращение препаратов мочевого пузыря крыс с ВМА, получавших димефосфон, было достоверно не отличимо от соответствующих показателей интактных животных. Агонист P2X-рецепторов α,β -метилтен-АТФ в концентрациях 10^{-7} - 10^{-5} М вызывал концентрационно-зависимые сокращения изолированных препаратов мочевого пузыря интактных крыс. В группе животных с моделью аутизма, получавших димефосфон, сила сокращений, вызванных α,β -метилтен-АТФ, приближалась к значениям интактной группы. У контрольных животных с моделью аутизма амплитуда сокращений препаратов мочевого пузыря, вызванных СЭП, существенно возрастала и была в 5-6 раз больше по сравнению с группой интактных животных. В группе крыс с моделью аутизма, которые получали димефосфон произошли статистически значимые сдвиги в сторону нормализации подобных сокращений, однако эти изменения не достигли показателей интактных животных.

Выводы. Димефосфон при курсовом внутрижелудочном введении приводит к нормализации механической активности кишечника и мочевого

пузыря крыс, нарушенной при моделировании аутизма с помощью вальпроевой кислоты.

Оценка амбулаторного потребления антитромбоцитарных препаратов подгруппы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в Республике Татарстан

Иванова Д.В.¹, Зиганшина Л.Е.^{1,2,3}, Зиганшин А.У.¹

1 - ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, г. Казань, ivanovadv96@yandex.ru,
ayrat.ziganshin@kazangmu.ru

2 - ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, lezign@gmail.com

3 - ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Актуальность.

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые стали основной причиной смертности во всём мире. В связи с этим особую важность приобретают методы профилактики и лечения ССЗ, среди которых антиагреганты занимают ключевое место. Эти препараты широко применяют в медицинской практике, что, в свою очередь, влияет на объёмы их потребления и развитие фармацевтического рынка.

Согласно отчету Data Bridge Market Research, рынок антиагрегантных / антитромбоцитарных препаратов демонстрирует стабильный рост. В 2022 году его объем оценивали в 2,18 млрд долларов США, а к 2030 году ожидается увеличение до 4,01 млрд долларов США. Прогнозируемый среднегодовой темп роста составляет 8,15%, что свидетельствует о высоком спросе на эту группу лекарственных средств. Антиагреганты входят в группу В по АТС-классификации («Препараты, влияющие на кроветворение и кровь»). По данным на 2025 год, эта группа входит в десятку лидеров по объему продаж среди всех лекарственных средств, занимая 5,2% в стоимостном выражении и 3,1% в натуральном выражении (упаковки), что соответствует девятому месту в рейтинге. Это подчеркивает важную роль антиагрегантов в современной фармакотерапии и их значимость для системы здравоохранения.

Однако, несмотря на широкое применение антиагрегантов, вопрос об объемах их потребления на региональном уровне, особенно в амбулаторной практике, остается недостаточно изученным. Эта проблема особенно актуальна для таких регионов, как Республика Татарстан, где подобные исследования ранее не проводили.

Цель.

Проанализировать амбулаторное потребление антитромбоцитарных препаратов подгруппы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в аптечном сегменте фармацевтического рынка в Республике Татарстан за 2020-2025 гг.

Материалы и методы.

Для оценки амбулаторного потребления ингибиторов P2Y12-рецепторов и показателей амбулаторного потребления в Республике Татарстан в 2020–2025 гг. использовали предоставленные данные отчетов по продажам одного из Российских поставщиков, а также открытые отчеты DSM group.

Рассчитали долю антитромбоцитарных средств в денежном выражении на фармацевтическом рынке Республики Татарстан.

Расчёт общего потребления препарата за год в мг, а также число потреблённых установленных суточных дозах (УСД) будет производиться по формуле: общее (национальное) потребление препарата в мг = Доза в единице формы выпуска (форма упаковки в мг) x число форм выпуска в год.

Полученное значение используется для расчёта числа потреблённых пациентами УСД: Число потреблённых УСД = Общее потребление препарата в мг/значение УСД в мг.

Результаты.

Клопидогрел в денежном выражении за 2020-2025 гг. в Республике Татарстан был реализован в среднем на 13218001,83 рублей (0,1% от общего рынка России), тикагрелор 4189273,17 рублей, (0,05% от общего рынка России), 400227,2 рублей (0,002% от общего рынка России). Клопидогрел является наиболее продаваемым лекарственным препаратом среди подгруппы ингибиторов P2Y12-рецепторов. Клопидогрел и тикагрелор входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП).

Выводы.

Необходимы дальнейшие фармакоэпидемиологические исследования этой перспективной группы лекарственных препаратов.

Оценка остеопоротического эффекта галоперидола на костную ткань у пациентов психиатрического стационара

Ильина Р.Ю.¹, Зиганшина Л.Е.²

1 - КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань,
ilroza@yandex.ru

2 - ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы
народов им. Патриса Лумумбы, г. Казань, lezign@gmail.com

Актуальность.

В настоящее время типичный нейролептик галоперидол продолжает активно применяться в отечественной психиатрической практике. Несмотря на достаточное число исследований в зарубежной литературе о негативном воздействии типичных нейролептиков на костную ткань, в Кокрейновской базе данных систематических обзоров (Cochrane Library) отсутствуют исследования на эту тему. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не включает нейролептики в список препаратов, вызывающих остеопороз в качестве побочного эффекта наряду с глюкокортикоидами, солями лития, антиконвульсантами, тироксином и половыми гормонами, вероятно, в силу

недостаточности прямых доказательств связи между приемом нейролептиков и развитием процессов редификации в кости. (World Health Organization Study Group, 1994; Клинические рекомендации по остеопорозу, 2020 г.).

Целью исследования явилась оценка влияния терапевтических доз галоперидола на костную ткань пациентов психиатрического стационара.

Материал и методы исследования.

На базе Республиканской клинической психиатрической больницы г. Казани было проведено наблюдательное (обсервационное) исследование 200 пациентов обеих полов в возрасте от 35 до 65 лет, более 5 лет принимавших в составе основной терапии галоперидол. По суммарной нейролептической нагрузке (в аминазиновом эквиваленте) пациенты были разделены на три группы: 1-ая группа – принимавшие нейролептик в дозе ≤ 100 у.е. – 41 человек; 2-ая группа - от 100 до 500 у.е. – 55 человек и 3-я группа - ≥ 500 у.е. – 48 человек. В контрольную группу были включены пациенты без психиатрической патологии (201 чел.), проходивших лечение в ГАУЗ РКБ МЗ РТ (г. Казань). У пациентов был проведен анализ историй болезни и листов назначений: выявляли наличие сопутствующей патологии, перенесенные переломы костей скелета, частые комбинации назначаемых лекарственных препаратов.

Исследование костной ткани включало определение sRANKL и пиридинолина в крови, оксипролина в моче, щелочной фосфатазы, тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), микроэлементного статуса костной ткани (Ca, Mg, Sr, Zn, Cu), ультразвуковая денситометрия лучевой кости и гистоморфометрическое исследование костной ткани с оценкой ее плотности.

Результаты исследования.

При анализе анамнестических данных было выявлено, что у 24% пациентов стационара были переломы костей скелета. Из них в 51% случаев отмечались низкоэнергетические переломы костей скелета (полученные при падении с высоты роста); локализация травматических повреждений была характерна для системного остеопороза (шейка бедренной кости – 42,33%, кости предплечья – 22,61%, компрессионные переломы тел позвонков – 18,02%). В дальнейшем, у 8,65% всех пациентов психиатрического стационара, получивших травмы, развились различные осложнения в виде замедленной консолидации отломков, травматического остеомиелита и неправильно сросшиеся переломы костей.

У пациентов на терапии нейролептиками число принимаемых препаратов, в среднем, составило более 5 наименований, в том числе барбитураты, седативные, антиконвульсанты, ноотропные препараты и др. Кроме этого, 68% пациентов одновременно принимали симптоматические лекарственные средства (гипотензивные, антиаритмические и др.). Среди назначаемых препаратов многие обладают побочными эффектами, влияющими на состояние костной ткани (антиконвульсанты, непрямые антикоагулянты, барбитураты, глюкокортикоидные гормоны).

У пациентов психиатрического стационара на приеме галоперидола были выявлены остеопоретические изменения в костной ткани. У пациентов с дозой нейролептика более 500 у.е. отмечалось снижение значения щелочной фосфатазы, повышение в крови пиридинолина в 1,8 раза ($p < 0,001$), sRANKL в

1,6 раз ($p<0,01$), ТРКФ в 2,1 раза ($p<0,001$), оксипролина в моче в 1,8 раза ($p<0,01$), по сравнению с контрольной группой. У пациентов на дозе менее 100 у.е. отмечались умеренные нарушения и их показатели достоверно не отличались от контрольной группы. В костной ткани у пациентов психиатрического стационара всех трех исследуемых групп был выявлен дефицит Ca, Mg, Zn и Cu, и увеличение содержания Sr, по сравнению с контрольной группой. Минимальные значения содержания ионов Ca, Mg, Zn и Cu отмечались в группе с дозой приема нейролептика более 500 у.е. Показатели содержания стронция в костной ткани у всех пациентов с психиатрической патологией были достоверно увеличены, по сравнению с контрольной группой. При гистоморфометрической оценке костной ткани у пациентов стационара всех трех групп отмечалось снижение костной плотности, диаметра костной трабекулы, увеличение количества остеокластов и межтрабекулярного пространства. Ультразвуковая денситометрия выявила снижение Т-показателя на 48% у пациентов в группе на приеме нейролептика в дозе более 500 у.е.

Выводы.

В результате комплексной оценки состояния костной ткани, определяемой биохимическими, гистоморфометрическими и лучевыми методами исследования, у 36% пациентов психиатрического стационара на фоне приема психотропных препаратов был выявлен остеопороз, у 24% пациентов – остеопения.

Терапия нейролептиками в среднесуточной дозе выше 500 у.е., длительностью более 5 лет, сочетание нейролептиков с препаратами, индуцирующими остеопороз – это факторы риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, что требует системного подхода к диагностике и лечению, с целью профилактики осложнений в виде патологических переломов.

Сравнительное изучение активности изоформ простагландин-эндопероксид-синтазы при протеомной коррекции экспериментальной гастропатии

Кальницкий А.С., Жариков А.Ю., Мазко О.Н.

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, artem_kalnitsky@mail.ru

Актуальность. Заболеваемость язвенной болезнью желудка на данный момент находится на весьма высоком уровне. При этом в качестве факторов, способствующих развитию указанного патологического состояния, можно выделить применение ulcerогенных лекарственных средств, влияние стресса, а также наличие вредных привычек. Поиск новых фармакологически активных веществ с противоязвенной активностью сопряжен с необходимостью осуществлять доклиническую апробацию их эффектов в условиях моделирования гастропатии.

Стоит отметить, что функциональное состояние слизистой оболочки желудка зависит в том числе от активности простагландин-эндопероксид-

синтазы-1, обеспечивающей образование факторов гастропротекции. В то же время, простагландин-эндопероксид-синтаза-2 является энзимом, влияющим на активность процессов воспаления.

Учитывая вышесказанное, изучение активности данных ферментов в сравнительном аспекте может дать ценную информацию о действии потенциальных противоязвенных средств.

Цель. Изучить активность простагландин-эндопероксид-синтазы-1 и 2 на фоне протеомной коррекции гастропатии в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на крысах сток Вистар. Выделяли группу контроля заболевания, группу лечения и группу сравнения. Животные данных групп были подвергнуты моделированию стероидной гастропатии. Параллельно с формированием патологии животным контроля заболевания вводили физиологический раствор, животным группы лечения – трипептид Leu-Phe-Lys. В качестве препарата сравнения использовали омепразол. Указанные вещества вводились внутривентрикулярно в течение недели.

По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии с последующим извлечением желудков, в ткани которых проводили иммуноферментное определение активности простагландин-эндопероксид-синтазы-1 и 2.

Статистическую обработку данных, представленных медианой и квартилями, проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Достоверность различий признавалась при $p < 0,05$.

Результаты. Активность простагландин-эндопероксид-синтазы-1 на фоне моделирования гастропатии не имела статистически значимых различий между экспериментальными группами. На этом фоне активность простагландин-эндопероксид-синтазы-2 в группе лечения статистически значимо снижалась относительно нелеченых крыс на 34%, в то время как в группе сравнения достоверно не отличалась от соответствующего показателя группы контроля заболевания.

Выводы. Протеомная коррекция экспериментальной гастропатии вызывает снижение активности простагландин-эндопероксид-синтазы-2 в ткани желудков экспериментальных крыс.

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 056-00046-24-00, тема «Противоязвенная активность пептидного средства ЛК-3. Эффективность применения в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами для ослабления их ulcerогенного действия»).

Гипогликемическая и гепатопротекторная активность новых производных цианотиоацетамида при моделировании стрептозотоцин-индуцированного диабета

Кетова Е.С.¹, Бибик Е.Ю.^{1,2}, Кривоколыско С.Г.^{1,3}

1 - ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Свт. Луки» Минздрава России, г. Луганск,
ketova_elena@mail.ru

Актуальность. В настоящее время высокую актуальность имеет проблема распространенности сахарного диабета среди населения всего мира. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) приобрел масштабы неинфекционной эпидемии XXI века, а его зачастую инвалидизирующие осложнения (диабетическая полинейропатия, нефропатия, ретинопатия, синдром диабетической стопы, макроангиопатии) вызывают серьезные трудности при лечении заболевания. Кроме того, СД 2 ассоциирован с такими коморбидными патологиями, как избыточная масса тела, ожирение, дислипидемия, а также поражения печени, которая является главным органом детоксикации, где пересекаются все виды обмена: углеводный, белковый и жировой. Касаясь вопросов патогенеза СД 2, стоит отметить, что он сложный, многокаскадный и до конца не изученный. Важную роль в нем играют инсулинорезистентность периферических тканей, развивающееся снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, уменьшенный инкретиновый ответ, увеличение продукции глюкозы печенью, повышение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также возрастание синтеза воспалительных факторов и факторов, отвечающих за гиперкоагуляцию и тромбоз. Учитывая большую распространенность сахарного диабета среди пациентов и сложность его комплексной терапии, важным является поиск и изучение новых способов фармакокоррекции гипергликемии, отвечающих критериям безопасности, высокой эффективности, обладающих гепатопротекторными свойствами и положительным влиянием на сопутствующие заболевания. Перспективность в этом отношении показывают новые синтезированные производные цианотиоацетамида.

Цель: Изучение гипогликемических и гепатопротекторных свойств новых производных цианотиоацетамида при моделировании стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс линии Wistar.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar на базе НИИ ЭБМ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Дизайн эксперимента рассмотрен и одобрен на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко: протокол №5 от 18.10.2022 г.

Было сформировано 5 групп животных по 8 особей в каждой. Интактная группа (стандартные условия содержания), контрольная группа (крысам моделировали экспериментальный сахарный диабет путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг). Вывод животных контрольной группы проводили через 120 часов после введения стрептозотоцина. Опытная группа №1 и №2 – крысам моделировали стрептозотоциновый диабет, затем осуществляли коррекцию нарушений путем внутрижелудочного введения нового производного цианотиоацетамида с шифром AZ-383 (в опытной группе №1) и AZ-023 (в опытной группе №2) в течение 14 дней в дозировке 1,5 мг/кг. Группа сравнения – крысам моделировали стрептозотоциновый диабет, затем осуществляли фармакокоррекцию путем внутрижелудочного введения метформина (300 мг/кг массы тела) в течение 14

дней. Крыс опытных групп и группы сравнения выводили по окончании периода фармакологической коррекции смоделированных нарушений.

По окончании эксперимента у подопытных животных выполнялся забор крови для последующей оценки уровней глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина. Так как полученные данные имели нормальное распределение, для их анализа применялся метод параметрической статистики: критерий Стьюдента.

Результаты. Глюкоза крови интактных животных была зафиксирована на уровне $5,2 \pm 0,4$ мМоль/л. Стрептозотоцин-индуцированный диабет приводил к стойкой гипергликемии. Глюкоза крови крыс контрольной группы имела значение $24,0 \pm 5,6$ мМоль/л. Фармакокоррекция смоделированных нарушений при помощи новых производных цианотиоацетамида приводила уровень глюкозы крови к следующим значениям: под влиянием AZ-383 в опытной группе №1 концентрация глюкозы крови составила $6,2 \pm 0,5$ мМоль/л, под воздействием AZ-023 в опытной группе №2 аналогичный показатель углеводного обмена был $6,0 \pm 0,6$ мМоль/л. Метформин, применяемый в группе сравнения, привел к снижению глюкозы крови после моделирования стрептозотоцинового диабета до $5,5 \pm 0,6$ мМоль/л.

Динамика концентрации печеночных маркеров крови у подопытных животных была такой: у интактных крыс АЛТ $53,0 \pm 4,0$ Ед/л, АСТ $115,7 \pm 11,6$ Ед/л, общий билирубин $4,5 \pm 0,6$ мкМоль/л. Под влиянием смоделированного стрептозотоцинового диабета у животных контрольной группы были определены АЛТ $67,3 \pm 8,5$ Ед/л, АСТ $140,0 \pm 7,3$ Ед/л, общий билирубин $4,7 \pm 0,5$ мкМоль/л. Коррекция смоделированных нарушений при помощи новых синтезированных производных цианотиоацетамида проводила к следующим значениям печеночные биохимические показатели крови крыс: АЛТ $56,0 \pm 10,0$ Ед/л, АСТ $126,6 \pm 12,4$ Ед/л, общий билирубин $4,6 \pm 0,5$ мкМоль/л (опытная группа №1, AZ-383) и АЛТ $59,4 \pm 7,9$ Ед/л, АСТ $121,8 \pm 8,1$ Ед/л, общий билирубин $4,7 \pm 0,5$ мкМоль/л (опытная группа №2, AZ-023). В группе сравнения, где в качестве фармакокорректора применялся метформин, были получены такие результаты: АЛТ $73,1 \pm 4,6$ Ед/л, АСТ $144,1 \pm 14,3$ Ед/л, общий билирубин $5,1 \pm 0,7$ мкМоль/л.

Выводы.

Таким образом, подводя итоги эксперименту, отмечено, что моделирование стрептозотоцинового диабета приводило к развитию стойкой гипергликемии и повреждению печени крыс. Применяемая фармакологическая коррекция при помощи новых производных цианотиоацетамида с шифрами AZ-383 и AZ-023 способствовала снижению гликемии и гепатопротекции, что иллюстрирует необходимость дальнейшего изучения соединений в отношении их гипогликемических свойств и защитного действия на печень.

Формирование профессиональных компетенций при обучении фармакологии в ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России

Коньшина Т.М., Голдобина Г.В., Бурлуцкая А.А., Болотская Н.В.,
Васильюк М.В., Гейн О.Н.

Актуальность. Высокие требования, предъявляемые сегодня к врачам, включают владение профессиональными компетенциями, постепенное формирование которых осуществляется как на специальных, так и на фундаментальных кафедрах. Фармакология (ФЛ) относится к теоретическим предметам, традиционно изучается на 3-ем курсе - на стыке: в конце освоения теоретических дисциплин, в начале погружения в клинические. Именно в это время динамично, «на глазах», растет заинтересованность студентов в обсуждении конкретных клинических ситуаций. Полезно и своевременно поддержать это начало формирования клинического мышления таким преподаванием ФЛ, чтобы студент учебную информацию не только понял, запомнил, но и мог использовать в решении практических задач.

Цель. Совершенствование педагогического процесса.

Материалы и методы. Поиск способов преломления учебного материала через призму компетенций.

Результаты. Стремительный рост информации о лекарственных средствах (ЛС), постоянное внедрение новых препаратов, появление новых фармакологических групп придает процессу освоения ФЛ динамичность. За два семестра изучения ФЛ студенты должны овладеть компетенцией (на примере рабочей программы лечебного факультета): готовность к назначению медикаментозного лечения с учетом жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов (ЛП) и программ дополнительного лекарственного обеспечения. Соответственно, студенты должны овладеть достаточным объемом знаний об основных группах ЛП, особенностях их фармакодинамики и фармакокинетики, показаниях к применению и возможных нежелательных эффектах. Для выполнения этой достаточно сложной задачи кроме традиционных форм обучения (лекции, опросы) мы широко используем учебно-исследовательскую работу студентов (УИРС). По каждой теме занятия на кафедре ФЛ подготовлены 20-25 заданий УИРС разной степени сложности, что позволяет дифференцированно в зависимости от факультета и готовности студентов выбрать задачи для письменного либо устного выполнения. Такая работа позволяет систематизировать и анализировать полученную учебную информацию, применить ее в условиях практических ситуационных задач, улучшает качество усвоения материала, помогает оценить знания студентов. Совместное обсуждение со студентами найденного способа решения, сравнение разных вариантов решения, некоторая помощь, корректировка и уточнение со стороны преподавателя стимулируют живой интерес студентов, мотивируют уточнить подробности теоретического материала, «переоткрыть» для себя информацию; интереснее становится и разбор теории. Для облегчения написания рецептов на кафедре изданы методические пособия со списками обязательных препаратов по темам, с указанием международных названий на латинском и русском языках, лекарственных форм и основных способов применения. Проверяется написание рецептурных заданий домашних, проверочных по

каждой теме, а также на итоговых коллоквиумах и экзамене. В наших заданиях по рецептуре мы просим указать фармакологическую группу каждого ЛП с учетом классификаций. Грамотное оформление рецептов помогает запомнить названия ЛП, их групповую принадлежность, по данным анонимного анкетирования большинство студентов считает рецептуру необходимой и практически полезной, особенно интересны задания с самостоятельным выбором средства и лекарственной формы с учетом клинической ситуации. Мы ограничили количество обязательных для запоминания доз с учетом списка жизненно важных и необходимых ЛП, т.к. справочная информация сегодня легко доступна. Запоминанию наименований ЛС, форм их выпуска, доз, концентраций и т.п. способствует собранная коллекция образцов лекарственных форм и упаковок ЛП, особый интерес вызывают инновационные: карпулы, трансдермальные терапевтические системы, многоразовые и одноразовые шприц-ручки, картриджи, ингаляторы. Знакомство с редкими на сегодня дозированными порошками аптечного приготовления полезно будущим педиатрам, т.к. некоторые наименования ЛС для детей первых лет жизни промышленностью не выпускаются. По желанию студенты могут с экскурсией посетить производственную аптеку, увидеть реализацию требований к приготовлению инъекционных растворов, суппозиторий, порошков. По отзывам студентов, созданная на кафедре фармакологии система тестового контроля, используемая на разных этапах, в т.ч. для самоконтроля, эффективно помогает повторению материала. Разработаны тесты разного типа, наиболее сложными студенты считают вопросы с определением верности логической связи, но такие задания способствуют развитию клинического мышления. Формированию профессиональных компетенций врача и даже накоплению некоторого клинического опыта способствуют заседания студенческого научного общества по ФЛ, (в последние годы их с увлечением посещает все большее количество человек), особенно совместные с клиническими кафедрами (терапия, хирургия, офтальмология и др.), а углублению теоретических знаний помогают объединенные заседания с кафедрами фундаментальными (биохимия, патофизиология, иммунология). Традиционно много желающих сделать теоретическое сообщение, выполнить исследовательскую или экспериментальную работу. Конкуренция позволяет повысить уровень выступлений, а участие в обсуждениях студентов разных курсов, ординаторов, аспирантов и молодых ученых развивает компетенции как профессиональные, так и универсальные (готовность к коммуникации). В последние годы кафедрой ФЛ ПГМУ проводятся межвузовские олимпиады по ФЛ «ФармClever», межвузовский КВН по ФЛ «Сердце Фармы», где команды разных вузов города Перми, изучающих ФЛ (студенты ПГМУ, фармацевтической академии, классического университета), проявляют свои знания, смекалку и креатив.

Выводы. Для формирования профессиональных компетенций при изучении ФЛ необходимо накопление опыта личного участия студента в выписывании рецептов, назначении ЛП, контроле эффективности и безопасности их применения. Важные составляющие обучения – практика поиска и интерпретации информации о ЛС, тренировка навыков коммуникации.

Способ коррекции болезни Альцгеймера

Кузубова Е.В., Покровский В.М., Радченко А.И., Бондаренко М.А.

НИУ «БелГУ», г. Белгород, Kuzubova@bsuedu.ru

Актуальность. Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространённое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся аномальным накоплением гиперфосфорилированного тау-белка в клетках мозга, что приводит к образованию нейрофибриллярных клубков (НФК) и неправильному сворачиванию амилоидных пептидов (Аβ). Согласно исследованиям, HSP не только играет важную роль в накоплении/деградации тау-белка, но и предотвращает токсичность, связанную с Аβ. HSP90/HSP70 играет важную роль в поддержании нормального физиологического состояния белка тау, а также блокирует аномальное фосфорилирование и накопление белка тау и участвует в патологическом процессе, связанном с белком тау и Аβ, ассоциированным с болезнью Альцгеймера.

Цель. Изучить влияние белка теплового шока на поведенческую активность линии мышей APPswe/PS1dE9/Blg.

Материалы и методы. В работе использовались следующие линии: APPswe/PS1dE9/Blg (положительный контроль), C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)^{-/+}mod, C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)^{-/+} и C3H/C57Bl6/J (WT, отрицательным контролем). Экспериментальные и контрольные животные содержались в условиях беспатогенного вивария Белгородского государственного национального исследовательского университета (или БелГУ) в условиях искусственно регулируемого светового дня (12 часов тёмного и 12 часов светлого времени) при температуре +22-26°C и имели свободный доступ к корму и воде. Работы с животными проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» от 1.04.2016 № 199н. В ходе исследования проводились следующие поведенческие тесты: «Открытое поле», «Распознавание нового объекта», «Лабиринт Барнса», «У-лабиринт».

Результаты. Для оценки долгосрочной памяти был проведен тест «Распознавание нового объекта». В нем оценивались как общие локомоторные функции, для подтверждения отличия в физической активности у групп, так и для понимания наличия фоновых изменений в тесте и влияние самого теста на физическую активность и косвенно на наличие тревожного состояния у животных. За распознавание объекта и запоминание нахождения его в пространстве отвечает периренальная кора, нарушения в её структуре или функциях выражается в отсутствии интереса к новому объекту. Так мы видим, что количество подходов к «новой» игрушке увеличивается при её замене через 24 часа после первого ознакомления с игрушками практически у всех линий мышей кроме положительного контроля и двойных трансгенных животных

HSP70(внутр)^{-/+}/APP/PS1. Процент заинтересованности в новом объекте статистически достоверно снижается между отрицательным контролем (WT) и экспериментальной группой HSP70(внутр)^{-/+}/APP/PS1 ($p=0,0199$) и между отрицательным и положительным контролем ($p=0,0265$). Также мы можем наблюдать достоверное отличие в индексе предпочтения, который указывает на степень предпочтения незнакомого объекта. У групп отрицательного контроля и HSP70(внекл)^{-/+}/APP/PS1 он выше 50%. А группы положительного контроля и HSP70(внутр)^{-/+}/APP/PS1 значительно отличается на 23% и 22% соответственно, что говорит нам о снижении функций долгосрочной памяти и физиологических изменениях в периренальной коре.

В тесте «У-лабиринт» мы фиксируем похожую картину поведения с тестом «Распознавание нового объекта».

Тест Барнса измеряет показатели пространственного обучения и памяти. Тест основан на отвращении грызунов к открытому пространству, что мотивирует испытуемого искать убежище в «спасательном» ящике. Прогресс в обучении положительного контроля наблюдается только в третий день, далее показатели практически идентичные, что указывает на отсутствие прогресса в запоминание нахождения платформы. Такую же картину мы можем наблюдать и у группы HSP70(внутр)^{-/+}/APP/PS1. Отрицательный контроль имеет типичную картину для здоровых мышей, где есть тенденция к обучаемости каждый последующий день. Тенденция уменьшения латентного времени нахождения платформы у группы HSP70(внекл)^{-/+}/APP/PS1 схожа с отрицательным контролем, но имеются не статистически значимые отличия на третий и четвертый день. В пятый день теста, мы исследуем также обучаемость и пространственную память закрывая убежище фальшивой заглушкой. Положительный и отрицательный контроль имеют статистически значимое отличие друг от друга. Латентный период у обеих экспериментальных групп имеет промежуточный результат и статистически не отличается от контролей.

Показатель общего времени проведенного в зоне «убежища» так же имеет у данных групп статистически значимое отличие от группы K⁺ и возрастает у группы HSP70(внутр)^{-/+}/APP/PS1 на 62%, а у группы HSP70(внекл)^{-/+}/APP/PS1 на 80% соответственно. Относительно группы K- данные показатель практически не отличается у группы HSP70(внутр)^{-/+}/APP/PS1, и увеличивается у группы HSP70(внекл)^{-/+}/APP/PS1 на 45%.

Выводы. Экспрессия внеклеточного белка HSP70 проявляет эффект восстановления как краткосрочной, так и долгосрочной памяти, также происходит улучшения функций пространственной памяти. Но не происходит изменений в локомоторной функции. Экспрессия внутриклеточного белка HSP70 влияет на данные процессы в меньшей степени.

Влияние селективных ингибиторов карбоангидразы II типа на психо-эмоциональное состояние лабораторных животных

Лазарянц О.Э.^{1,2}, Коровина А.В.^{1,2}

1 - ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, ysmupriem@mail.ru

2 - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», г. Ярославль, info@edu.gov.ru

Актуальность. Карбоангидраза относится к группе ферментов широко распространенных в различных органах и тканях организма животных и человека. Карбоангидраза, фермент класса лиаз, катализирующий обратимое образование угольной кислоты из двуокиси углерода и воды: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$. Карбоангидраза II типа широко представлена в центральной нервной системе, но фармакологические эффекты, связанные с блокадой данной карбоангидразой, недостаточно освещены в литературе и касаются, прежде всего, антигипоксических и противосудорожных свойств препаратов. Это делает актуальным анализ влияния вновь синтезированных блокаторов карбоангидразы II на поведенческие эффекты у лабораторных животных. Для решения данной проблемы в Центре трансфера фармацевтических технологий им. М.В Дорогова ЯГПУ им. К.Д. Ушинского был осуществлён синтез новых 1,2,4-оксадиазолсодержащих сульфонамидов, эти вещества обладают высокой активностью к ингибированию именно изоформ карбоангидразы II.

Цель. Исследование поведенческих реакций лабораторных животных на фоне введения селективных блокаторов карбоангидразы II типа (КА II).

Материалы и методы. Всего в экспериментах было использовано 40 мышей массой 30-40 г., и 47 крыс массой 200-260 г. Были использованы две модели исследования поведенческих реакций у животных. Локомоторную, когнитивную активность и эмоциональную реактивность исследовали на модели «Открытое поле», анксиолитическую и когнитивную активность на модели «Приподнятый крестообразный лабиринт». Всего было исследовано 5 новых соединений (лабораторные шифры В1-В5), которые вводили внутривентриально в дозе 10 мг/кг за 30 минут до начала эксперимента.

Результаты. Полученные данные в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» свидетельствуют, что из пяти - два вещества (В4 и В5) увеличивает когнитивную активность и физическую работоспособность. У одного вещества (В2) в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» было выявлено анксиолитическое действие без снижения когнитивной активности. Еще у одного вещества (В3) была выявлена тенденция к снижению локомоторной и когнитивной активности. В1 в данной серии экспериментов не оказало никакого воздействия на поведение животных.

Заключение. Исследование поведенческих реакций животных по методике «Открытого поля» и «Приподнятого крестообразного лабиринта» на фоне введения селективных блокаторов карбоангидразы II типа показало, что данные соединения активно влияют на психо-эмоциональный статус у лабораторных

животных. Среди изученных препаратов были найдены соединения, повышающие умственную и физическую работоспособность крыс и мышей, а также обладающие анксиолитической активностью.

**Блокада GluA1 AMPA рецепторов снижает проявление
импульсивного поведения в модели игровой зависимости**

Лебедев А.А., Потапкин А.М., Пюрвеев С.С., Лукашкова В.В., Лихтман
Я.Б., Гмиро В.Е., Суров Д.В., Нетеса М.А., Анисимов Д.Е., Шабанов П.Д.
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,
aalebedev-iem@rambler.ru

Актуальность. Поиск новых веществ для изучения фармакологической коррекции аддиктивных расстройств поведения вызывает в настоящее время большой интерес. Ведущая роль в системе вознаграждения при изучении аддиктивных расстройств поведения принадлежит дофаминовой системе мозга. Последняя получает афферентную иннервацию от глутаматергических клеток, которые могут изменить активность системы дофамина и тем самым вызвать антиаддиктивный эффект. GluA1 AMPAR антагонисты глутамата, в частности ИЭМ-1460, были показаны ранее как перспективные средства для лечения алкоголизма и наркоманий. По-видимому, в основе такого действия GluA1 AMPAR антагонистов глутамата может лежать глутамат-дофаминовые взаимодействия.

Цель работы: Изучить эффекты антагониста рецепторов GluA1 AMPA ИЭМ-1460 на уровень импульсивности в поведении при моделировании элементов игровой зависимости и на ионные токи изолированных нейронов.

Методы. Исследования проведены на крысах Wistar и на изолированных нейронах рыб *Danio rerio*. Исследовали действие ИЭМ-1460 (1, 3, 10 мг/кг, в/бр) на проявление импульсивного компонента игровой зависимости в варианте теста Iowa Gambling Task в трехлучевом лабиринте. В рукаве-1 подавали пищевое подкрепление: два семени подсолнуха (режим подкрепления FR1, т. е. каждый заход подкреплялся пищей). В рукаве-2 подавали три семени в режиме FR2 (подкрепляли каждую вторую побегку к кормушке; в рукаве-3 подавали четыре семени в режиме FR3 (т.е. только каждая 3-я побегка к кормушке подкреплялась пищей). Таким образом, без вознаграждения оставались 1/2 заходов рукав-2 и 2/3 заходов в рукав-3 лабиринта. Крыс обучали 21 день. В трехлучевом лабиринте применяли разное по силе и вероятности подкрепление для моделирования ситуации, приближенной к азартным играм. На изолированных нейронах рыб *Danio rerio* методом пэтч-кламп исследовали влияние ИЭМ-1460 на ионные токи, индуцированные аппликацией агониста AMPA рецепторов – каиновой кислоты.

Результаты. Блокада GluA1 AMPA рецепторов с помощью ИЭМ-1460 снижало проявление импульсивного поведения в модели игровой зависимости в варианте теста Iowa Gambling Task. ИЭМ-1460 снижал число побегов в рукав трёх-лучевого лабиринта, связанный с получением более значимого пищевого

подкрепления, но с низкой вероятностью его достижения, уменьшая тем самым проявления степени импульсивного поведения на модели игровой зависимости в варианте Iowa Gambling Task. Доза ИЭМ-1460 1 мг/кг в/бр была наиболее эффективна при изучении проявления импульсивного поведения в трёх-лучевом лабиринте. ИЭМ-1460 оказывал выраженное блокирующее действие на AMPA глутаматные рецепторы в экспериментах *in vitro* на изолированных нейронах *Danio rerio*. Мы подтвердили данные при использовании другой модели, рыбы *Danio rerio*, что ИЭМ-1460 оказывает сильное блокирующее действие на AMPA рецепторы.

Вывод. Для изучения и применения в качестве антиаддиктивных средств игрового расстройства целесообразно использовать селективные антагонисты GluA1 AMPA рецепторов.

Эффекты плацебо и ноцебо в когнитивных испытаниях: эксперимент со студенческой средой

Левченко Е.В. Кравцова Е.С.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск, ellev4@yandex.ru

Аннотация. Настоящая статья рассматривает влияние эффектов плацебо и ноцебо на когнитивные способности и субъективные ощущения участников. В ходе эксперимента студентам предложили выпить дистиллированную воду, при этом разные группы получали различную информацию о её свойствах. Результаты подтвердили значительное влияние внушения на восприятие и когнитивные функции участников.

Актуальность. Плацебо и ноцебо – это психологические феномены, при которых ожидания человека относительно воздействия определённого вещества или метода лечения приводят к соответствующим физиологическим и психическим реакциям. В рамках данного исследования был проведён эксперимент, направленный на изучение этих эффектов в студенческой среде. Эти явления известны с древних времён, когда знахари и целители Руси использовали силу внушения и символические ритуалы для исцеления людей. Молитвы, заговоры и травяные настои зачастую действовали благодаря вере пациента в их силу. Данное исследование важно для развития методов повышения эффективности обучения, терапии и коррекции поведения в различных сферах жизни.

Цель: Изучение влияния эффектов плацебо и ноцебо на когнитивные способности и субъективные ощущения человека, а также выявление механизмов их воздействия в условиях студенческой среды.

Материалы и методы. В эксперименте приняли участие три группы студентов-добровольцев. Общее количество 218 человек. Каждой группе было предложено выпить дистиллированную воду, однако предоставляемая им информация отличалась:

- **Контрольная группа** (70 человек): участникам сообщили, что они пьют обычную дистиллированную воду.

- **Группа плацебо** (78 человек): студентам сказали, что выпитая жидкость содержит мощное психотропное средство, улучшающее когнитивные способности.

- **Группа ноцебо** (70 человек): испытуемые получили информацию, что им дали седативное вещество, способное снизить уровень бодрствования и внимания. После употребления воды участники оценивали своё состояние и проходили тест на внимательность (таблицы Шульте).

Результаты. Результаты эксперимента показали, что субъективные ощущения и когнитивные способности студентов зависели от полученной ими информации:

- **Группа плацебо** сообщала о повышении концентрации, ясности мыслей и улучшении памяти. Их результаты в тесте на внимательность были несколько выше среднего. (42,3% респондентов)

- **Группа ноцебо** отмечала сонливость, снижение концентрации и ухудшение реакции. Их показатели в тесте были ниже, чем у контрольной группы. (29% респондентов)

- **Контрольная группа** не продемонстрировала значительных изменений в самочувствии или результатах тестирования.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что плацебо и ноцебо-эффекты оказывают значительное влияние на субъективное восприятие и когнитивные функции. Вера в эффективность препарата способна улучшать показатели, даже если вещество не содержит активных компонентов. В то же время негативные ожидания могут ухудшать когнитивные способности, вызывая реальные физиологические реакции. Данные эффекты имеют глубокие исторические корни, уходящие в традиции народной медицины. На Руси знахари применяли различные методы внушения, используя травяные сборы, амулеты и заклинания. Эффективность таких процедур во многом основывалась на вере человека в силу лечения, что в современной науке можно объяснить действием плацебо-эффекта. Результаты положительных реакций студентов на эффекты плацебо/ноцебо оказались выше чем ожидалось. Средняя частота плацебо/ноцебо в доказательной медицине 35,2%/25 % соответственно. Это объясняется авторитетом преподавателя -экспериментатора и высоким уровнем доверия к нему в студенческой среде.

Выводы. Данный эксперимент демонстрирует важность психологического фактора в восприятии лекарственных средств и когнитивных способностей. Эффекты плацебо и ноцебо могут применяться как в терапевтических, так и в образовательных практиках, влияя на мотивацию, работоспособность и самочувствие человека. Дальнейшие исследования помогут глубже понять механизмы этих явлений и способы их использования в различных областях науки и медицины. Изучение традиционных практик народной медицины также может внести ценный вклад в современное понимание психофизиологических механизмов влияния внушения на организм.

Гипоксией индуцированный фактор как мишень воздействия лекарственных препаратов

Левченкова О.С., Кулагин К.Н.

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск,
levchenkova-o@yandex.ru

Актуальность. Гипоксия – ключевой патогенетический фактор многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, анемические и онкологические состояния. Гипоксией индуцированный фактор (HIF) играет центральную роль в адаптации клеток к дефициту кислорода, регулируя экспрессию генов, связанных с ангиогенезом, гликолизом, эритропоэзом, клеточным выживанием и др. В связи с этим, HIF представляет собой перспективную мишень для разработки новых лекарственных средств, включая средства с антигипоксическим действием, противоанемические средства, средства, запускающие прекондиционирование, противоопухолевые средства.

Цель. Проанализировать методы изучения HIF, а также современные экспериментальные и клинические данные о воздействии на HIF с целью определения перспективных направлений разработки новых лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Материалы для исследования были взяты из баз данных: eLibrary, PubMed/MEDLINE, Embase, клинических рекомендаций. Критериями отбора публикаций был период 2017–2024 гг. Преимущественно оценивались оригинальные статьи, систематические обзоры и метаанализы.

Результаты. Анализ отобранных данных позволил классифицировать тенденции изучения HIF по следующим направлениям исследований:

- 1) сравнительный анализ методов изучения HIF в качестве биомаркера и мишени действия средств в доклинических и клинических исследованиях;
- 2) изучение фундаментальных биохимических механизмов адаптационной роли HIF и его изомеров, обнаружение новых генов-мишеней HIF;
- 3) доклинические и клинические исследования индукторов и ингибиторов HIF.

Для количественного определения HIF стандартом является метод масс-спектрометрии, выявляющий посттрансляционные модификации HIF, но из-за сложности чаще используют вестерн-блоттинг или метод иммуноферментного анализа с валидированными антителами. Для клинических образцов, в частности, опухоли оптимален иммуногистохимический метод. Метод количественной ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (qRT-PCR) измеряет уровни мРНК HIF или транскрипционную активность HIF через гены-мишени (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтина (EPO), GLUT1 и др.), часто его комбинируют с люциферазным репортерным анализом.

Наиболее изученная изоформа HIF – HIF-1, экспрессируется во всех клетках организма, играет ключевую роль в срочной адаптации к гипоксии. HIF-2 экспрессируется в клетках эндотелия, почек, печени, головного мозга (ГМ), участвует в долгосрочной адаптации к гипоксии. Среди генов-мишеней HIF

следует выделить Р-гликопротеин (Р-gr), который преимущественно регулируется HIF-1 α , что делает его ключевым в гипоксия-опосредованной лекарственной устойчивости. С HIF-1 α связано также повышение экспрессии генов, участвующих в гемостазе: факторы свёртывания крови III, VIII, X, ингибитор активатора плазминогена 1, фактор фон Виллебранда и др. Гипоксическая активация HIF-1 α регулируется концентрацией сукцината в клетке, способным ингибировать фермент HIF-пролилгидроксилазу (HIF-PH). Для антигипоксанта этилметилгидроксипиридина сукцината показана способность повышать экспрессию HIF-1 α в коре ГМ крыс при моделируемой ишемии ГМ. Для триметазидина продемонстрирована способность стимулировать HIF-1 α . Для другого референсного средства с антигипоксической активностью – пирасетама не выявлено влияния на HIF, в то время как для омберацетама показана стабилизация HIF-1 α за счёт ингибирования HIF-1 α - PH.

Ингибиторы HIF-PH изучаются для прекондиционирования (ПреК), что может быть востребовано в кардиологии, неврологии и трансплантологии, когда препараты, имитируя гипоксию, запускают защитные механизмы клеток. С этой целью исследуются так называемые дустаты, получившие более широкое применение в клинике при анемии при хронической болезни почек. HIF-опосредованная стимуляция эритропоэза лежит в основе их противоанемического действия. Среди 6 доступных в мире дустатов, в России с 2022 года зарегистрирован роксадустат – неселективный ингибитор HIF-PH (1-3 типа). Настороженность в отношении риска тромбозов существует при их непродолжительном применении для ПреК. В случае длительного применения при анемии вопрос о проангиогенном и проонкогенном действии, повышенном риске тромбообразования требует долгосрочного изучения.

В онкологии HIF-1 α часто ассоциирован с агрессивным фенотипом опухоли, устойчивостью к терапии и риском метастазирования, поэтому ингибиторы HIF исследуются для подавления ангиогенеза и преодоления химиорезистентности опухолей за счёт снижения экспрессии Р-gr. Клинически значимым препаратом стал ингибитор HIF-2 α – белзутифан для лечения рака почки.

Выводы. 1. HIF – актуальная мишень современной фармакологии. Различные способы детекции HIF используются в научных исследованиях, их выбор зависит от поставленной цели. Лабораторно и клинически применимого теста с референсными значениями HIF пока не предложено. 2. Такие гены-мишени HIF-1, как Р-gr, белки коагуляции и агрегации тромбоцитов, важны для понимания межлекарственных взаимодействий и рисков со стороны системы крови. 3. При сравнении российских и международных исследований можно отметить, что в РФ HIF и его регуляторы представляют больший интерес в рамках изучения новых и уже известных антигипоксантов, в то время как зарубежом – в качестве противоопухолевых средств (в том числе с сукцинат регулирующим действием). Смещение акцента с антигипоксантов на противоанемические препараты в РФ связано с регистрацией роксадустата, одобренного при почечной анемии. Перспективно изучение ингибиторов HIF-PH для фармакологического ПреК. Мало данных о возможном применении HIF-

модуляторов при нейродегенеративных заболеваниях и митохондриальных болезнях. Недостаточно изученными аспектами являются нежелательные реакции долгосрочной HIF-модуляции.

Чем на практике пациенты лечат простуду? Результаты онлайн-анкетирования

Лежнева И. А.¹, Титаренко А.Ф.^{1,2}

1 - ФГАОУ ВО КФУ, Казань, Россия, irina.lezhneva7@gmail.com

2 - КГМА - филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, Казань,
albinatitarenko@mail.ru

Актуальность. Несмотря на имеющиеся доказательства неэффективности различных вмешательств при заболеваниях вирусной этиологии, продолжается широкое применение населением России и постсоветского пространства лекарственных и нелекарственных средств для лечения и профилактики простуды. Исследования, направленные на оценку реального потребления различных средств населением при простудных заболеваниях, важны для оптимизации клинической практики.

Цель. Провести анализ потребления лекарственных и нелекарственных средств при простудных заболеваниях в Узбекистане.

Материал и методы. Проведено анонимное добровольное онлайн-анкетирование жителей Республики Узбекистан при помощи Google Forms. В анкетировании приняло участие 64 респондента от 18 до 60 лет (53% женщины, 47% мужчины). Статистическую обработку проводили с помощью пакета анализа данных программного комплекса «Microsoft Excel».

Результаты исследования показали, что при лечении острых респираторных заболеваний только 62% опрошенных респондента следуют рекомендациям врача. 64% болеющих острой простудой вирусной этиологии принимали жаропонижающие средства (преимущественно парацетамол). 40% респондентов принимали какие-либо противовирусные средства. Следует отметить, что 42% ответивших на анкету принимали антибиотики для терапии острых вирусных инфекций. В 59% случаев антибактериальные препараты приобретались пациентами без назначений врача. Интересно, что среди ответивших на анкету, две трети респондентов (67%) применяли для лечения простуды народные средства (в основном питье горячего чая с лимоном). С целью профилактики простудных заболеваний принимали какие-либо противовирусные средства 17% опрошенных респондентов.

Выводы. Несмотря на отсутствие доказанной эффективности антибактериальных средств при простудных заболеваниях вирусной этиологии, очень слабой доказательной базой эффективности противовирусных средств при простуде, значимая часть населения принимает их при каждом эпизоде простуды.

Коррекция дислипидемии у больных ИБС сквозь призму реальной практики

Маль Г.С.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск, mgalina.2013@mail.ru

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является лидером в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Основным звеном патогенеза ИБС является атеросклероз. Частота пациентов ИБС с сахарным диабетом 2 типа увеличивается. В соответствии с клиническими рекомендациями липидснижающую терапию следует начинать с приема статинов.

Цель – оценить эффективность использования питавастатина для коррекции дислипидемии у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В исследование включены 45 пациентов в возрастном диапазоне от 51 до 70 лет с установленным диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения III ФК. Далее пациенты разделялись на 2 группы: в первую группу (n=23) вошли пациенты с сахарным диабетом 2 типа, во вторую группу (n=23) – больные без сопутствующей патологии. Пациенты получали базисную терапию (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты). Больные из 1 группы дополнительно получали пероральные сахароснижающие препараты (метформин, дапаглифлозин). До начала исследования и каждые 4 недели проводилось биохимическое исследование крови с определением липидного профиля, уровня глюкозы, трансаминаз, креатинина, мочевины.

После лабораторного подтверждения гиперлипидемии больным назначалась диета и гиполипидемическая терапия: пациенты 1 группы получали питавастатин в дозировке 4 мг в сутки, пациенты 2 группы – розувастатин 20 мг/день. Липидснижающая терапия проводилась на протяжении 24 недель. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

Результаты. На контрольном осмотре через 4 недели после начала фармакологического вмешательства целевые значения липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов не достигнуты. К 8 неделе ХС ЛНП в 1 группе уменьшился на 32 %, во 2 – на 29 %, но целевые уровни не были достигнуты. Уровень липопротеидов высокой плотности в первой группе увеличился на 27 %. У пациентов 2 группы, принимающих розувастатин, данных изменений не установлено. В связи с недостаточным снижением ХС ЛНП и триглицеридов больным из 1 группы к назначенной фармакотерапии был добавлен фенофибрат. К 24 неделе исследования целевой уровень ХС ЛНП у 78% больных из 1 группы (питавастатин+фенофибрат) был достигнут, во второй группе (розувастатин) – у 67 % пациентов. Установлено снижение триглицеридов на 48,2 % в первой группе, во второй – на 19,3 %. На фоне проводимой липидснижающей терапии средние значения лабораторных тестов, связанных с функцией печени и миопатией, не превышали референсный диапазон во всех группах.

Выводы. Таким образом, комбинация питавастатин+фенофибрат обладает высокой эффективностью в коррекции гиперлипидемии у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа из-за коррекции уровня липопротеидов низкой и высокой плотности.

Фармакологическая активность 2-бензильных и бензолсульфоновых производных хиназолин-4(3H)-она

Манвелян М.М.¹, Манвелян Э.А.²

1 - ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, г. Ставрополь,
mik.manvelyan@mail.ru

2 - ФГАОУ ВО СКФУ, г. Ставрополь, manveljan@rambler.ru

Актуальность. Изучение производных хиназолинона как соединений с полифармакологической активностью может способствовать повышению эффективности лекарственного лечения больных с неврологическими и психическими заболеваниями, позволит уменьшить количество назначаемых препаратов, частоту и выраженность их побочных эффектов.

Цель. Исследование фармакологической активности 2-бензильных и бензолсульфоновых производных хиназолин-4(3H)-она.

Материалы и методы. Исследования были выполнены на самцах и самках белых крыс и мышей. Анальгезирующая активность оценивалась с применением моделей ноцицептивных реакций (в тестах формалиновом, «укусные корчи» использовались химические раздражители; в тестах «укол хвоста», «сдавление хвоста» применялись механические раздражители), использовались референтные препараты: метамизол натрия, лидокаин. Противопаркинсоническая активность выявлялась в тесте галоперидоловой каталепсии; препаратами сравнения при этом служили леводопа, бромкриптин. Антигипоксантное действие определялось при нормобарической гипоксии с гиперкапнией; сравнивалось с эффектами референтных препаратов пираретама, мексидола, триметазидина. Возможное гипногенное / психостимулирующее влияние изучалось в методике «бокового положения» и сравнивалось с эффектами аминазина, кофеина-бензоата натрия. Анксиолитическое действие исследовалось в тестах оценки эмоциональной реактивности («приподнятый крестообразный лабиринт», «открытое поле», многопараметровое тестирование) с последующим сравнением с эффектом диазепамов. Также оценивались противовоспалительное действие (референтный препарат пироксикам), влияние на лейкоформулу крови и продолжительность кровотечения, острая токсичность. Изученные вещества были представлены кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института и НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, вводились интраперитонеально в дозах 0,1 и 0,2 от молекулярной массы в мг/кг.

Результаты. Наиболее активные соединения под лабораторными шифрами 6 и 7 проявляли обезболивающее, противотревожное, антикаталептическое, ноотропное действие, относились к 5 и 4 классам токсичности соответственно.

Соединение 6 оказывало антигипоксантажное, противовоспалительное действие, не влияло существенно на время остановки кровотечения. Соединение 7 проявляло психостимулирующее действие. Получены патенты.

Выводы. Производные хиназолин-4(3*H*)-она, содержащие 2-бензильные и бензолсульфоновые заместители, являются перспективными для последующего поиска и разработки новых безопасных лекарственных препаратов, оказывающих обезболивающее, антигипоксантажное, ноотропное, противопаркинсоническое, противотревожное действие.

Количественные показатели рекламы лекарств на телеканале Российской Федерации

Масалбекова А.А., Зиганшина Л.Е.
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, г. Казань
prosto-aida-12@mail.ru

Актуальность: В Российской Федерации уровень самолечения среди граждан значителен и, по различным источникам, варьирует от 39% до 76%. Прирост продаж безрецептурных лекарств в августе 2024 года по отношению к августу 2023 года составил 15%, что говорит о возможном влиянии рекламы лекарств на телевидении. Реклама лекарств вызывает споры, связанные с этическими аспектами, такими как возможное давление на пациентов и влияние на врачебные назначения.

Цель исследования: сравнить количественные показатели рекламы лекарств на телевидении Российской Федерации (РФ)

Материалы и методы: Мы провели расчеты долей времени (в процентах), выделяемого на всю телевизионную рекламу и рекламу лекарств от времени общего эфира с определением медианы временных интервалов и их 25-й и 75-й перцентилей (отсечений) и частотных характеристик рекламы лекарств в следующих временных интервалах: с 9:00- 18:00 и 18:00-24:00

Результаты и их обсуждение: При сравнительной оценке телевизионной рекламы на Первом канале РФ во временном интервале 9:00-18:00 временных и частотных показателей рекламы лекарств мы показали, что временные показатели рекламы лекарств превышали таковые во временном интервале 18:00-24:00. Общее число рекламных роликов в утренне-дневное время было существенно больше, чем вечернее (29/9). Были выявлены различия в таких показателях, как продолжительность рекламного блока или рекламной паузы. В интервале с 9:00 до 18:00 среднее значение продолжительности рекламного блока составляло 4,28 минуты с межквартильным размахом 4,14 и 4,56 минут против 5,12 минуты с межквартильным размахом 4,32 и 5,47 минут соответственно. Общая продолжительность рекламных роликов лекарств в утренне-дневной интервал времени составила 6,6 минут (1,3 % от общего эфирного времени) и 2,25 минут (0,72 % от общего эфирного времени) в вечерне-ночной интервал.

Выводы: Реклама лекарств на Первом канале Российской Федерации в интервале: 9:00-18:00 была более массивной, чем в интервале: 18:00-24:00, как по длительности, так и по частоте рекламного воздействия.

Серотонинергические средства при экспериментальной острой почечной недостаточности

Масленникова Н.О., Зайцева Е.Н.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. Агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов используются в разных сферах медицины. Многочисленные литературные источники гласят о влиянии серотонина, агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов на функции головного и спинного мозга, сердца и сосудов, системы крови. Серотонинергические средства способны влиять на настроение, память, психические функции, структуру сна, аппетит, проведение болевых импульсов. Однако роль агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов в регуляции экскреторной функции почек является малоизученной.

В более ранних исследованиях, проведенных на кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, было установлено, что блокаторы серотониновых рецепторов 3 типа стимулируют экскреторную функцию почек и обладают нефропротекторными свойствами на модели ишемической острой почечной недостаточности (ОПН). Однако заинтересованность других типов рецепторов в регуляции экскреторной функции почек остается неизученной.

Цель. Изучение влияния блокатора серотониновых рецепторов 2 типа РУ-31 на выделительную функцию почек и патогистологические параметры почек крыс с экспериментальной ишемической острой почечной недостаточностью.

Материалы и методы. Опыты были проведены на кафедре фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ и НИИ «БиоТех» СамГМУ на белых беспородных крысах обоего пола массой 200-220 г. Было сформировано 3 группы животных: интактная (здоровые крысы), контрольная (крысы с нелеченой ОПН), опытная (крысы с ОПН, леченой РУ-31).

ОПН создавали путем левосторонней нефрэктомии и 1,5 ч ишемии правой почки. После выхода из наркоза крыс помещали в обменные клетки для сбора мочи. Опыт длился 7 суток. Опытным животным ежедневно вводили внутримышечно РУ-31 в дозе 75 мкг/кг на фоне внутрижелудочного введения 3% водной нагрузки, контрольным – 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном количестве. Определяли объем порций мочи, концентрацию натрия, калия, креатинина.

На 3, 5 и 7 сутки у животных дополнительно определяли уровень креатинина крови, белка мочи, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации. Статистическую обработку полученных результатов производили по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

На 3 сутки половину животных выводили из эксперимента, производили забор почек для морфологического исследования.

Наличие ОПН у животных подтверждало выраженное снижение диуреза, увеличение креатининемии, резкое возрастание креатининурина и протеинурии относительно интактных животных, а также данные морфологических исследований.

Результаты. Выявлено, что РУ-31 в 1-е сутки опыта способствовал увеличению диуреза и натрийуреза относительно нелеченого контроля. На 2-е сутки опыта препарат значительно увеличивал диурез, салурез и креатининурина относительно контроля. На 3-и сутки опыта, в разгар ОПН, РУ-31 способствовал выраженному увеличению диуреза, салуреза, креатининурина и скорости клубочковой фильтрации в опытной группе относительно нелеченого контроля. На 4-е сутки опыта препарат значительно увеличивал диурез, салурез и креатининурина относительно контроля. На 5-е сутки опыта РУ-31 способствовал росту натрийуреза и скорости клубочковой фильтрации в опытной группе относительно нелеченого контроля. На 6-е сутки опыта в контрольной группе развилась полиурия, поэтому достоверных отличий показателей выделительной функции почек контроля и опыта не было выявлено. На 7-е сутки опыта полиурия в контроле прогрессировала, поэтому в опытной группе отмечалось снижение диуреза, протеинурия оставалась сниженной.

Анализ микропрепаратов почек крыс интактной группы показал четкую визуализацию почечных структур без признаков патологии: коркового и мозгового вещества, почечных телец, извитых почечных канальцев, проксимальных и дистальных почечных канальцев. Исследование микропрепаратов почек крыс контрольной группы указывало на картину начальной стадии ОПН: кровенаполнения коркового и мозгового вещества было снижено, отмечался умеренный отек почечных клубочков с деформацией, присутствовала диффузная инфильтрация клетками воспаления, имелась значительная белковая зернистая дистрофия эпителия проксимальных почечных канальцев с вакуольной дистрофией и некрозами отдельных эпителиоцитов, присутствовала вакуольная дистрофия с единичными некрозами дистальных канальцев. Изучение микропрепаратов почек крыс опытной группы показало существенные отличия от показателей группы контроля, визуализировалась олигоанурическая стадия ОПН: кровенаполнение коркового слоя было усилено, отмечалась диффузно-очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация, присутствовал умеренный отек интерстиция, полнокровие почечных клубочков, имелась умеренная белковая зернистая дистрофия эпителия проксимальных почечных канальцев, просветы канальцев были расширены, с признаками атрофии эпителия, вакуольной дистрофии и некроза отдельных дистальных канальцев.

Выводы. Ежедневное введение блокатора серотониновых рецепторов 2 типа РУ-31 в дозе 75 мкг/кг в первые 7 суток опыта крысам с ишемической ОПН увеличивает выделительную функцию почек. Исследование биохимических маркеров ОПН на 3, 5 и 7 сутки опыта показывает уменьшение протеинурии под действием блокатора серотониновых рецепторов 2 типа РУ-31 во все периоды наблюдения и увеличение клиренса креатинина на 3 и 5 сутки эксперимента. Морфологическое исследование на 3 сутки опыта свидетельствует о

восстановлении клубочково-канальцевого аппарата почек под действием блокатора серотониновых рецепторов 2 типа РУ-31.

Анальгетическая активность новых производных хиназолиндионов

Мусаев Р.И., Герщук М.С., Сулицкая Д.В.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград,

raulraulraul76@gmail.com

Актуальность. В структуре многих лекарственных препаратов в качестве скаффолда находится хиназолиновый фрагмент. Хиназолин и его производные имеют широкий спектр фармакологических свойств. Некоторые производные хиназолина, такие как 4-оксо-2-фенилхиназолин, обладают анальгезирующими свойствами, что делает их потенциально активными соединениями для поиска и разработки новых обезболивающих средств. Согласно литературным данным было установлено, что эти соединения могут снижать болевую чувствительность у животных. В исследовании было показано, что новые производные хиназолина обладают значительной анальгезирующей активностью на спинальном и супраспинальном уровнях.

Цель. Изучение анальгетической активности новых производных хиназолиндионов.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 78 белых неинбредных самцов мышей массой от 18 до 22 г. Исследования были проведены на животных, которые содержались в «Научном центре инновационных лекарственных средств» в соответствии с существующими стандартами. Все манипуляции были одобрены и согласованы этической комиссией (IRB 00005839, IORG 0004900, OHRP) под номером 2023/191 от 02.06.2023.

9 соединений, производных хиназолиндиона под шифром V, были представлены звездующим кафедрой фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, д.х.н., профессором Озеровым Александром Александровичем.

Эксперимент был проведен в двух тестах: «Tale Flick», позволяющий оценить особенности регуляции болевой чувствительности на спинальном уровне, и «Hot plate», отражающий спинальные и супраспинальные уровни регуляции боли. Вещества вводились перорально с помощью атравматического зонда за 30 мин до начала оценки активности. Фиксируется латентный период отдергивания лапки и облизывания лапы (в секундах). Эти данные помогают оценить анальгезирующее действие тестируемых веществ, поскольку увеличение времени реакции показывает анальгетический эффект. Препаратом сравнения был выбран трамадол.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением критерия Краскела-Уоллеса и посттестом Данна, реализованного в программе GraphPad Prism 8.0 ($p < 0,05$).

Результаты. В ходе исследования было изучено 9 производных хиназолиндиона под шифром V в дозе 1/1000 LD₅₀. Препарат сравнения

трамадол 5 мг/кг достоверно повышал латентный период отдергивания хвоста и облизывания лапы в 1,8 и 3,4 раза соответственно, что показывает статистически достоверное различие с контрольной группой и совпадает с литературными данными. В тесте «Tail-flick» наиболее активные соединения (V-1, V-2, V-7) повышали показатель по отношению к контролю, но были статистически ниже по эффекту к перпарату сравнения, а соединение V-6 незначительно уступало по уровню трамадолу.

В тесте «Hot plate» 4 исследуемых вещества (V-1, V-2, V-6, V-7) значительно повышали латентный период облизывания, но уступали препарату сравнения в 1,9, 1,3, 1,2 и 2 раз соответственно. Соединения V-3, V-4, V-5, V-8, V-9 незначительно повышали данный показатель.

Наиболее активное соединение - V-6 отличается от других соединений отсутствием радикалов в N3 и C4, а также наличием брома в положении C7.

Выводы. Проведен анализ уровня анальгетической активности новых производных хиназолиндиона в тестах «Tail-flick» и «Hot-plate». Наиболее активным действием обладает соединение V-6, по уровню эффекта сопоставимое с препаратом сравнения трамадолом.

Эритропоэтин сохраняет жизнеспособность мезенхимных стволовых клеток при остеопорозе индуцированном дексаметазоном *in vivo*

Надеждин С.В., Диденко Т.А., Лебедев П.Р., Покровский М.В.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, nadezhdin@bsu.edu.ru

Остеопороз является распространенным заболеванием, характеризующимся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенному риску переломов и инвалидизации. Кость remodelируется на протяжении всей жизни в ходе процесса резорбции остеокластами, которые впоследствии стимулируют образование новой кости остеобластами. Сегодня существующие методы лечения остеопороза являются либо антирезорбтивными (ингибирующими остеокласты), либо анаболическими (стимулирующими остеобласты), однако лекарственным средствам активирующим мезенхимные стволовые клетки (МСК) костного мозга, которые являются предшественниками остеобластов внимания уделяется недостаточно.

Цель исследования - изучение влияния эритропоэтина на активность МСК в условиях остеопороза, индуцированного дексаметазоном.

Материалы и методы. Остеопороз моделировали у лабораторных мышей вводя внутрибрюшинно дексаметазон в течение 1 месяца (50 мг/кг веса) ежедневно. Затем животных делили на две группы, лекарственные препараты вводили в течение 3 месяцев один раз в 5 дней. Первой группе 10 животных вводили дексаметазон (ДЕК) 6,67 мг/кг, второй группе 10 животных вводили ДЕК 6,67 мг/кг и эритропоэтин эпоэтин альфа (ЭПОЭА) 666,67 МЕ/кг. После 3 месяцев эксперимента у животных выделяли из костей конечностей МСК. Контролем служили МСК выделенные из костей конечностей мыши не

получавшей лекарственные препараты. Культивирование МСК проводили в питательной среде DMEM-F12, 10% эмбриональной сыворотки, 1% антибиотиков в течение 9 дней. При помощи инвертированного микроскопа подсчитывали количество колоний МСК. Для определения индекса метаболической активности МСК использовали реагент МТТ (Sigma-Aldrich), культивирование в течение 24 часов. Индекс метаболической активности рассчитывали по формуле: инд. МА (%) = оптическая плотность (ОП) обработанных клеток / ОП контрольного образца X100%, где ОП - оптическая плотность раствора формазана. Индекс дифференцировки определяли при помощи реагента ВСІР/НВТ (Sigma-Aldrich) по формуле: инд. Д (%) = ОП обработанных клеток / ОП контрольного образца X100%, где ОП - оптическая плотность раствора щелочной фосфатазы. Оптическую плотность растворов определяли при помощи фотометра Multiskan FC (Thermo Scientific). При помощи системы рентген визуализации MS FX Pro (Bruker) определяли плотность костной ткани. Полученные данные анализировали используя ПО Statistica 10.0.

Результаты. Подсчет колоний МСК показал значительный рост числа во второй группе (2-3 колонии на флакон 25 см²) по сравнению с первой группой (1-2 колонии на флакон 25 см²). В ходе определения оптической плотности раствора формазана установлено, увеличение данного параметра во второй группе (0.10±0.01 у.е.) по сравнению с первой группой (0.07±0.01 у.е.), при этом достоверных различий с контрольной группой (0.09±0.01 у.е.) установлено не было. Индекс метаболической активности при сочетанном введении ДЕК и ЭПОЭА был равен 111,1%, тогда как при введении только ДЕК он составил 77,78%. Оценка ОП раствора щелочной фосфатазы показала сходную тенденцию, достоверные различия установлены с группой контроля и первой группой. Так, во второй группе ОП была равна 0,22±0,02 у.е., тогда как в первой группе и контроле показатель составил 0,16±0,02 у.е. Индекс дифференцировки МСК при сочетанном введении ДЕК и ЭПОЭА был равен 137,5%, тогда как при введении только ДЕК он составил 100%. В результате анализа рентгенограмм и определения плотности костной ткани выявлено увеличение плотности кости во второй группе 3,6 1/см при введении ДЕК и ЭПОЭА, по сравнению с первой группой 2,2 1/см при введении только ДЕК.

Выводы. Эритропоэтин эпоэтин альфа сохраняет жизнеспособность мезенхимным стволовым клеткам, увеличивает метаболическую активность и способствует их дифференцировки в остеогенном направлении. Полученные результаты открывают новые перспективы для использования эритропоэтина обладающего плеiotропным эффектом в комбинированной терапии остеопороза.

Флюкостат – «золотой стандарт» в лечении хронических вульвовагинитов.

Насрулаева Х.Н., Магомедова З.Ш., Алхазова Р.Т. Магомедова Р.Г.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала, lisst32@mail.ru

Актуальность. Вульвовагинальный кандидоз- является одним из самых распространенных заболеваний и, несмотря на достаточно глубокую изученность, остается весомой проблемой в сфере женского здравоохранения. В настоящее время мы знаем, что данное заболевание влечет за собой ухудшение жизни, временное недомогание, послеоперационные осложнения и даже опасный для жизни сепсис у пациенток, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Знания о фармакологических свойствах препаратов, используемых при лечении вульвовагинального кандидоза, позволяют подбирать терапию для каждого пациента. Препарат Флюкостат из группы триазольных соединений - современный отечественный препарат является «золотым стандартом» для лечения хронических кандидозных вульвовагинитов. Краткосрочная и долгосрочная терапевтическая эффективность триазольный соединений была подтверждена в многочисленных высоконадежных клинических испытаниях. Хорошая переносимость этих препаратов, широкий диапазон разовой терапевтической дозы и высокий уровень излечения дают специалисту мощный и эффективный инструмент для ведения вульвовагинального кандидоза.

Цель: Дать оценку химиотерапевтической активности и безопасности отечественного препарата Флюкостат капсула по 150 мг в лечении хронического вагинального кандидомикоза. Оценить его действие на показатели изменения поражений слизистой оболочки в процессе лечения.

Материалы и методы: обследовано 47 женщин в возрасте от 28 до 44 лет с хронического кандидозными вульвовагинитами, вызванных грибами типа *Candida*. Давность заболевания составляла от 2 до 7 лет. Алгоритмами диагностики явились жалобы пациенток и выявление клинических симптомов, а также лабораторное исследование выделений из влагалища и цервикального канала. Клинически у всех больных наблюдали гиперимию, отек вульвы и вагины, гнойные выделения из половых путей, зуд, жжение, боли внизу живота. Обследование включало клинко-лабораторное исследование по общепринятой схеме. Для подтверждения диагноза были применены цитологический, микологический, бактериологический методы, рН – метрия и аминотест. Статистический анализ выполнен с использованием критерия Стьюдента. У 21 женщин выявлен бактериальный вагиноз, у 26 женщин хронический вульвовагинит. До начала исследования 15 женщин прошли лечение противогрибковыми препаратами местного действия (мази и свечи). Улучшение наступало в 90 % случаев, но через 1,5-2 месяца наблюдался рецидив. Всем женщинам назначили новый отечественный препарат Флюкостат из группы триазольных соединений в капсулах по 150 мг однократно. При рецидивирующем вульвовагините назначали двукратный прием Флюкостата (одна доза 150 мг 1 раз в неделю в течении 2 недель).

Результаты: показано, что у 83% больных достигнут результат в виде полного клинического и лабораторного выздоровления. У 6% пациентов проводились повторные курсы лечения Флюкостатом по 150 мг 1 раз в неделю в течении двух недель. Давность заболевания составляла у них составляла более 5

лет, и оно протекало на фоне выраженной иммунологической недостаточности организма. У 10% женщин улучшение после лечения не наступило. Поскольку вульвовагинит является неким «маркером неблагополучия» в организме и необходимо было предварительно провести коррекцию состояний, приводящих к развитию вульвовагинитов.

Выводы: проведенное исследование позволяет сделать выводы о достаточно высокой эффективности отечественного препарата Флюкостат 150 мг в лечении хронических вульвовагинитов. Лечение оказалось эффективным у большинства пациенток. Вместе с тем, при назначении этих средств следует придерживаться интермиттирующих схем лечения с привлечением иммунокорректоров, а при лечении рецидивирующего вагинального кандидоза требуется более длительный курс лечения и проведение поддерживающей терапии

Оптимизация гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца на основе остаточного кардиоваскулярного риска

Объедкова Н.Ю., Маль Г.С.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ, г. Курск, obedkovany@kursksmu.net

Актуальность. Гиполипидемическая терапия является основой вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), модифицирующей прогноз заболевания: именно от контроля липидного компонента во многом зависит прогрессирование атеросклероза и возможное наступление повторных кардиоваскулярных катастроф. Последнее – не что иное, как резидуальный, или остаточный, сердечно-сосудистый риск, наличием которого во многом объясняется высокая смертность от ИБС во всем мире. Оптимизация гиполипидемической терапии на основе фиксированных комбинаций позволит заблокировать синтез и абсорбцию холестерина из пищи, что способствует достижению и длительному удержанию целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Добавление иPCSK9 позволит надежно блокировать деградацию рецептора к ХС-ЛПНП.

Цель: оптимизировать гиполипидемическую терапию у больных ишемической болезнью сердца на основе комплексного определения резидуального риска.

Материалы и методы. Исследование проведено проспективно с участием 65 пациентов мужского пола возрастом от 55 до 75 лет, длительно страдающих различными формами ИБС и сопутствующей патологией. В исследование включались пациенты, не достигшие целевого уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммол/л. Каждому пациенту был выполнен полный лабораторный скрининг на основе общего и биохимического анализа крови, а также липопротеина (а) (Лп(а)). Среди инструментальных методов были использованы электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА) с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Резидуальный риск считали высоким при уровне Лп(а) более 0,5 г/л и/или наличии сопутствующей дисметаболической

патологии (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром). Пациентам назначали розувастатин 20 мг внутрь 1 раз в день, при отсутствии достижения целевого уровня ХС-ЛПНП через 6 недель - назначали высокодозовую двойную фиксированную комбинацию розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг, при дальнейшей неэффективности по прошествии 6 недель – добавляли алирокумаб 150 мг подкожно 1 раз в 14 дней. Статистическую обработку проводили в программе Statistica 10.0.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $68 \pm 2,5$ лет. Формы ИБС у исследуемых больных: постинфарктный кардиосклероз у 75,3 % ($n=49$), стабильная стенокардия напряжения I-II функционального класса у 86% ($n=56$), нарушения ритма у 20% ($n=13$). Факторы риска по анамнезу участников исследования: курящие – 57% ($n=37$), не придерживаются принципов рационального питания 78% ($n=51$) пациентов, имеют избыточную массу тела 28% ($n=18$), ожирение I-II степени 38% ($n=25$), имеют недостаточную физическую активность 92% ($n=60$) больных. По динамике достижения целевых уровней: на 6-недельной терапии розувастатином достигли целевого уровня 29% ($n=19$) пациентов, на фиксированной комбинации – 63% ($n=41$), тройное усиление потребовалось 8% ($n=5$); из них: среди пациентов, получавших розувастатин с эзетимибом и достигших целевого уровня на данной комбинации, высокий резидуальный риск отмечался у 85% ($n=35$), из когорты на тройной терапии – у 100% ($n=5$). В свою очередь, высокий резидуальный риск был зарегистрирован лишь у 42% пациентов, достигших целевых уровней на монотерапии розувастатином ($n=8$). Средние значения Лп(а) у пациентов, достигших ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л на монотерапии: $0,71 \pm 0,33$ г/л; на фиксированной комбинации - $0,79 \pm 0,13$ г/л, на тройной терапии - $0,89 \pm 0,24$ г/л, что существенно превышает значения первых двух когорт. По данным УЗДС БЦА, ТКМ у пациентов $1 \pm 0,2$ мм, наличие гемодинамически значимых стенозов – у 7% ($n=5$) пациентов. При подсчете критерия корреляции χ^2 по четырехпольным таблицам сопряженности признаков «высокий остаточный риск – потребность в поликомпонентной гиполипидемической терапии» наблюдается связь умеренной силы ($p < 0,05$), что подтверждает гипотезу о том, что оптимизация терапии ингибирования холестерина в виде использования фиксированных комбинаций или тройной комбинации с подкожным введением алирокумаба 1 раз в 14 дней, является необходимым мероприятием ввиду различных точек приложения сил гиполипидемических препаратов, что в долгосрочной перспективе позволит длительно удерживать целевые значения ХС-ЛПНП, а значит, контролировать липидный компонент остаточного риска.

Выводы: каждому пациенту с ИБС необходима комплексная оценка остаточного кардиоваскулярного риска, включающая определение факторов риска, анамнестических факторов, а также Лп(а). Оптимизация гиполипидемической терапии, подразумевающая интенсификацию на основе использования фиксированных комбинаций или тройных схем с добавлением иPCSK9 позволит эффективно достигнуть и длительно удерживать целевые уровни ХС-ЛПНП, что обеспечит контроль липидного компонента резидуального риска и снижение числа нежелательных повторных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС.

Фармакогенетическое тестирование для персонализации антитромботической фармакотерапии в Чувашской республике

Павлова С.И., Георгиева К.С.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н.

Ульянова», г. Чебоксары, flavonoid@yandex.ru

Актуальность. Современное здравоохранение характеризуется внедрением в практику методов персонализированной медицины, среди которых важную роль для выбора эффективного и безопасного лечения играет фармакогенетика. Фармакогенетический тест может выявлять варианты генов (часто это однонуклеотидные полиморфизмы), ассоциированных с особенностями фармакодинамики или фармакокинетики лекарства у конкретного пациента. В отношении некоторых антитромботических лекарственных препаратов фармакогенетические маркеры могут прогнозировать ответ на лекарственный препарат: имеется высокий уровень доказательств связи генетики и ответа на лекарство, что предполагает использование генотипирования в клинической практике. Несмотря на это, пока еще нет широкого применения фармакогенетического подхода к персонализации и достаточного понимания практикующих врачей в области прикладной фармакогенетики в Чувашской республике. Исследования и анализ этно-территориальных аспектов фармакогенетики позволят выявить региональные особенности чувствительности к антитромботическим лекарственным средствам, а интеграция данных фармакогенетического тестирования пациента в электронную медицинскую систему должно способствовать доступности этой важной информации для врачей различных специальностей.

В публикации приведены данные исследования с применением фармакогенотипирования по клинически значимым вариантам генов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2* *CYP2C19* и *ABCB1* у пациентов Чувашской республики, сделаны акценты на характерные для региона особенности носительства полиморфизмов.

Целью представленной работы стало изучение распространенности клинически значимых аллелей *CYP2C9**2/*3, *VKORC1*(1639_G>A), *CYP4F2*(C>T), *CYP2C19**2/*3/*17 и *ABCB1*(3435_C>T) среди пациентов-чувашей, а также оценка ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. В представленной работе проанализированы фармакогенетические тесты 216 пациентов чувашской национальности, которые поступили на стационарное лечение в Республиканский кардиологический диспансер с основными диагнозами «Острый коронарный синдром» или «Хроническая ревматическая болезнь сердца». Этническая принадлежность пациентов фиксировалась путем самоопределения с оценкой генеалогии в двух и более поколениях при отсутствии сведений о межэтнических браках. Материалом для фармакогенотипирования явилась венозная кровь, определение

полиморфизмов генов проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе «Dtlite» (ДНК-Технология, Россия), протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Результаты. Проведено фармакогенотипирование пациентов чувашской этнической группы (66,5 лет (Q1–Q3: 61,0 – 72,0), наблюдавшихся в кардиологическом стационаре г. Чебоксары с мая 2023 г. по февраль 2024 г. Выявленные соотношения исследуемых генотипов соответствовали теоретически ожидаемым по уравнению Харди-Вайнберга (кроме *CYP2C19*3* ($\chi^2=51,98$, $p=0$)).

Генотипирование по маркерам чувствительности к варфарину (полиморфизмы *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2*) показало, что *CYP2C9*2* и **3*, встречались с одинаковой частотой 15,3%. С высокой частотой выявляли полиморфизмы *VKORC1*: аллель GA наблюдали у 46,8% ($n = 101$), AA - у 25,9% ($n = 56$). У 31,9% ($n = 69$) и 4,6% ($n = 10$) пациентов были зафиксированы гетеро- (СТ) или гомозиготные (ТТ) варианты *CYP4F2* соответственно.

Фармакогенотипирование пациентов-чувашей по генам (*CYP2C19*, *ABCB1*), ассоциированным с изменением эффективности клопидогрела, выявило носительство аллеля СТ у 44,4%, ТТ - у 6,5% исследуемых по варианту *CYP2C19*17*. *CYP2C19*3* наблюдали в 2,8% случаев, *CYP2C19*2* - в 18,1% (последний только в гетерозиготном состоянии). Часто выявляли полиморфные варианты *ABCB1*: гетерозиготы СТ по *ABCB1* в 50% случаев, гомозиготы ТТ - в 35,6%.

Дополнительно были исследованы ассоциации генотипов с риском сердечно-сосудистой патологии у чувашей: выявлена связь инфаркта миокарда с носительством некоторых вариантов *CYP2C9* и *CYP2C19*. Так, инфаркт миокарда встречался реже у носителей *CYP2C9*2* по сравнению с «диким» вариантом этого гена ($p = 0,043$), а среди чувашей-обладателей *CYP2C19*17* реже встречались повторные инфаркты миокарда по сравнению с пациентами, у которых отсутствовал данный полиморфный маркер ($p = 0,049$).

Выводы. Фармакогенотипирование этнических чувашей с острым коронарным синдромом и хронической ревматической болезнью сердца выявило частое носительство полиморфизмов *VKORC1 1639G>A* (72,7%), *ABCB1 3435C>T* (85,6%), *CYP2C19*17* (50,9%), тогда как не выявлено ни одного носителя *CYP2C9*2* в гомозиготном состоянии. Оценка ассоциаций полиморфизмов генов с впервые возникшим и повторным инфарктами миокарда у чувашей выявила связь с носительством некоторых вариантов *CYP2C9* и *CYP2C19*.

Скрининг селективных ингибиторов МАО-В на противопаркинсоническую активность

Петухов С.С., Федоров В.Н., Вольхин Н.Н., Корсаков М.К., Шетнев А.А.
ФГБОУ ВО «ЯГПУ им. К.Д. Ушинского», подразделение ЦТФТ им. М.В.
Дорогова, г. Ярославль, sspp465@mail.ru

Актуальность. К одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний относится болезнь Паркинсона (БП). Чаще всего она встречается в пожилом и старом возрасте и после 60 лет возникает у 1% людей. Краеугольным камнем терапии БП являются прекурсоры дофамина (леводопа и её препараты), однако при дебюте болезни до 70 лет лечение начинают с ингибиторов МАО-В или с агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Механизм терапевтического действия ингибиторов МАО-В связан с уменьшением степени и скорости распада дофамина, который в норме катализируется моноаминоксидазной реакцией [Козловских Е.С., Смирнова У.С., Трушкова А.А., 2024]. Они лучше переносятся, чем леводопа и АДР, и часто назначаются совместно с ними.

Цель исследования. В скрининговых исследованиях оценить терапевтическую активность на лабораторных животных вновь синтезированных селективных ингибиторов МАО-В.

Материал и методы исследований. Всего было использовано 15 соединений, получивших лабораторный шифр S1-S15. Исследование проводили в два этапа: на мышах и крысах. На первом этапе паркинсонический синдром у мышей моделировали введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) однократно внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг. Данная модель наиболее адекватна патогенезу и клинике заболевания у человека, поскольку интоксикант избирательно повреждает дофаминергические нейроны чёрной субстанции [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Т.1. М, 2012]. В качестве критериев оценки эффективности препаратов использовались следующие показатели: оценка выраженности мышечной ригидности по длине шага животных в мм и оценка выраженности олигокинезии и эмоционально-мнестических нарушений в тесте «открытое поле». Исследуемые соединения вводили в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно за 30 минут до токсиканта.

На втором этапе паркинсонический синдром у крыс моделировали введением галоперидола однократно внутрибрюшинно в дозе 0,25 мг/кг через час после введения исследуемых препаратов и через 60, 120 и 180 минут определяли время усаживания животного на установку для фиксации каталепсии и время каталепсии.

В качестве эталонного препарата применяли разагилин в дозе 2 мг/кг.

Результаты исследования. На первом этапе из 15 исследуемых соединений только производное бензолсульфонамида S9 оказалось сравнимо с разагилином по предупреждению у животных развития ригидности и олигокинезии по всем исследуемым показателям и превосходило эталонный препарат в коррекции исследовательской активности. S1 и S15 достоверно купировали мышечную ригидность. Тенденция к нормализации данного показателя, а также горизонтальной активности (достоверность отсутствовала как в отношении интактных, так и контрольных животных) прослеживалась у соединения S2. У S3 и S14 наблюдалась тенденция к снижению уровня ригидности. У остальных соединений терапевтический эффект отсутствовал.

На втором этапе наибольшую активность показали вещества S6, S13 и S9. Причем эффективность вещества S9 оказалась выше эталонного разагилина. При тестировании этого вещества через 60 минут после введения галоперидола каталепсии не наблюдалось, а также было отмечено достоверное снижение продолжительности каталепсии на 38% через 120 мин после введения галоперидола (у разагилина всего на 13%).

Заключение. Таким образом, проведенное исследование выявило соединение, которое на данной модели экспериментального паркинсонизма, было более эффективно, чем эталонный разагиллин.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Ярославского государственного педагогического университета им. К. Д. Ушинского на 2025 год от Минпросвещения РФ.

Методика анализа сульфасалазина в биологической матрице

Поветко М.И., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, e-mail:

alekseyshulkin@rambler.ru

Актуальность. Сульфасалазин – сульфамидное производное месалазина, применяющийся для лечения аутоиммунных заболеваний - ревматоидного артрита и неспецифического язвенного колита. Важную роль в его фармакокинетике играет эффлюксный белок-транспортер – BCRP (белок резистентности рака молочной железы), который препятствует всасыванию препарата из кишечника. Изменение активности данного белка может приводить к существенному изменению концентрации сульфасалазина в плазме крови, поэтому по оценке его фармакокинетики можно косвенно судить о функциональной активности BCRP. Для выполнения указанных исследований необходима чувствительная и селективная методика анализа концентрации сульфасалазина в биологическом материале.

Цель исследования – создать и отработать методику анализа концентрации сульфасалазина в биологической матрице.

Материалы и методы. Анализ выполнялся на высокоэффективном жидкостном хроматографе с tandemным масс-спектрометрическим детектором Ultimate 3000 TSQ Fortis (ThermoFisher, США). В качестве биологической матрицы использовалась плазма крови шести интактных кроликов породы «Советская Шиншилла».

Для пробоподготовки к 200 мкл плазмы добавляли 600 мкл метанола с внутренним стандартом (100 нг/мл валсартана).

Для хроматографического анализа использовали колонку Luna Omega 3 мкм Polar C18 50x2.1, 3мкм, предколонку аналогичного типа – C18 3 мкм. Температура разделения – 35°C, скорость потока – 0.3 мл/мин. Режим элюирования был следующим: 0,1% раствор муравьиной кислоты /метанол: 0,0 мин – 60%/40%, 0,3 мин – 15%/85%, 4 мин – 1%/99%, 6 мин – 60%/40%, 10 мин

– 60%/40%. Длительность анализа 10 мин. Ионизацию молекул проводили электроспреем в режиме негативной ионизации (H-ESI) при напряжении 2500 В. Использовали следующие MRM переходы: сульфасалазин m/z 397.1 $\rightarrow$ 197.1, 397.1 $\rightarrow$ 289.1; валсартан m/z 434.2 $\rightarrow$ 179.1*, 434.2 $\rightarrow$ 350.2.

Результаты. Метод анализа был валидирован по следующим параметрам: селективность, нижний предел количественного определения, градуировочная кривая, правильность и прецизионность, матричный эффект, извлечение, влияние разбавления. Аналитический диапазон методики составил 50 – 20000 нг/мл.

Выводы: создана, отработана и валидирована чувствительная и селективная методика количественного анализа сульфасалазина в биологической матрице.

Оригинальный церебральный вазодилататор — механизм действия, биораспределение и профиль фармакологической активности

Попов Н.С.¹, Баранов М.С.², Балабаньян В.Ю.²

1 - ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь,
ns.porov@mail.ru

2 - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва,
baranovmikes@gmail.com; bal.pharm@mail.ru

Актуальность. Одной из ведущих причин смертности и стойкой инвалидизации в большинстве стран мира являются расстройства мозгового кровообращения, среди которых наибольшую распространенность имеют хронические нарушения, такие как хроническая ишемия головного мозга, сосудистая деменция или дисциркуляторная энцефалопатия. Данные состояния характеризуются диффузным прогрессирующим поражением головного мозга, на фоне которого нередко наблюдаются эпизоды острой церебральной ишемии. В менее острых формах нарушения мозгового кровотока могут приводить к развитию депрессии, тревожных расстройств, эмоциональной лабильности и т.д. Таким образом, актуальной задачей является разработка новых лекарственных препаратов, улучшающих мозговое кровообращение. Учитывая значимую роль оксида азота (NO) в регуляции тонуса сосудов, одним из направлений разработки центральных вазодилататоров является исследование донаторов NO, обладающих тропизмом к нервной ткани. Одним из таких соединений-лидеров является препарат ВВР2023, представляющий собой N -(этоксикарбонил)-3-(4 метилгексан-2-ил)сиднонимин.

Цель: экспериментальное изучение фармакодинамики и фармакокинетики лекарственного кандидата ВВР2023

Материалы и методы. Фармакокинетика ВВР2023 исследована на кроликах при однократном внутривенном, внутрижелудочном, внутримышечном и ректальном введении в дозе 2 мг/кг. Биораспределение ВВР2023 изучено на мышах после внутрижелудочного однократного введения в дозе 22 мг/кг. Оценку биотрансформации ВВР2023 осуществляли с помощью

масс-спектрометрии после инкубирования с S9 фракцией печени мышей *in vitro*. Для исследования фармакокинетики ВВР2023 и его активных метаболитов были разработаны и валидированы хромато-масс-спектрометрические биоаналитические методики. Исследования первичной фармакологической реакции включали оценку уровня оксида азота и цГМФ в тканях крыс с помощью ранее разработанных методик с применением ВЭЖХ-МС/МС. Изучение прокогнитивной активности выполнено на модели ишемического инсульта, вызванного перманентной билатеральной окклюзией общих сонных артерий у крыс, в тестах УРПИ и водного лабиринта Морриса.

Результаты. По результатам скрининга биотрансформации лекарственного кандидата у мышей выявлено наличие метаболита, представляющего собой соединение ВВР2023, лишенное этоксикарбонильной группы. Кроме этого, обнаружен продукт, образующийся после отщепления монооксида азота от вышеуказанной молекулы. Данный факт может косвенно свидетельствовать о предполагаемой фармакодинамике исследуемого лекарственного кандидата. Также в результате скрининга были выявлены моно- и ди-гидроксилированные производные вышеуказанных метаболитов и исходного соединения, а также эфиры этих соединений с глюкуроновой кислотой. Одним из активных метаболитов является геранамин.

По результатам исследования фармакокинетики ВВР2023 при внутрижелудочном введении мышам в дозе 22 мг/кг установлено, что время достижения максимальной концентрации (0,577 мкг/мл) в плазме крови составляет 15 минут, период полувыведения – 7,8 ч. Сравнительное исследование концентраций ВВР2023 в органах и тканях мышей позволило установить преобладание вещества в печени ($fr=2,834$), легких ($fr=1,579$), сальнике ($fr=2,616$). Минимальное значение константы скорости элиминации за исключением плазмы крови наблюдается в тканях головного мозга.

Результаты исследования фармакокинетики ВВР2023 у кроликов при внутривенном введении показывают соответствие изменения концентрации в плазме крови двухкомпарментной модели. Наибольшие значения биодоступности у кроликов достигаются при внутримышечном введении (100%). При внутрижелудочном и ректальном введении данный показатель составляет в среднем 46,1% и 15,3% соответственно. Максимальная концентрация ВВР2023 в плазме крови достигается через 5 минут после внутрижелудочного введения, значение периода полувыведения составляет 1 час.

Однократное и курсовое применение лекарственного кандидата ВВР2023 у крыс в дозе 11 мг/кг приводит к достоверному повышению уровня оксида азота в тканях головного мозга в среднем в 6 раз по сравнению с контролем. Данные результаты коррелируют с концентрацией цГМФ. Уровень цГМФ в тканях головного мозга достоверно увеличивается в 1,5 раза по сравнению с животными контрольной группы.

Установлено, что на модели ишемического инсульта, вызванного перманентной билатеральной окклюзией общих сонных артерий у крыс, лекарственный кандидат ВВР2023 способен восстанавливать памятный след,

ориентировочно-исследовательское поведение и двигательные функции. Указанные эффекты реализуются при внутрижелудочном пути введения в диапазоне доз от 2,2 до 11,0 мг/кг и выявлены в тестах лабиринта Морриса и УРПИ.

Выводы. По результатам проведенного исследования для лекарственного кандидата ВВР2023 подтвержден предполагаемый механизм действия, заключающийся в высвобождении NO с последующей активацией гуанилатциклазы и накоплением цГМФ в нервной ткани. Наличие в структуре молекулы липофильного фрагмента позволяет существенно пролонгировать вазодилатирующий эффект вследствие медленной элиминации из тканей головного мозга. Выявленная способность лекарственного кандидата восстанавливать памятный след, ориентировочно-исследовательское поведение и двигательные функции при моделировании патологии свидетельствует о целесообразности дальнейшего доклинического изучения в качестве потенциального средства с прокогнитивной активностью.

Неврологический дефицит у крыс с сахарным диабетом I и II типов

Похлебин А.А., Болохов Н.С., Пустынников В.Э.

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Волгоград,

aleksandr.pokhlebin@volgmed.ru

Актуальность. В последние десятилетия наблюдается рост распространенности сахарного диабета (СД), что сопровождается увеличением числа пациентов с когнитивными нарушениями, включая деменцию и болезнь Альцгеймера. Определение роли хронической гипергликемии в патогенезе болезни Альцгеймера и других когнитивных расстройств остаётся приоритетным направлением для изучения связи сахарного диабета с нейродегенеративными процессами. Гипергликемия выступает не единственным триггером, а компонентом метаболического синдрома, который через окислительный стресс, нейровоспаление и резистентность к инсулину в ЦНС опосредованно ускоряет нейрональную дисфункцию. Понимание механизмов, через которые диабет влияет на когнитивные функции, может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения.

Цель. Оценить степень неврологического дефицита и выраженность нарушений когнитивных функций у крыс с СД в сравнении с интактными крысами в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Распознавание нового объекта».

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием 24 крыс-самцов линии Wistar возрастом 5 мес. и массой 289 ± 38 г. на момент проведения тестов. Животные были разделены на 2 группы: интактные животные без СД и животные с СД. СД у крыс формировали в 4 месячном возрасте внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (STZ) в дозировке 60 мг/кг с предварительным введением (за 15 мин.) никотинамида в дозировке 210 мг/кг. Через 6 суток после введения STZ проводился пероральный тест на

толерантность к глюкозе (ПТТГ): после 4-часовой пищевой депривации измерение (тощаковой) гликемии, затем пероральное введение водного раствора глюкозы (4 г/кг) с последующей оценкой гликемии через 15, 30, 60 и 120 минут. В исследование включены животные с уровнем постпрандиальной (через 120 минут, после введения глюкозы) гликемии более 9 ммоль/л. Психо-эмоциональное состояние животных оценивалось в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». В тесте «Открытое поле» оценивали двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных. Производился расчёт значения общей исследовательской активности, которое складывалось из суммы выполненных стоек с опорой и без, а также количество заглядываний в отверстия установки. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», который позволяет оценить уровень тревожности крыс, фиксировалось время принятия решения после посадки в центральную зону и нахождения в открытых рукавах установки, а также число переходов между рукавами. Когнитивные функции животных оценивали в тесте «Распознавание нового объекта», который состоял из двух этапов, где в 1 этапе животные находились в клетке с двумя одинаковыми объектами, а во 2 этапе, который проводили через 60 минут после 1, один объект заменялся на новый. Для животного новый объект интереснее старого, памятный след о котором позволяет уделять новому объекту больше внимания. По полученным данным рассчитывался индекс дискриминации (время, потраченное на изучение нового объекта, минус время, потраченное на изучение старого объекта, разделенное на общее время исследования объектов). Чем ниже индекс дискриминации, тем более выражены нарушения внимания и кратковременной памяти.

Результаты. В тесте «Открытое поле» значение общей исследовательской активности в группе с СД было на 30 % ниже, чем у интактной группы.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» отмечалось увеличение латентного периода у крыс с СД, что указывает на необходимость большего времени для принятия решения. Кроме того, у животных с СД снижено число переходов между рукавами (на 42%) и время нахождения в открытых рукавах (на 40%) по сравнению с интактной группой.

В тесте «Распознавание нового объекта» на 2 этапе было установлено, что индекс дискриминации в группе интактных животных был больше, чем у животных с СД.

Выводы. Таким образом, один месяц тяжёлой гипергликемии у крыс вызывает неврологические изменения поведения, исследовательской активности и кратковременной памяти. Представленная модель позволяет оценить степень неврологических нарушений у крыс с никотинамид-стрептозатоцин индуцированной гипергликемией и может использоваться для скрининга веществ оказывающих нейропротективное действие у животных с СД.

Некоторые токсикологические свойства A1/A2A агониста – соединения Cl-Ala-OH-AR

Пшеничникова М. С.

Актуальность. В ходе ранее проведённых исследований было выявлено, что соединение Cl-Ala-OH-AR проявляет высокую агонистическую активность в отношении аденозиновых рецепторов подтипов A1/A2A с большей селективностью к подтипу A1, что отличает изучаемое вещество от большинства известных стимуляторов аденозиновых рецепторов. Данное биологически активное вещество представляет научный интерес для последующего его изучения на экспериментальных моделях A1-зависимых патологий.

Цель настоящего исследования заключается в изучении некоторых токсикологических характеристик нового соединения Cl-Ala-OH-AR.

Материалы и методы. Изучаемое соединение Cl-Ala-OH-AR было синтезировано в Институте биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, г. Москва.

На первом этапе был проведен прогноз токсикологических характеристик с использованием ADMET анализа с определением предполагаемого уровня токсичности. Анализ проводился с помощью модуля QikProp, являющегося составной частью вычислительного пакета Schrödinger.

На втором этапе проводилось изучение цитотоксичности *in vitro* с помощью стандартной методики МТТ-теста при 48-часовой инкубации на первичных фибробластах кожи крыс. Статистическая обработка полученных данных рассчитывалась с использованием программного обеспечения MARS DataAnalysisSoftware, GraphPad Prism v.8.0 и Microsoft Office Excel 16 с расчётом показателя % выживаемости клеток относительно контроля, с последующим построением концентрационной кривой и расчётом концентрации, вызывающей цитостатический эффект на 50% (CC50).

На третьем этапе оценивалась острая токсичность *in vivo* согласно ГОСТУ 32644-2014 на самцах нелинейных мышей весом 20 - 25 г. Изучаемое соединение вводили перорально.

Результаты. По результатам ADMET анализа установлено, что для соединения Cl-Ala-OH-AR характерен низкий уровень прогностической токсичности (класс 4), поскольку расчётная величина QPlogHERG (-4,47) находится в безопасном диапазоне, что свидетельствует об отсутствии значительного риска кардиотоксичности. Показатели проницаемости через кишечник (QPPCaco 73,29) и выведение через почки (QPPMDCK 69,63) соответствуют величинам высокой биодоступности, прогностическое проникновение через гематоэнцефалический барьер умеренное (QPlogBB -1,88).

На втором этапе исследований проводилась оценка цитотоксических свойств с использованием методики МТТ-теста на первичных дермальных фибробластах крыс, в широком диапазоне концентраций: 0,1 – 100 мкмоль/л. В результате проведённого исследования для изучаемого соединения Cl-Ala-OH-AR не было установлено значимого цитотоксического действия во всём диапазоне исследуемых концентраций. CC50 для данного соединения составила >> 100 мкмоль/л.

На третьем этапе была изучена острая токсичность в соответствии с ГОСТ 32644-2014. В результате проведенного исследования было установлено, что изучаемое соединение Cl-Ala-OH-AR принадлежит к третьему классу токсичности. При этом 50% летальность наблюдалась при пероральном введении дозы 300 мг/кг.

Выводы. По результатам ADMET анализа для соединения Cl-Ala-OH-AR характерна прогнозируемая низкая кардиотоксичность, высокая биодоступность и умеренное проникновение через гематоэнцефалический барьер. Также для изучаемого соединения выявлен умеренный уровень острой токсичности (класс 3) при отсутствии значимого цитотоксического действия на клетки в условиях *in vitro* в диапазоне концентраций 0,1 – 100 мкмоль/л.

**Фармакологическая коррекция производным семакса
нейродегенеративных процессов при моделировании болезни альцгеймера
на примере поведенческого теста "Распознавание нового объекта"**

Радченко А.И., Апостол А.А., Апостол С.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский
университет, НИУ «БелГУ», г. Белгород

Актуальность. Болезнь Альцгеймера (БА) – это заболевание головного мозга, характеризующиеся прогрессирующим снижением когнитивных способностей. По оценкам, во всем мире в 2024 году насчитывалось примерно 55 миллионов человек с данным заболеванием. Помимо этого ежегодно в мире регистрируется около 10 миллионов новых случаев БА.

Цель. Провести фармакологическую коррекцию производным семакса нейродегенеративных процессов при моделировании БА на примере поведенческого теста "Распознавание нового объекта"

Материалы и методы. В ходе исследования было сформировано четыре экспериментальные группы. В 3 группах использовались самцы мышей линии APP^{swe}/PS1^{dE9}/B1g на смешанном генетическом фоне с животными C57Bl6/Chg, в одной группе использовались самцы мышей линии WT, которые были получены из этого же помета. Выборка мышей составила 10 единиц в каждой группе.

На 0 точке исследования было произведено введение препарата и пептида экспериментальным группам животных. В первой группе интраназально вводился препарат гептапептид Ацетил-Met-Glu-Asp-Arg-Pro-Glu-Pro-амид в дозировке 50 мг на 1 кг. Во второй группе вводили Пирацетам в дозировке 30 мг на 1 кг.

На 1 точке эксперимента прекращалось введение пептидов и препаратов и в возрасте 7 месяцев проводилось поведенческое тестирование «Распознавание нового объекта». Тест «Распознавание нового объекта» основан на врожденном исследовательском поведении грызунов. Тест разделен на 3 фазы: привыкание, обучение и адаптация, фаза тестирования. В первый день животное помещается в пустую арену размером 50х50 см и в течение 5 минут при домашнем освещении 35-40 Лк находится в ней (OpenScience, Россия). При помощи программного обеспечения EthoVision в данном тестировании фиксируются следующие показатели: двигательная активность, количество подходов к новому и старому объекту и время проведенное возле них, индекс, который указывает на проявляемый животным интерес к новому объекту.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что пройденная дистанция в первый тренировочный день у мышей линии WT меньше на 9,6%, чем у животных линии APP^{swe}/PS1^{dE9}/B1g, у группы «Гептапептид» на 10,2% больше, у группы «Семакс» на 11,5% больше. Дистанция на второй тестовый день у группы «WT» было меньше на 61,3%, чем у группы «APP/PSEN1», у группы «Гептапептид» на 21,5% меньше, у группы «Семакс» на 4,7% меньше.

Также было установлено, что скорость передвижения в первый тренировочный день в группе «WT» больше на 6,7%, чем у группы

«APP/PSEN1», в группе «Гептапептид» на 13,1% меньше, в группе «Семакс» на 14,3% меньше. На второй тестовый день скорость здоровых мышей была на 48,5% меньше, в группе «Гептапептид» на 22,2% меньше, в группе «Семакс» на 21,3% меньше.

В графике «исследование нового объекта» подсчитывается количество подходов животных в первый и второй день к старому и новому объекту в арене. В первый тренировочный день здоровые мыши подходили к объекту на 38,4% больше по сравнению с больными, группа «Гептапептид» на 29,8% больше, группа «Семакс» на 150,0% больше. На второй тестовый день здоровые мыши подходили к объекту на 141,5% больше по сравнению с больными, группа «Гептапептид» на 15,0% больше, группа «Семакс» на 107,1% больше.

Далее при помощи полученных данных был рассчитан индекс предпочтения нового объекта, который рассчитывается по формуле (1):

$$PI = \frac{b}{b+a} \cdot 100\%, (1)$$

где а – количество подходов к старому объекту;

б – количество подходов к новому объекту.

Исходя из полученных подсчетов, видно, что животные группы «WT» предпочитали новый объект на 0,8% меньше, чем животные группы «APP/ASEN1», группа «Гептапептид» на 28,5% больше, а группа «Семакс» на 17% больше.

Выводы. Таким образом, в ходе анализа поведенческого тестирования «Распознавание нового объекта» можно сделать вывод о том, что наибольший интерес к новому объекту в течении двух дней проявляли животные из группы «WT», «Гептапептид», «Семакс».

Современные подходы к фармакотерапии муковисцидоза

Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Осипенко Я.О., Гарданова И.А.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону,

gantsgorn@inbox.ru

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) - это генетическое заболевание, ассоциированное с недостаточностью белка-регулятора трансмембранной проводимости (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR*), возникающим вследствие мутаций в гене *CFTR* на хромосоме 7. Общее количество пациентов с МВ в РФ, по состоянию на 01.09.2023 г. (по данным «Программы 14 высокозатратных нозологий» МЗ РФ), составляло 4346 человек. МВ является одним из наиболее распространенным среди орфанных заболеваний. Ввиду того, что возможности его специфической фармакотерапии, на сегодняшний день, крайне ограничены, для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов принципиально важна разработка новых подходов к лечению.

Цель. Изучить современные данные по применению модуляторов CFTR в аспекте их эффективности и безопасности при фармакотерапии МВ.

Материалы и методы. Был произведен поиск и анализ публикаций в наукометрических базах PubMed, eLIBRARY, Google Scholar за 2021-2025 гг. по следующим ключевым словам: «муковисцидоз», «лечение муковисцидоза», «таргетная терапия», «targeted therapy», «treatment of cystic fibrosis», «cystic fibrosis».

Результаты. По имеющимся в литературе данным, несмотря на то, что МВ является моногенным заболеванием, существует множество вариантов мутаций гена МВ и, следовательно, генетических вариантов заболевания. В связи с этим, возникает проблема с «универсальным» лекарственным средством (ЛС), подходящим для всех генетических вариантов МВ и способным устранить все мультисистемные клинические проявления заболевания. МВ, вызванный патогенными аутосомно-рецессивными мутациями в гене *CFTR*, может приводить к различным патологиям гепатобилиарной системы, начиная от желчнокаменной болезни, стеатоза и фиброза печени и заканчивая многоузловым циррозом, портальной гипертензией, а у некоторых пациентов — печёночной недостаточностью, требующей трансплантации печени, или даже смертью, связанной с печеночной недостаточностью.

В соответствии с актуальными Российскими клиническими рекомендациями (2021) назначаются: муколитические лекарственные средства (ЛС), бронхолитические ЛС в ингаляционной форме (при наличии синдрома бронхиальной обструкции), антибактериальные ЛС (при выявлении патогенных микроорганизмов в концентрации свыше 105 КОЕ или осложнении легочных проявлений), противогрибковые ЛС (при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе и хроническом аспергиллезе легких), а также всем пациентам проводится заместительная терапия для коррекции панкреатической недостаточности и гепатопротекторы на основе урсодезоксихолевой кислоты для профилактики поражений печени, при отсутствии противопоказаний.

Несмотря на то, что современная медицина пока не располагает методами для полной замены дефектного гена *CFTR*, были разработаны специальные молекулярные соединения, способные корректировать работу мутантного белка *CFTR*. Эти инновационные вещества могут влиять на различные этапы функционирования белка *CFTR*: от его синтеза до транспортировки и нормализации работы.

На сегодняшний день, в мире зарегистрированы 4 таргетных препарата из группы *CFTR*-модуляторов для терапии МВ: (ивакафтор + лумакафтор), (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор), ивакафтор, (ивакафтор + тезакафтор).

Элексафактор и тезакафтор взаимодействуют путем специфического связывания с белком *CFTR* и улучшают внутриклеточный транспорт комплекса F508del-*CFTR*, что приводит к увеличению массы белка *CFTR* на поверхности клетки. Ивакафтор действует как активатор белка *CFTR*, упрощает транспорт хлора через клеточную мембрану путем улучшения функционирования белкового канала. При совместном применении этих ЛС наблюдается синергетический эффект: возрастает как количество функционального белка *CFTR*, так и его активность на поверхности клетки, что улучшает общее состояние пациентов с МВ. Лумакафтор представляет собой корректор белка *CFTR*, который, в свою

очередь, стабилизирует структуру белка F508del-*CFTR*, тем самым, способствуя его правильному процессингу и доставке на клеточную поверхность.

В 2023 году выполнялось исследование, в котором оценивалась эффективность комбинированного препарата (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор). После 6-месячной терапии были продемонстрированы положительная динамика в отношении числа обострений и клинико-функциональная безопасность данного препарата.

В 2024 году было проведено исследование, в котором сравнивались 2 препарата: (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор) и (ивакафтор + лумакафтор). Результаты показали, что (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор) проявил бóльшую эффективность в лечении МВ у детей, а при терапии (ивакафтор + лумакафтор) были выявлены побочные эффекты в виде расстройств со стороны желудочно–кишечного тракта.

Выводы. С появлением новых методов лечения, нацеленных на основной генетический дефект, вызывающий МВ, а также с расширением возрастных групп, включающих больных детского возраста, и генетических вариантов, для которых показаны эти методы лечения, есть надежда на дальнейшее улучшение качества жизни, а также общего состояния здоровья и продолжительности жизни пациентов с данным тяжелым орфанным заболеванием. Основную перспективу представляет комбинированное ЛС (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор), достоверно снижающее количество обострений со стороны дыхательной системы и снижение уровня хлоридов в потовой жидкости, что делает его препаратом выбора при проведении таргетной терапии МВ, вызванном чувствительными к нему мутациями гена *CFTR*.

Сравнение когнитивных эффектов комбинаций препарата солодки с экстрактом женьшеня или левзеи

Сафронова Е.С., Белозерцев Ф. Ю., Юнцев С.В., Романюк С.В.,
Белозерцев Ю. А.

ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, safronova_kate87@mail.ru

Одной из причин редкого использования адаптогенов растительного происхождения служит зависимость их психотропной активности от сезонного фактора и особенностей когнитивных нарушений. В частности, у лиц с когнитивным профилем деятельности часто наблюдается высокая личностная тревожность. Этот тип тревожности может быть основным лимитирующим фактором действия препаратов женьшеня и левзеи. Поэтому актуален поиск препаратов, которые при комбинированном применении усиливают когнитивные эффекты растительных адаптогенов.

Цель - изучить спектры мнемотропного действия комбинации препарата солодки с экстрактом левзеи или женьшеня у лиц с высокой личностной тревожностью.

Материал и методы. У 174 испытуемых с высокой личностной тревожностью (ВЛТ) и 78 лиц с умеренной тревожностью (УТ) произведена оценка состояния долговременной процедурной, семантической и эпизодической памяти. В работе использованы следующие психометрические тесты: "запоминание процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в виртуальном лабиринте", "запоминание списка из 30 односложных слов после арифметического счета", "запоминание 30 событий, датированных во времени после арифметического счета", «припоминание списка односложных слов после трехкратного субвокального поддерживающего повторения », «опознавание вербальной информации при организуемом повторении на основе смыслового кода». Препараты солодки, экстракт женьшеня и левзеи, а также их комбинаций назначали в течение 7 дней. Оценка достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и критерию (U) Манна – Уитни.

Результаты. В контрольных исследованиях в отличие от лиц с умеренной тревожностью высокая личностная тревожность сокращает на 9,1% время формирования процедурного навыка в пространственном лабиринте, но на 8-10% уменьшает скорость и объем запоминания семантической вербальной информации и запоминания событий, датированных во времени ($p < 0,05$). После недельного приема препарата солодки запоминание словесных терминов и событий, датированных по времени, у лиц с высокой тревожностью увеличивается на 12-15%, а время обучения процедурному навыку уменьшается на 25% ($p \leq 0,05$). После назначения комбинации препаратов солодки и левзеи объем запоминания словесных терминов и событий, датированных во времени, увеличивается на 21-27%, а время обучения процедурному навыку сокращается на 25% ($p \leq 0,05$). Следовательно, комбинация препаратов солодки и левзеи избирательно улучшает запоминание вербального материала с участием семантической памяти и событий с участием эпизодической памяти у лиц с высокой тревожностью.

После короткого курса комбинации препарата солодки с экстрактом женьшеня установлено позитивное влияние на словесное обучение с участием семантической и эпизодической систем памяти у лиц с УТ и ВЛТ. Увеличение объема припоминания слов-терминов зафиксировано соответственно на 19% и 17% ($p < 0,05$), а информации событийного характера – на 19,5% и 10,1% ($p < 0,05$). Время обучения процедурному навыку уменьшается на 36% ($p < 0,05$). В отличие от действия препарата солодки комбинация препаратов женьшеня и солодки активирует когнитивные эффекты, связанные с обучением семантической, эпизодической и процедурной памяти у лиц с умеренной и высокой тревожностью.

Сравнение влияния препарата солодки и его комбинации с левзеей в тесте «поддерживающего повторения» не выявило изменений в результатах. Напротив, в тесте «организуемого повторения словесной информации на основе смыслового кода» показало, что индекс успешности организуемого повторения увеличивается на 42% исключительно после приема комбинации препаратов

растений ($p < 0,05$). Позитивное влияние на организующее повторение словесной информации сохраняется через 7 дней после прекращения приема комбинации препаратов, превышая уровень контроля на 20% ($p < 0,05$). При приеме препаратов женьшеня с солодкой обнаружено улучшение поддерживающего троекратного повторения списка терминов на 24,6% ($p < 0,05$), а организующего повторения с опознанием слов по смысловому коду – на 16% ($p < 0,05$). Очевидно, механизм организующего повторения может лежать в основе изменений результатов словесного и событийного обучения после назначения комбинации препаратов левзеи и солодки, а поддерживающего и организующего повторения информации – комбинации женьшеня и солодки.

Выводы. Комбинации препаратов улучшают когнитивные функции, связанные с семантической, эпизодической и процедурной памятью. Короткий курс препаратов солодки с левзеей преимущественно активирует когнитивные функции, связанные с участием семантической и эпизодической памяти у лиц с высокой тревожностью. Комбинация солодки с женьшенем демонстрирует улучшение функционирования когнитивных функций у лиц с умеренной и высокой личностной тревожностью.

Психомодулирующая активность регуляторного пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro

Сергалиева М.У.¹, Ясенявская А.Л.¹, Самотруева М.А.¹,
Андреева Л.А.², Мясоедов Н.Ф.²

1 - ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань,

2 - НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, charlina_astr@mail.ru

Актуальность. На сегодняшний день, известно, что гормоны щитовидной железы играют важнейшую роль в созревании и пролиферации клеток, метаболизме глюкозы и липидов, нейрогенезе и др. регулирующих процессах. Рядом исследований показана тесная связь между тиреоидными гормонами и центральной нервной системой не только для нейрональных клеток, но и для развития и дифференцировки глии. Отмечено, что трийодтиронин и тироксин оказывают влияние на дифференцировку различных типов клеток в мозге и мозжечке крыс, а также на процесс миелинизации. Описано, что при гипотиреозе наблюдаются клеточные изменения в дендритном шипике, миграции и пролиферации клеток, а также нарушения синаптической передачи в гиппокампе. Установлено, что дефицит гормонов щитовидной железы вызывает дистрофические изменения глиоцитов и нейроцитов, демиелинизацию нервных волокон, что проявляется различными психоневрологическими расстройствами. Принимая во внимание вышеизложенное, актуальным направлением на сегодняшний день является изучение и разработка средств коррекции возможных нейропсихических нарушений. В последнее время, интерес представляют соединения пептидной природы, на основе которых синтезируются эффективные лекарственные средства, обладающие широким

спектром фармакологических свойств. Экспериментально выявлено, что пептидные соединения оказывают анксиолитический, нейротропный, психотропный и др. эффекты, обусловленные влиянием на функциональную активность нейромедиаторных систем.

Цель. Оценка психомодулирующей активности регуляторного пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментального гипотиреоза.

Материалы и методы. Исследование выполняли на лабораторных крысах-самцах массой 250-270 г., которые содержались в соответствии с правилами, регламентированными нормативными документами по работе и содержанию лабораторных животных. Животных формировали на группы по 10 особей: первую группу составляли интактные животные (контроль); вторую – особи с индуцированным гипотиреозом, который формировали путем внутрижелудочного введения мерказолила (ОАО «Акрихин», Россия) в дозе 5 мг/кг в течение 42 дней; третью группу – крысы, получавшие на фоне гипотиреоза внутрибрюшинно субстанцию His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, растворенную в воде для инъекций в дозе 100 мкг/кг/сут в течение 3 недель, начиная с 22 дня введения мерказолила.

Оценку психомодулирующей активности соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro изучали, применяя Суок-тест, установка которого представляет собой приподнятую над полом на высоту 20-25 см двухметровую горизонтальную аллею шириной 6 см и разделенную на равные сектора. Одна половина установки ярко освещена, вторая остается затемненной. Параметры поведенческой активности регистрировали отдельно в темном и светлом отсеках теста. Экспериментальные данные обрабатывали статистически при помощи программы «StatTech» (Россия) с вычислением U-критерия Манна-Уитни. Различия между группами признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. На фоне введения мерказолила у животных наблюдалось уменьшение числа исследовательских «заглядываний» вниз и направленных движений головой, снижение стоек и числа посещенных сегментов, увеличение количества остановок в темном и светлом отсеках теста по сравнению с группой контрольных особей. Кроме того, у гипотиреоидных крыс отмечалось увеличение числа «соскальзываний» задних лап, фекальных болюсов и актов груминга относительно группы «контроль».

Введение His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro гипотиреоидным животным привело к повышению числа посещенных сегментов, стоек, направленных движений головой, «заглядываний» вниз и снижению количества остановок относительно группы «гипотиреоз». Кроме того, применение соединения способствовало снижению числа актов груминга, «соскальзываний» задних лап и болюсов, как в светлом, так и в темном отсеках теста по сравнению с особями с экспериментальным гипотиреозом.

Выводы. Таким образом, оценка влияния регуляторного пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на поведение лабораторных животных в Суок-тесте показала, что на фоне экспериментального гипотиреоза исследуемое соединение оказывает психомодулирующее действие, корректируя поведенческие реакции.

**Влияние рифампицина на содержание мРНК цитокинов в коре
переднего отдела мозга крысят с пренатальным воздействием этанола**
Скабелкин Д.А., Игнатова П.Д., Ереско С.О., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург,
skabelkindanila7@gmail.com

Актуальность. Пренатальное воздействие алкоголя (ПВА) является важной проблемой в современном мире. Употребление алкоголя беременными может сказаться как на состоянии ребенка сразу после рождения, так и по прошествии времени. Одним из эффектов ПВА является повреждение головного мозга, которое проявляется в различном возрасте в виде расстройств аутистического спектра, повышенной агрессии, аддиктивных нарушениях и др. На данный момент не до конца изучены механизмы развития данных патологий при воздействии алкоголя. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что медиаторы воспаления, в том числе цитокины, задействованы в механизмах регуляции высших функций мозга. Алкоголь же, в свою очередь, может усиливать выработку последних за счет активации микроглии. Рифампицин (Rif) обладает эффектами в отношении снижения экспрессии медиаторов воспаления в нервной ткани, однако при моделировании ПВА его эффекты ранее не исследовались.

Цель. Исследование влияния ПВА на уровень мРНК генов системы врождённого иммунитета у крыс в коре переднего отдела мозга в неонатальном периоде развития и анализ эффектов Rif по отношению к исследуемым механизмам.

Материалы и методы. Беременные крысы линии Wistar были поделены на две группы: одна была подвержена полупринудительной алкоголизации 15%-ым раствором этанола на протяжении всей беременности, с переходом на воду после появления потомства, вторая группа потребляла воду. С 1-го по 7-й постнатальный день группа ПВА подразделяется на 2 подгруппы: группа лечения (ПВА + Rif, 50 мг/кг, n=6), группа контроля (ПВА + физ. раствор, n=6). На 8 постнатальный день был произведен забор головного мозга. Далее была выделена РНК, синтезирована кДНК методом ОТ, поставлены ПЦР. Данные статистически обработаны. Полученные данные нормировались к уровню гена *Gapdh*. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0.05$.

Результаты. На 8 сутки после рождения в коре переднего отдела мозга животных группы «ПВА + физ. р-р» были повышены уровни мРНК *Tlr3* (в 1,46 раз) и *Tlr4* (в 1,75 раз). Уровень мРНК *Tlr7* значимо не изменялся. Анализ содержания мРНК адаптерных белков (*Myd88*, *Ticam*) и транскрипционных факторов (*Nfkb1*, *Irf1*, *Irf3*, *Irf7*), вовлечённых в TLR-опосредованную сигнализацию, выявил повышение содержания мРНК *Ticam* (в 1,73 раза). Исследование содержания мРНК для ряда провоспалительных (*Il1 β* , *Tnfa*, *Il6*, *Ifn γ* , *Ccl2*) и противовоспалительных цитокинов (*Tgfb β* , *Il13*, *Il10*, *Il11*, *Il4*)

показало, что на 8 сутки в коре переднего отдела мозга животных был повышен уровень мРНК: *Il1 β* (в 1,38 раз), *Tnfa* (в 1,54 раза), *Ifn γ* (в 1,94 раза), *Ccl2* (в 1,29 раз), *Il13* (в 1,88 раз), *Il10* (в 3,64 раза), *Il11* (в 2,24 раза), *Il4* (в 1,71 раза). Также был отмечен повышенный уровень мРНК *Hmgb1* (в 1,54 раза). В/бр введение Rif вызвало снижение уровня мРНК *Tlr3* (в 2,23 раза) и *Tlr4* (в 3,02 раза) до уровня контрольных значений. В группе животных «ПВА + Rif» не было выявлено значимых изменений мРНК исследуемых адаптерных белков и транскрипционных факторов. Введение Rif нормализовало уровень мРНК провоспалительных цитокинов *Il1 β* и *Tnfa*, а также содержание мРНК *Hmgb1* до уровня контрольных значений.

Выводы. Данные результаты указывают на наличие изменений в молекулярных механизмах регуляции экспрессии генов цитокинов в коре головного мозга крысят при моделировании ПВА, что может быть важным для дальнейшей оценки эффективности применения препаратов с целью коррекции нейровоспаления. Результаты исследования показали способность Rif корректировать наблюдаемые долгосрочные патологические изменения в цитокиновом профиле головного мозга на уровне мРНК.

Изучение антиоксидантной активности экспериментальных аналогов тимогена при гидразиновой гепатопатии

Смахтина А.М., Чуланова А.А., Маль Г.С., Бобынцев И.И., Смахтин М.Ю., Данилевский А.С.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск, smaxtina2012@yandex.ru

Актуальность. Пептидные препараты привлекательны для многих исследователей из-за своих преимуществ, но их применение в клинической практике может быть ограничено ввиду низкой биологической устойчивости. Модификация пептидной молекулы D-аминокислотами может повысить ее устойчивость к протеолизу. Ранее нами было установлено увеличение антиоксидантной активности экспериментальных трипептидов (1,2 мкг/кг), полученных путем присоединения D-аланина к N- или C-концу молекулы тимогена, являющегося дипептидом, при гидразиновой гепатопатии. Представляется актуальным оценить эффекты и более высоких доз тимогена и экспериментальных аналогов на активность свободно-радикального окисления при токсическом поражении печени.

Цель – установить влияние на выраженность свободно-радикальных реакций увеличенных десятикратно терапевтических доз тимогена и экспериментальных аналогов при гидразиновой гепатопатии.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на крысах Вистар (n=40). Однократной внутрибрюшинной инъекцией солянокислого гидразина в дозе 50 мг/кг вызывали поражение печени. Тимоген использовали в дозе 10 мкг/кг, структурные аналоги – 12 мкг/кг. Все пептиды вводились 5 дней внутрибрюшинно одновременно и после интоксикации. Во время выведения

животных из эксперимента забирали кровь, выделяли печень, из которой готовили гомогенат.

На спектрофотометре ПЭ-5300ВИ (Россия) в гомогенате печени и плазме крови измеряли концентрацию малонового диальдегида (МДА). Для выявления статистически значимых различий между группами использовали критерий Крускала-Уоллиса, который определяли в программе STATISTICA 13.3 (TIBCO Software Inc., USA).

Результаты. Отравление солянокислым гидразином привело к увеличению концентрации МДА в плазме крови и гомогенате печени, что свидетельствует об активации свободно-радикального окисления ($p < 0,05$). В гомогенате печени была отмечена более высокая, чем в плазме, активность всех пептидов. Эффективность структурных аналогов в гомогенате печени была выше, чем у тимогена. Наиболее выраженные эффекты оказывал трипептид с С-концевым введением D-аланина, который снижал уровень МДА в 3 раза ($p < 0,05$). В плазме крови на фоне введения тимогена и экспериментальных пептидов было установлено сопоставимое снижение концентрации МДА.

Ранее нами была установлена высокая антиоксидантная активность трипептида, модифицированного D-аланином с С-конца, в дозе 1,2 мкг/кг в плазме крови при интоксикации гидразином. Учитывая данные нашего предыдущего исследования, можно заключить, что при десятикратном увеличении разовой дозы пептидов значительного усиления их антиоксидантных эффектов не установлено, что может быть связано с механизмом обратной отрицательной связи.

Выводы. Таким образом, десятикратное увеличение дозы тимогена и его модифицированных D-аланином аналогов не привело к усилению их эффектов в отношении снижения активности свободно-радикальных реакций. Аналог с введением D-аланина в структуру молекулы тимогена с С-конца сохраняет высокую биологическую активность при разных разовых дозах.

Антидиабетический потенциал нитрозильного железо-серного комплекса с тиосульфатными лигандами в исследованиях от *in vitro* до *in vivo*

Смолина А.В.^{1,2}, Солдатова Ю.В.¹, Полетаева Д.А.¹, Арешидзе Д.А.²,
Санина Н.А.¹, Файнгольд И.И.¹

1 - ФИЦ ПХФ и МХ РАН, г. Черноголовка, asmol@icp.ac.ru

2 - НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"

Согласно эпидемиологическому обследованию, каждый пятый-шестой человек находится в состоянии преддиабета, а у каждого третьего-четвертого наблюдается ожирение, что бесспорно является острой проблемой современного российского общества. В настоящее время ученые продолжают поиски новых антидиабетических препаратов, в том числе комплексного действия, способных предупреждать развитие тяжелых диабетических осложнений: макрососудистых, кардиомиопатии, ретинопатии, нефропатии или нейропатии. Важными процессами, сопровождающими развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) являются: окислительный стресс (ОС), полиольный путь метаболизма глюкозы, а также неферментативное гликозилирование белков. При устойчивом повышении содержания глюкозы в крови возникает дефицит монооксида азота (NO). Наше внимание привлекли нитрозильные железо-серные комплексы (НЖСК) как аналоги природных биорезервуаров NO, которые проявляют широкий спектр биологической активности.

В нашем ФИЦ был синтезирован НЖСК с тиосульфатными лигандами (ТНКЖ), который оказался эффективным в исследованиях *in vitro* и был отобран для изучения механизмов антидиабетического действия на экспериментальной модели СД2 у мышей, полученной сочетанием высокожировой диеты и инъекций стрептозотоцина. Для проведения комплекса исследований *in vitro* были использованы следующие методы: определение антиоксидантной эффективности с помощью метода ТБКАП (тиобарбитурат-активных продуктов), определение каталитической активности альдозоредуктазы (АР), оценка антигликирующей активности по изменению флуоресценции гликозилированного белка альбумина. Для изучения действия ТНКЖ на животных с моделью СД2 были использованы следующие методы: глюкозотолерантный тест, определение уровня ТБКАП (тиобарбитурат-активных продуктов) в плазме крови и в печени, морфологический и морфометрический анализ поджелудочной железы с оценкой площади островков Лангерганса, ядер и клеток островков.

Впервые установлено, что ТНКЖ проявляет антиоксидантные свойства, ингибирует неферментативное гликирование альбумина, является ингибитором фермента полиольного пути метаболизма глюкозы АР в исследованиях *in vitro*. В экспериментах на мышах с моделью СД2 впервые показано, что ТНКЖ дозозависимо понижает уровень глюкозы в крови, а также ингибирует процесс пероксидного окисления липидов в крови и печени животных. Исследование морфологической структуры поджелудочной железы показало отсутствие

негативного влияния ТНКЖ на интактных мышей. Морфометрический анализ поджелудочной железы показал, что исследуемый комплекс способен к восстановлению площади островков Лангерганса у мышей с моделью СД2.

Полученные результаты открывают механизмы антидиабетического действия ТНКЖ, которые позволяют рекомендовать его как перспективного кандидата с комплексной антидиабетической эффективностью для разработки новых отечественных лекарственных средств.

Работа выполнена по теме государственного задания № 124020500019-2.

Эритроцитарная гемолитическая модель для оценки антиоксидантной активности химических соединений – потенциальных фармакологических препаратов

Соколова Е.М.¹, Дубенская Н.А.², Психа Б.Л.¹, Нешев Н.И.¹

1 - ФИЦ ПХФ и МХ РАН, г. Черноголовка, sem89@icp.ac.ru

2 - МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Cyber-shop@mail.ru

Актуальность работы. Известно, что нарушение работы антиоксидантной системы в клетке приводит к ряду паталогических состояний организма человека. В результате чего увеличивается количество активных метаболитов кислорода в клетке, которые вызывают в клетке оксидативные повреждения, приводящие клетку к окислительному стрессу. Наиболее опасным проявлением окислительного стресса является пероксидное окисление липидов мембран. В связи с этим возникает необходимость в поиске и исследовании веществ, способных минимизировать пероксидное окисление липидов, так называемых биоантиоксидантов. Это представляет собой актуальное научное направление, развитие которого имеет несомненное практическое значение. Начальным звеном в таком исследовании является, так называемый, первичный скрининг (тестирование) вновь синтезируемых, либо выделяемых из природных источников химических соединений на антиоксидантную активность. Для того, чтобы заниматься таким исследованием, необходимо создать биологическую модель пероксидного окисления липидов в мембране красных кровяных клеток. Важным этапом в разработке такой модели является выбор химического инициатора пероксидного окисления липидов в мембране клетки.

Целью данной работы было создание экспериментальной модели для оценки активности антиоксидантов с использованием эритроцитов, подвергнутых окислительным воздействиям.

Материалы и методы. Была изучена кинетика окислительного гемолиза 0,2%-ной суспензии эритроцитов мыши под действием 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (AAPH), пероксида водорода (H₂O₂), *трет*-бутилгидропероксида (*t*-BuOOH), гидропероксида кумола (Cumyl-OOH). На полученной модели была оценена антиоксидантная активность известного антиоксиданта 3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат калия (фенозан калия), представляющего собой водорастворимое производное ионола.

Гемолитическую и антиоксидантную активность инициаторов характеризовали длительностью периода индукции гемолиза.

Результаты. Ранее нами были изучены кинетические закономерности и физико-химические механизмы оксидативного гемолиза эритроцитов под действием инициаторов оксидативного гемолиза эритроцитов ААРН, НР, *t*-BuOOH, Cumyl-OOH. На данном этапе мы приступили к практическому использованию ААРН- и *t*-BuOOH-индуцированного гемолиза эритроцитов для анализа адекватности антиоксидантной активности. От инициаторов ПОЛ, таких как НР и Cumyl-OOH пришлось отказаться, так как прослеживается наличие сложных процессов в клетке, наличие которых проявляется в отсутствии концентрационной зависимости гемолиза эритроцитов. С этой мы использовали известные антиоксиданты 3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат калия (фенозан калия), представляющий собой водорастворимое производное ионола, а также 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридин (эпигид), являющийся действующим началом мексидола.

При обоих способах индуцирования с увеличением концентрации фенозана калия и эпигида наблюдали увеличение периода индукции гемолиза, что демонстрирует антиоксидантный эффект фенозана калия и эпигида. Однако, в присутствии двух разных инициаторов пероксидного окисления липидов ААРН и *t*-BuOOH, исследуемые соединения проявляют антиоксидантные свойства по разному. Это означает, что оценка антиоксидантных свойств исследуемых соединений должна производиться комплексно, в присутствии инициаторов пероксидного окисления липидов из разных классов химических соединений.

Выводы. Первичные радикальные продукты в случае с ААРН и *t*-BuOOH образуются вне и внутри клетки, соответственно. По этой причине первичным объектом радикальной атаки в случае ААРН является эритроцитарная мембрана, а в случае с *t*-BuOOH, в первую очередь, затрагивается внутреннее содержимое клетки. В отличие от ААРН, в случае *t*-BuOOH в клетке реализуется значительно более сложные процессы, в ходе которых образуются, как минимум, четыре различных радикальных продукта. Механизм включения в эти процессы антирадикальных ингибиторов, приводящий к наблюдаемому в экспериментах торможению гемолиза, требуют специального изучения.

Работа выполнена в рамках госзадания №124020500019-2

Оценка двигательной активности при экспериментальном моделировании амилоидозов у трансгенной линии мышей P301S

Степенко Ю.В., Шмигера В.С.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ БелГУ), г. Белгород,
stepenko@bsuedu.ru

Актуальность. На сегодняшний день тысячи данных по доклиническим и клиническим исследованиям выявили, что пептид амилоид- β ($A\beta$) и белок Тау являются ключевыми факторами в патофизиологии болезни Альцгеймера. В

основном из-за отложения вышеуказанных белков характерных для гистопатологических поражений головного мозга, сенильных бляшек для Аβ и нейрофибриллярных клубков для белка Тау, а также увеличения их растворимых форм. Однако терапевтические подходы, направленные на снижение уровней Аβ, которые были предприняты до сих пор, претерпевали неудачу. Аналогичным образом, клинические испытания на основе белка Тау пока не дали положительных результатов, поэтому особое внимание уделяется экспериментальным моделям на животных.

Цель. Оценить двигательную активность у мышей трансгенной линии P301S при моделировании болезни Альцгеймера и лобно-височной деменции с паркинсонизмом.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 мышей, 20 из которых были гомозиготными самцами трансгенной линии P301S и 20 самцов фоновой линии C57Bl/6J. Для группы с моделированием болезни Альцгеймера (введение олигомеров Аβ по 200 мкл ретроорбитально для каждой мыши) были сформированы группы по 10 мышей и трансгенной и фоновой линии вышеуказанных животных. Возраст мышей на начало эксперимента составлял 2 месяца, а на окончание эксперимента 5 месяцев. Для оценки двигательной активности использовался тест «Перевернутая сетка», где представлены среднее время пребывания на сетке в секундах $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) в двух контрольно-временных точках, которые соответствовали 3-х и 5-ти месячному возрасту мышей. Лабораторные животные содержались на базе Экспериментально-биологической клиники (виварий) НИУ БелГУ в условиях искусственно регулируемого светового дня, при температуре $22 \pm 3^\circ\text{C}$, влажность $65 \pm 5\%$, имея свободный доступ к корму и воде. Работа с экспериментальными и лабораторными животными проводилась в соответствии с Международными нормами экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей) и с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP).

Результаты. Во время выполнения теста удержания на перевернутой сетке первой и второй контрольно-временных точек можно заменить следующие результаты: в группе положительного контроля (трансгенные самцы линии P301S), продемонстрировали нарушения нервно-мышечной силы и координации, что отражено в низких значениях времени удержания на перевернутой сетке: средние значения составили 44.28 ± 7.45 с в первой контрольной точке и 9.92 ± 4.52 с во второй контрольной точке, что значительно ниже чем в группе отрицательного контроля ($p < 0,0001$). Мыши из группы отрицательного контроля (фоновые самцы линии C57Bl/6J) успешно выполнили тест удержания на перевернутой сетке. Среднее время удержания в этой группе составило 54.82 ± 12.90 с в первой контрольной точке и 55.71 ± 9.13 с во второй контрольной точке, что свидетельствует об отсутствии нарушений моторных функций и координации движений, по сравнению с группой положительного контроля. Группа Аβ-TAU (мыши P301S с накоплением тау-белка и инъекцией бета-амилоида) показала промежуточные результаты. Среднее время удержания составило 30.28 ± 10.92 с в первой контрольной точке и 14.53 ± 7.78 с во второй

контрольной точке. Эти результаты указывают на ухудшение нервно-мышечной силы и координации по сравнению с отрицательным контролем, но лучше, чем у группы положительного контроля во второй временной точке ($p < 0,0001$). Группа Аβ (мышцы C57Bl/6J с инъекцией бета-амилоида) продемонстрировала средние значения времени удержания на перевернутой сетке, составившие 42.60 ± 10.11 с в первой точке и 37.12 ± 5.76 с во второй точке, по сравнению с группой отрицательного контроля ($p < 0,0001$). Эти значения указывают на то, что инъекция бета-амилоида оказала влияние на нервно-мышечную силу, хотя и в меньшей степени, чем накопление тау-белка.

Выводы. Наличие тау-патологии ассоциировано со значимым снижением нервно-мышечной силы и координации, особенно выраженным во второй контрольной точке. Введение Аβ мышам с тау-патологией (АВ-ТАУ) оказывает аддитивное негативное воздействие на нервно-мышечную функцию, приводя к более выраженному снижению времени удержания на перевернутой сетке, чем в группе Аβ. Полученные данные демонстрируют негативное влияние накопления тау-белка и бета-амилоида на нервно-мышечную функцию мышей, при этом сочетание данных патологий оказывает синергетический эффект, что может иметь значение для понимания патогенетических механизмов нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и лобно-височную деменцию с паркинсонизмом.

Что мешает качественному изучению базисной фармакологии?

Титаренко А.Ф.^{1,2,3}, Таштанбекова Ч.Б.^{1,2}, Александрова Э.Г.¹,
Абакумова Т.Р.¹, Шакирова А.П.²

1 - ФГАОУ ВО КФУ, Казань, Россия, albinatitarenko@mail.ru.

2 - Филиал КФУ в г. Джизаке Республики Узбекистан, г. Джизак,
Узбекистан, a-pavlovna@mail.ru.

3 - КГМА - филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, Казань, Россия,
albinatitarenko@mail.ru.

Актуальность. Дисциплина «Фармакология» преподаётся в большинстве медицинских ВУЗов России и постсоветского пространства на 3 курсе. Для качественного освоения предмета необходимо глубокое изучение базовых дисциплин, преподаваемых на предыдущих курсах.

Цель. Провести анализ трудностей изучения дисциплины «Фармакология» у студентов 3 курса.

Материал и методы. Методом сплошного анонимного письменного анкетирования опрошены 73 студента 3 курса в возрасте 19-48 лет, обучающиеся по специальностям «Лечебное дело» и «Стоматологии» на русском языке в недавно отрывшемся филиале Казанского Федерального университета в г. Джизаке Республики Узбекистан. Статистическую обработку проводили с помощью пакета анализа данных программного комплекса «Microsoft Excel».

Результаты исследования. Те или иные сложности при освоении дисциплины «Фармакология» возникли практически у всех студентов – у 100%

лечебного направления подготовки, и у 93% стоматологического направления подготовки. Недостаток знаний по базовым предметам - весомая причина недостаточно полного понимания предмета, 14% и 21% соответственно направлениям подготовки. В разбивке по предметам лидировали биохимия, нормальная физиология и патологическая физиология, анатомия. Недостаточное знание русского языка также не позволило качественно освоить программу по фармакологии 10-11% студентов, родным языком которых является узбекский. Важность лекционного материала при подготовке к занятиям отметило подавляющее большинство студентов: 87% стоматологов, 93% лечебников.

Выводы: Недостаток знаний по базовым предметам являются ведущей причиной трудностей освоения Дисциплины «Фармакология» студентами III курса независимо от профиля подготовки. Значимость лекционного материала при освоении предмета «Фармакология» высокая. Языковой барьер также является проблемой при освоении предмета на русском языке.

Исследование репродуктивной токсичности селективного ингибитора карбоангидразы II типа из класса сульфонамидов

Тюшина А.Н.,¹ Петухов С.С.²

1 - ФГБОУ ВО ЯГПУ им.К.Д. Ушинского, г. Ярославль,
denezhkina89@mail.ru

2 - ФГБОУ ВО ЯГПУ им.К.Д. Ушинского, г. Ярославль, sspp465@mail.ru

Актуальность. Глаукома – это одно из наиболее сложных офтальмологических заболеваний. Оно широко распространено, и его тяжёлые последствия часто приводят к необратимой утрате зрения и инвалидности. Одним из ключевых факторов риска развития заболевания является повышенное внутриглазное давление (ВГД). Важной группой лекарственных средств, используемых для лечения глаукомы, являются ингибиторы карбоангидразы (ИКА). Селективное блокирование отдельных изоформ карбоангидраз в организме является одним из главных направлений в процессе разработки новых ИКА. Для решения данной проблемы в Центре трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ЯГПУ им. К.Д. Ушинского был осуществлён синтез новых 1,2,4-оксадиазолсодержащих сульфонамидов и было проведено определение их возможной офтальмогипотензивной активности на интактных животных и лишь затем в модельных экспериментах на кроликах и крысах. По параметрам силы действия и его продолжительности 15 соединений (B1-5, B10, B12, B14, B18, B20, B23-26 и B29) превышают офтальмогипотензивное действие дорзоламида. Наибольшую эффективность проявило соединение B25: при его применении офтальмогипотензивный эффект развивается быстрее, превышая дорзоламид по силе (почти в 2 раза), продолжительности и стабильности действия.

Цель. Исследовать репродуктивную токсичность селективного ингибитора карбоангидразы II типа из класса сульфонамидов.

Материалы и методы. Введение субстанции В25 в дозе 20 мг/кг внутрижелудочно осуществлялось самцам в течение 48 дней до спаривания с интактными самками. Период введения обусловлен продолжительностью периода сперматогенеза крыс-самцов, который равен 48 суток. Самкам введение субстанции производилось в течение 15 дней (3 эстральных цикла) до спаривания с интактными самцами. Были сформированы следующие группы: группа 1-10 самцов (интактные самцы для спаривания с самками группы 3); группа 2-10 самцов, субстанция 48 дней, 20 мг/кг; группа 3-12 самок, субстанция 15 дней, 20 мг/кг; группа 4-12 самок (интактные самки для спаривания с самцами 2 группы); группа 5-10 самцов (интактный контроль); группа 6-12 самок (интактный контроль).

Ссаживание опытных самцов с интактными самками производилось поочередно в соотношении 1:2 (1 самец:2 самки) с ежедневной регистрацией активности самцов, которая определялась по вагинальным мазкам самок на наличие сперматозоидов. Если в течение двух суток самец не давал положительного результата, то этого самца ссаживали с другими самками. Ссаживание опытных самок с интактными самцами производилось аналогично. После окончания ссаживания половину самок вскрывали на 18–21 дни беременности, подсчитывали количество желтых тел, мест имплантации, количество живых и погибших плодов. Вторую половину самок оставляли до родов и проводили наблюдение за динамикой родового процесса, а также постнатальным развитием потомства в период лактации.

Результаты. 15-дневное внутрижелудочное введение В25 в дозе 20 мг/кг самкам не вызывало во время беременности гибели самок; темпы прироста массы тела беременных крыс в изучаемых группах достоверно не отличались друг от друга. В ходе исследования не было выявлено отклонений в протекании беременности, родовой деятельности, а также заботе о потомстве в подопытных группах. Не наблюдалось повышения уровней пред- и пост- имплантационной смертности; аномалий развития эмбрионов также не было обнаружено.

Введение самцам субстанции препарата В25 в дозе 20 мг/кг в течение 48 дней до спаривания с самками не вызывало их гибели.

Выводы.

1) При внешнем осмотре плодов, изучении состояния внутренних органов и скелета не было обнаружено каких-либо отклонений от нормы, а также признаков замедления темпов роста и развития в исследуемых группах;

2) Среднее количество плодов на одну самку и соотношение крысят по полу достоверно не отличалось в подопытных и контрольной группах.

3) Сроки отлипания ушной раковины, начала формирования первичного волосяного покрова и прорезывания резцов были синхронны в пометах подопытной и контрольной групп;

4) Открытие глаз у потомства самцов и самок, получавших субстанцию, произошло практически в те же сроки, как и в контрольной группе;

5) Вес плодов в контрольной и опытной группе при рождении и дальнейший его набор достоверно не отличались.

История открытия кислород-продуцирующих антигипоксантов в России

Ураков А.Л.¹ , Уракова Н.А.^{1,2} , Фишер Е.Л.¹ , Осипов А.Н.² , Шабанов П.Д.³

1 - ФГБОУ ВО ИжГМА Минздрава России, г. Ижевск, urakoval@live.ru

2 - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

3 - ФГБНУ ИЭМ, г. Санкт-Петербург, urakovanatal@male.ru

Актуальность. Для профилактики церебральной гипоксии во всем мире традиционно применяют ингаляционный кислород, дыхательные маски, интубационные трубки и аппараты, предназначенные для искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Однако традиционные способы введения газообразного кислорода в кровь не применяются в первые минуты после внезапной асфиксии кровью, гнойными, пищевыми или рвотными массами, меконием, а также после внезапной респираторной обструкции при COVID-19.

Цель. Разработать растворы кислород-продуцирующих антигипоксантов, обеспечивающие немедленную оксигенацию крови через легкие путем внутрилегочной, эндотрахеальной и/или эндобронхиальной инъекции с целью ускорения, упрощения, удешевления и повышения доступности неотложной медицинской помощи пациентам в первые минуты критической ситуации.

Материалы и методы. Лабораторные исследования *in vitro* проведены с порциями донорской крови, крови сельскохозяйственных и экспериментальных животных, с порциями мокроты, слизи, серозной жидкости, гнойных масс пациентов, страдающих различными инфекционными заболеваниями и хроническими ранами, а также с порциями мекония и изолированными серными пробками пациентов и добровольцев. Экспериментальные исследования проведены с изолированными легкими кроликов и овец, а также с бодрствующими беспородными кроликами. Клинические исследования проведены на авторах и соавторах статей и изобретений.

Результаты. Более 100 лет качественные растворы 3-6%-ной перекиси водорода применялись во всем мире с температурой около +24 - +26 °С и с кислотной активностью с рН менее 7,0 в роли безрецептурных антисептиков-окислителей. Ситуация кардинально изменилась после того, как в начале XXI века сотрудники кафедры фармакологии Ижевской государственной медицинской академии показали, что защелачивание растворов перекиси водорода до рН 8,4 и нагревание до +37 - +45 °С изменяет физико-химические свойства до такой степени, что это обеспечивает оказание неизвестного ранее неспецифического местного действия на агрегатное состояние коллоидных биологических тканей с одновременным их обогащением молекулярным кислородом (RU 2360685, 10.07.2009; RU 2468776, 27.06.2012; RU 2538662, 10.01.2015; RU 2563151, 20.09.2015). Позже благодаря физико-химическому перепрофилированию перекиси водорода было открыто несколько новых групп лекарственных препаратов, включая пиолитики, отбеливатели кровоподтеков и кислород-высвобождающие антигипоксанты. В последние годы все они были

объединены в одну фармакологическую группу под названием “теплые щелочные растворы перекиси водорода”.

Для эффективного, безопасного и «автоматического» зашлачивания растворов перекиси водорода до pH 8,4 было рекомендовано дополнить его бикарбонатом натрия. Выяснено, что щелочная активность обеспечивает омыляющее действие на липидные и белково-липидные комплексы, а локальная гипертермия в соответствии с законом Аррениуса ускоряет и усиливает их омыляющее действие. Одновременно с этим умеренная щелочность и гипертермия усиливают расщепление перекиси водорода на воду и газ кислород под действием фермента каталазы, которая всегда присутствует в избытке в таких биологических тканях, как мокрота, слизь, серозная жидкость, гнойные массы и сгустки крови.

Проведенные нами расчеты показали, что 100 мл теплого щелочного раствора 6% перекиси водорода могут выделить почти 2 литра газа кислорода в течение 1-й минуты. Следовательно, теплые щелочные растворы перекиси водорода представляют собой кислород-продуцирующие антигипоксанты.

Лабораторные и экспериментальные исследования показали, что однократная внутрилегочная, эндотрахеальная и/или эндобронхиальная инъекция 1-5 мл теплого щелочного раствора 0,1-3% перекиси водорода обеспечивает немедленную замену мокроты, слизи, серозной жидкости, гноя, мекония и/или крови на кислородную пену белого цвета в дыхательных путях при их тотальной обструкции. Этот кислород-продуцирующий эффект в дыхательных путях не отделим от пиолитического, муколитического и гемолитического эффектов, что проявляется бурным образованием пузырьков газа кислорода, формирующим процесс холодного кипения, вспенивания коллоидных жидкостей, увеличения объема пены, заполнения пеной всех дыхательных путей, раздувания легких, выталкивания пены наружу из верхних дыхательных путей и увеличения оксигенации крови. В частности, тотальная асфиксия кровью и/или искусственной мокротой снижала показатель оксигенации крови у кроликов через 3 минуты до 45-50%, однако через 7-10 секунд после однократной внутрилегочной инъекции 2 – 5 мл теплого щелочного раствора перекиси водорода оксигенация крови увеличивалась до 90-95% через в отсутствии дыхательных движений грудной клетки у животных.

Разработанные технические решения легли в основу нескольких изобретений (RU 2735502, 03.11.2020; RU 2742505, 08.02.2021; RU 280785, 21.11.2023; RU 2831821, 16.12.2024; RU 2833321, 17.01.2025; Патентная заявка RU 2024108858 от 01.04.2024).

Выводы. Таким образом, фармакологи России являются лидерами в разработке кислород-продуцирующих антигипоксантов, разработанных на основе теплых щелочных растворов перекиси водорода и технологий их внутрилегочных, эндотрахеальных и эндобронхиальных инъекций.

Роль эндотелиопротекторной активности 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата в заживлении ран у мышей Agouti yellow

Хентов А.А., Даниленко А.П., Кузнецов А.В., Лобода Я.В., Пузанова Т.В.,
Даниленко Л.М.

ФГАОУ ВО «Белгородский национальный исследовательский
университет» г. Белгород, MilaDanilenko@yandex.ru

Актуальность. Изучение механизмов, контролирующих заживление ран, является актуальной проблемой в области биологии, поскольку оно может оказать потенциально значительное влияние на сектор здравоохранения, учитывая текущую медицинскую нагрузку, связанную с заживлением ран у пациентов пожилого возраста и с метаболическими нарушениями. Заживление ран является сложным процессом и включает множество этапов, которые регулируются кодирующими и не кодирующими РНК, белками и другими молекулами. Оксид азота (NO) является одним из таких регуляторов, и его функция в этом процессе разнообразна. NO в основном вырабатывается на ранней стадии заживления и имеет решающее значение для экспрессии генов, связанных с заживлением, кроме того, NO связан с несколькими клеточными метаболическими путями, в частности с путем метаболизма глюкозы.

Цель. Роль эндотелиопротекторного действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата в лечении ран у мышей Agouti yellow.

Материалы и методы. Все исследования проводились на мышах с мутацией в гене Agouti yellow у которых наблюдается конститутивная экспрессия белка агути, которая приводит к ожирению у животного, а также к нарушению энергетического обмена, где отчетливо выражены признаки метаболического синдрома характерного для пациентов с сахарным диабетом. В эксперимент было взято 24 самца в возрасте 8 месяцев весом 40-42 г полученных из питомника лабораторных животных «Столбовая» РАМН, (Московская обл.). Животные были разделены на следующие группы: I группа – животные с моделированием раны, которым вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме; II группа – рана + L-NAME (контроля); III группа – рана + L-NAME + 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки перорально. Блокатор eNOs – L-NAME вводили в дозе 25 мг/кг в течение 14 дней внутривентрально. Моделирование плоскостных ран проводили у наркотизированных животных (Золазепам/тилетамин 0,6 мг/10 г + Медетомидина гидрохлорид 0,5 мкг/10 г) по стандартной методике Л. И. Слуцкого.

Микроциркуляцию и метаболизм мягких тканей в области повреждения исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью датчика TSD144 оборудования производства компании «BiotacSystems, Inc» (California, USA): полиграф MP150 с модулем LDF150C.

Результаты. Динамику заживления ран у животных отслеживали на 7, 14 сутки. На 7-е сутки эксперимента в группе I отмечалось раневая поверхность с умеренным некрозом $259,76 \pm 12,59$ мм², в группе II с применением L-NAME размер зоны некроза был более ярко выраженный и составил $278,98 \pm 10,84$ мм². При пероральном введении 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата в дозе 50 мг/кг (группа III) отмечалось снижение размера зоны некроза до $223,23 \pm 10,18$ мм² ($p < 0,05$). К 14-м суткам было обнаружено значительное снижение размера раны в группе III на 46,10% в сравнении с группой II. При оценке уровня микроциркуляции в ранний период повреждения на 7-е сутки отмечалось существенное угнетением микроциркуляции в зоне поражения во всех экспериментальных группах. Однако к 14-м суткам уровень микроциркуляции во группе II снижался на 41 % ($p < 0,05$) в сравнении с I группой. В группе III на фоне блокады eNOs, пероральное введение экспериментальным животным 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата в дозе 50 мг/кг приводило к повышению показателей микроциркуляции в 3,5 раза ($p < 0,05$), в сравнении с группой II (рана + L-NAME), где соединение не вводилось, что может объясняться уменьшением вазодилатации и ухудшением микроциркуляции в тканях, прилежащих к ране на фоне NAME.

Выводы. При пероральном введении соединения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата в дозе 50 мг/кг однократно у мышей с мутацией в гене Agouti yellow наблюдается улучшение микроциркуляции в 3,5 раза ($p < 0,05$), и снижение размера зоны некроза в 2,3 раза, в сравнении с группой контроля. Экспериментальная модель с использованием специфического блокатора eNOs - L-NAME, позволяет предположить, что соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата обладает эндотелиопротекторной активностью, что вносит значительный вклад в лечение ран у животных с метаболическими нарушениями Agouti yellow и является перспективным соединением для лечения ран у пациентов с инсулинорезистентностью по механизму модулирующего влияния на NO-систему.

**Прямые пероральные антикоагулянты для фармакопрофилактики
венозных тромбозмболических осложнений после эндопротезирования
крупных суставов у пациентов пожилого и старческого возраста**

Чукаров С.В., Левченкова О.С.

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск, servantezik@gmail.com

Актуальность. Высокий риск тромботических осложнений у гериатрических пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов диктует необходимость выбора оптимального антитромботического средства для фармакопрофилактики венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). Несмотря на доказанную эффективность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), их применение

у данной категории больных осложняется возрастными изменениями фармакодинамики, фармакокинетики (снижение клиренса, изменение связывания с белками), коморбидностью, полипрагмазией, более высоким геморрагическим риском.

Цель. Минимизация рисков фармакопрофилактики ВТЭО в гериатрической практике.

Материалы и методы. Анализ структуры назначений антикоагулянтной профилактики ВТЭО гериатрическим пациентам, проходящих эндопротезирование крупных суставов в Федеральном центре травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России (г. Смоленск), а также результатов исследований, взятых из биомедицинских баз данных PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, eLibrary и клинических рекомендаций по данному направлению за последние 5 лет.

Результаты. После эндопротезирования тазобедренного/коленного суставов частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) может достигать 40–60% без профилактики. У пациентов старше 65 лет риск выше из-за сниженной подвижности, коморбидности, возрастных изменений гемостаза (гиперкоагуляции). Для фармакопрофилактики ВТЭО сегодня предпочтительны перорально используемые антикоагулянты прямого действия – ингибиторы фактора Ха (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) или ингибитор фактора Па (дабигатран этексилат). Проведенный анализ назначений по фармакопрофилактике ВТЭО в послеоперационный период у пациентов после протезирования тазобедренного и коленного суставов показал, что в структуре преобладало назначение ривароксабана, несколько реже пациенты получали дабигатран этексилат, назначений апиксабана не было (он не закупался медицинской организацией), некоторым пациентам назначали низкомолекулярные гепарины – надропарин кальция или эноксапарин натрия.

Вместе с тем, согласно литературным данным оптимальным выбором антикоагулянтной фармакопрофилактики ВТЭО являются ПОАК и в первую очередь предпочтителен апиксабан (2,5-10 мг 2 раза/день) у пожилых, что связано с меньшей зависимостью от почечного клиренса. Ривароксабан характеризуется более удобным режимом применения (10-20 мг 1 раз/день), но требует коррекции при сопутствующей хронической болезни почек (ХБП). В исследовании JAMA Netw Open апиксабан ассоциирован с меньшим риском кровотечений по сравнению с ривароксабаном у пациентов ≥ 65 лет. Ривароксабан чаще вызывал кровотечения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), также является субстратом Р-гликопротеина (Р-гр) и его слабым ингибитором. Дабигатран этексилат (220/150 мг 2 раза/день) менее предпочтителен из-за риска диспепсических расстройств и взаимодействий с эффлюксным белком Р-гр. Являясь субстратом Р-гр, дабигатран конкурирует с другими субстратами Р-гр, что приводит к изменению его концентрации в крови. Ингибиторы Р-гр повышают уровень дабигатрана, а, следовательно, риск кровотечений, что особенно опасно у пожилых из-за сниженного клиренса креатинина. Индукторы Р-гр снижают уровень дабигатрана, что повышает риск тромбозов.

Фармакоэкономические исследования (J Med Econ 2021 США, Clinicoecon Outcomes Res, 2022 ЕС, Value Health, 2023 Канада) показали, что апиксабан у гериатрических пациентов экономически выгоднее ривароксабана и дабигатрана за счет меньшего числа госпитализаций из-за кровотечений, лучшей переносимости, более низких затрат на лечение осложнений.

Низкомолекулярные гепарины, применяемые инъекционно, такие как эноксапарин, далтепарин, надропарин и др. – предпочтительны при высоком риске кровотечений и на этапе госпитального лечения, особенно в случае ограничений к применению ПОАК, например, при использовании препаратов, влияющих на активность P-gr и/или ферментов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), которые могут влиять на всасывание и метаболизм ПОАК.

Выводы.

1. Преимущества среди ПОАК для апиксабана у гериатрических пациентов связаны с лучшим профилем безопасности (меньше риск кровотечений, особенно со стороны ЖКТ и внутричерепных), меньшей вероятностью межлекарственных взаимодействий. Полипрагмазия, присущая гериатрическим пациентам, приводит к высокому риску взаимодействий с другими субстратами P-gr для дабигатрана и ривароксабана, но также возможна для апиксабана.

2. Апиксабан характеризуется более высокой фармакоэкономической эффективностью (снижение затрат на ведение осложнений). Недостатком апиксабана и дабигатрана является необходимость использования 2 раза в сутки (каждые 12 часов), что может снижать приверженность терапии. Ривароксабан возможно применять 1 раз в сутки.

3. В клинических рекомендациях РФ по ТГВ 2023 г. не уделено должного внимания особенностям гериатрических пациентов, которые составляют большинство пациентов, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов. При анализе назначений и закупок ПОАК выявлено недостаточное присутствие апиксабана, что не позволяет персонализированно подходить к выбору препаратов для фармакопрофилактики ВТЭО в послеоперационный период.

Разработка средств лечения нехимических зависимостей

Шабанов П.Д.¹, Лебедев А.А.²

1 - ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,
shabanov.pd@iems.spb.ru

2 - ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru

Актуальность. Нехимические зависимости, прежде всего, игровая (gambling) и компульсивное переедание (binge eating disorder), прочно вошли в нашу жизнь. Они внесены в число патологических состояний в основные международные регулирующие документы (МКБ-10, МКБ-11, DSM-IVR, DSM-V). В настоящее время специфических средств лечения и профилактики этих патологий нет, используются психотропные средства из классов

транквилизаторов и антидепрессантов для лечения эмоциональных расстройств, сопровождающих эти состояния.

Цель. Разработка и доклиническое изучение новых антагонистов рецепторов орексина и грелина для лечения и профилактики игровой и пищевой зависимости.

Материалы и методы. В качестве моделей игровой зависимости у крыс Вистар использовали тест закапывания шариков (marble test) для выделения компульсивного компонента зависимости, модифицированный IOWA тест в 3-лучевом лабиринте с разной вероятностью и величиной подкрепления для изучения импульсивного компонента зависимости и специально разработанный в лаборатории тест конкуренции самостимуляции латерального гипоталамуса и пищедобывательного поведения для изучения аддиктивного компонента зависимости. В качестве стрессогенного воздействия использовали выращивание животных в условиях социальной изоляции от сородичей и экспозицию крыс хищнику (тигровому питону).

Результаты. Социальная изоляция крыс от сородичей с периода раннего онтогенеза (3-я неделя жизни) повышала компульсивный и импульсивный компоненты игрового поведения крыс. Это сопровождалось возрастанием уровня мРНК рецепторов OXR1 и OXR2 орексина и мРНК GHSR1A грелина в ряде эмоциогенных структур головного мозга (гипоталамус, миндалина, префронтальная кора). Курсовое применение (7 дней ежедневно) антагонистов OXR1 (SB-408124, анторекс) и в меньшей степени OXR2 (TCSOX-229), а также антагонистов рецепторов грелина (OX1R SB-408124, агрелакс) снижали проявления игровой зависимости в части уменьшения компульсивного и импульсивного поведения крыс, вызванного длительной социальной изоляцией от сородичей или психотравмирующим воздействием хищника. Эти поведенческие изменения сопровождалась нормализацией экспрессии рецепторов орексина и грелина. Вместе с этим на фоне введения антагонистов пептидных рецепторов отмечали активацию системы дофамина и повышение оборота серотонина в эмоциогенных структурах мозга. Анторекс и агрелакс представляют собой созданные в ФГБНУ «ИЭМ» генноинженерные пептидные конструкции (соединения), которые избирательно блокируют соответствующие рецепторы орексина (OXR1) и грелина (GHSR1A). Эти соединения также проявили блокирующую активность в отношении элементов пищевой зависимости, моделируемой у крыс по оценке приступообразного потребления шоколадной пасты, а также в тесте выбора между электрической самостимуляцией латерального гипоталамуса и достижением пищи (тест самодепривации пищи у голодных животных).

Выводы. Разработанные пептидные антагонисты рецепторов орексина (анторекс) и грелина (агрелакс) проявляют свойства корректоров нехимических зависимостей (игровая, пищевая), особенно в условиях их активации стрессогенными факторами. Эти соединения рекомендуется вводить интраназально в небольших количествах и объемах (до 20 мкг/20 мкл), разово или курсом. Преимуществами данного метода введения являются небольшие дозы и объемы вводимого вещества, щадящий способ достижения результата,

отсутствие токсических эффектов, возможность использования самостоятельно, а также профилактический принцип применения.

Изучение нейровоспаления в гиппокампе крыс при воздействии этанола и фармакологической коррекции азитромицином

Шамаева С.А., Ереско С.О., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.

ИЭМ, г. Санкт-Петербург, shamaevasofy@gmail.com

Актуальность. Исследования последних лет свидетельствуют о появлении признаков нейровоспалительных процессов даже при кратковременном воздействии этанола, что способствует переходу от более лёгких к более тяжёлым формам алкогольной зависимости. Система toll-подобных рецепторов (TLR) играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов, однако механизмы влияния этанола на TLR в различных структурах мозга, особенно в гиппокампе (Hipp), который является важным элементом системы подкрепления, остаются недостаточно изученными. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия - азитромицин (АЗМ) по данным ряда исследований обладает ингибирующим действием на нейровоспалительные процессы и может рассматриваться как нейропротекторное средство.

Цель. Оценить уровень экспрессии генов элементов системы TLR и связанных с ней молекул в Hipp при моделировании длительного воздействия этанола (ДВЭ), а также в состоянии отмены этанола и при фармакологической коррекции с помощью АЗМ в трех дозировках.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 56 взрослых самцов крыс породы Вистар. Животные были разделены на группы (n=8): контрольная группа, группа ДВЭ, пять групп животных с отменой ДВЭ («отмена этанола, 7-е сутки»; «отмена этанола + вода»; «отмена этанола + АЗМ, 40 мг/кг»; «отмена этанола + АЗМ, 80 мг/кг»; «отмена этанола + АЗМ, 160 мг/кг»). ДВЭ выполнялось путем внутрижелудочного введения 20%-го раствора этанола из расчета 4 г/кг чистого этанола с понедельника по пятницу в течение 4-х недель. Контрольные животные получали воду по той же схеме. По окончании ДВЭ животным три дня внутрижелудочно вводили азитромицин (40 мг/кг, 80 мг/кг, 160 мг/кг; «Хемомицин», порошок для приготовления суспензии для приема внутрь («Немофарм», Сербия)). Крысам контрольной группы вводили соответствующий объем воды. Декапитацию животных производили на последний день алкоголизации и на 7-е сутки отмены этанола. Суммарную РНК выделяли реагентом Extract RNA (Евроген, РФ), обратная транскрипция проводилась набором «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). ПЦР с детекцией в реальном времени проводили в 10 мкл смеси, включавшей в себя SYBR Green MIX (Евроген, РФ) и специфические праймеры (BioBeagle, РФ). Данные были посчитаны методом $2^{-\Delta\Delta C_t}$ и статистически обработаны с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism v.6.

Результаты. ДВЭ вызвало снижение уровня экспрессии генов *Tlr3*, *Tlr7* в Hipp мозга крыс. Также нами не выявлено значимых изменений на уровне мРНК

в экспрессии генов *Tlr4*, *Hmgb1*, *Nfkb1*. Через 7 дней после отмены ДВЭ уровни экспрессии генов *Tlr3*, *Tlr4*, *Tlr7* и *Hmgb1* были повышены, а уровень экспрессии гена *Nfkb1* не изменён. Наиболее значимое повышение экспрессии было характерно для гена *Tlr4*. АЗМ позволило скорректировать уровень экспрессии генов *Tlr3* и *Hmgb1*. По отношению к гену *Hmgb1* положительным эффектом обладали все три используемые дозировки препарата, однако по отношению к гену *Tlr3* АЗМ в дозировке 40 мг/кг не оказал значимого влияния. Уровень экспрессии гена *Nfkb1* не был изменён после введения АЗМ (все дозировки).

Выводы. Выполненное нами моделирование длительного воздействия этанола умеренными дозами вызвало ряд изменений, которые позволяют сделать предположение о вовлеченности системы toll-подобных рецепторов в процессы нейровоспаления в Hipp мозга крыс. Нами предполагалось наибольшее влияние АЗМ на систему *Tlr3*, что и было показано в проведенном исследовании, так же были выбраны две эффективные дозировки (80 мг/кг и 160 мг/кг). Изменение экспрессии гена *Hmgb1* имело сходную динамику, что и изменение экспрессии toll-подобных рецепторов.

Регенераторная активность пегилированной гиалуронидазы на моделях травмы роговицы

Швецова А.М., Забанова В.Е., Ершов К.И., Мадонов П.Г.

НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г Новосибирск, aleksa-2904@mail.ru

Актуальность. Повреждение роговицы считается одной из наиболее распространенных патологий глаз. Нарушения целостности роговицы, которые возникают при воздействии некоторых факторов, могут привести к ее помутнению. Лечение таких патологий не всегда завершается полным восстановлением физиологических свойств поврежденных тканей. В медицинской практике нашли широкое применение различные кератопластические препараты, которые способствуют запуску пролиферации эпителия и клеточного метаболизма. В офтальмологической практике средства на основе гиалуронидазы используются для обеспечения проникновения местных анестетиков и пролонгирования их действия, а также в качестве профилактических средств после оперативных вмешательств. Однако, в нативном состоянии фармакологически-активное ядро гиалуронидаза (фермент) обладает рядом негативных свойств. Использование метода электронно-лучевого пегилирования способствует устранению последних. Созданный прототип лекарственного средства – пегилированная гиалуронидаза (ПЭГ-ГИАЛ) не обладает нежелательными свойствами ферментов и представляет особый интерес в изучении.

Цель исследования – изучить регенераторную активность ПЭГ-ГИАЛ на моделях травмы роговицы.

Материалы и методы. Объект исследования: гиалуронидаза, иммобилизованная на полиэтиленгликоле (молекулярная масса 1500) по технологии электронно-лучевого синтеза (ПЭГ-ГИАЛ), г Новосибирск, Россия.

Экспериментальные животные: 14 беспородных кроликов (с массой 3,5-4 кг). Разделены в зависимости от способа введения ПЭГ-ГИАЛ на 2 группы - I группа – местное, II группа – субконъюнктивальное. Глаз экспериментального животного: правый- исследуемый, левый – контрольный (использовали 0,9% раствор натрия хлорида). Выведение из эксперимента проводили через 24 часа в соответствии с современными методами эвтаназии лабораторных животных и последующей энуклеацией обоих глаз. Моделирование химической травмы роговицы - по методу Обенбергера. Диск фильтровальной бумаги ($d=8$ мм) пропитывали 2,5% р-ром NaOH, наносили аппликационно на роговицу, выдерживали 5 сек и промывали 0,9% раствором NaCl. Моделирование механической травмы-по методу С. Нанна. В пределах метки эпителий роговицы соскабливали лезвием вакуумным регулируемым трепаном для кератопластики с поршнем ($d=8$ мм). Все эксперименты осуществляли в условиях комбинированной анестезии: внутримышечно- телазол в дозе 0,5 мг/кг и ксилазин в дозе 2 мг/кг, местно- 0,4% раствор инокаина. ПЭГ-ГИАЛ через 4 часа после травмы вводили по следующей схеме: на поверхность роговицы - по 0,1 мл восьмикратно, субконъюнктивально - инъекции однократно по 0,1 мл. Оценку состояния роговицы проводили через 24 ч после нанесения травмы. Определяли показатели: площадь деэпителизированной поверхности роговицы (окраска 1% р-ром флюоресцеина натрия); прозрачность роговицы в оптической зоне, оценка по 10-бальной шкале Войно-Ясенецкого. Оценку изменения площади раны определяли методом подсчёта пикселей в программе Adobe PhotoshopCC 2019. Фотофиксацию роговицы животных проводили дважды: непосредственно после нанесения раны до введения препарата и через 24 ч. Далее проводили последующий пересчет пиксельных измерений в миллиметры.

Результаты. В результате проведенного исследования не было зафиксировано летальных случаев экспериментальных животных. Площадь раневой поверхности роговицы во всех группах имела нормальное распределение, не было обнаружено различий по результатам однофакторного дисперсионного анализа подгруппы ($F=0,51$, $p < 0,001$). Таким образом, полученные данные можно считать доказательством сравнимости групп и подгрупп исследования. Результаты исследования химической травмы роговицы показали, что местное применение ПЭГ-ГИАЛ демонстрирует уменьшение площади раневой поверхности на $36,6 \text{ мм}^2$ (72,85%), в контрольной группе менее выраженная динамика – уменьшение на 29 мм^2 (57,8%), средняя площадь повреждения была достоверно выше и составила $13,65 \text{ мм}^2$ ($p < 0,0001$). Субконъюнктивальное введение ПЭГ-ГИАЛ оказало положительное влияние на репаративный процесс - площадь раневой поверхности сократилась на $36,08 \text{ мм}^2$ (71,8%), в контрольной группе - уменьшилась на 54,5% ($p < 0,0001$). Оценка прозрачности роговицы продемонстрировала высокие показатели в оптической зоне при применении ПЭГ-ГИАЛ в группах - равна 4 балла.

При механической травме роговицы результаты показали, что местное применение ПЭГ-ГИАЛ демонстрирует достоверное уменьшение площади раны на 36 мм^2 (71,56%), 53,02% в контрольной группе, а в среднем - $14,23 \text{ мм}^2$ (в контрольной группе - $23,61 \text{ мм}^2$) $p < 0,0001$). При субконъюнктивальном введении

ПЭГ-ГИАЛ отмечали положительную динамику - уменьшение площади до 14,71 мм² (70,3%) ($p < 0,0001$). Оценка прозрачности роговицы в оптическом центре при применении ПЭГ-ГИАЛ в обеих группах - 4 балла.

Выводы. Проведенное экспериментальное исследование продемонстрировало усиление процесса регенеративной активности в области раны и повышение прозрачности роговицы, что свидетельствует о высокой биодоступности прототипа лекарственного средства ПЭГ-ГИАЛ в виде инстилляций. Использование ПЭГ-ГИАЛ в офтальмологической практике в качестве средства для восстановления эпителия роговицы глаза позволит минимизировать рубцовые образования, которые необратимо снижают зрительные функции органа.

Фармакокорректирующие влияния ресвератрола на костные и костномозговые изменения при эстроген-депривационном остеопорозе

Шевченко О.А., Должиков А.А.

НИУ «БелГУ», г. Белгород, shevchenko_olga@bsuedu.ru

Актуальность исследования обусловлена неблагоприятным эпидемиологическим прогнозом распространенности остеопороза (ОП) и частоты его травматологических осложнений на ближайшее десятилетие и неполной изученностью ряда вопросов его пато- и морфогенеза, необходимых для разработки средств фармакотерапии.

Целью данного исследования явилось изучение костных и костномозговых изменений в модели постменопаузального остеопороза и при его терапии растительным полифенолом ресвератролом.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 30 самках крыс Wistar, составивших 3 равные группы: 1) ложнооперированные; 2) контрольные с моделью постменопаузального ОП путем двусторонней овариоэктомии; 3) экспериментальные с моделью ОП и ежедневным внутрибрюшинным введением ресвератрола в эндотелиопротективной дозе 2 мг/кг. Срок наблюдения в контрольной и экспериментальной группах составил 56 суток. Выполнены гистологическое исследование с компьютерной морфометрией и рентгеновская денситометрия проксимальных половин бедренной и большеберцовой костей.

Результаты. Установлено, что типичные для ОП патогистологические изменения и снижение минеральной плотности костей (МПК) в использованной модели развиваются с 4 недель после овариоэктомии и достигают полного формирования к 8 с наличием наиболее специфичного признака – микропереломов костных балок при наличии высокой остеокластической активности и апоптотических повреждений остеоцитов. Значимым структурным изменением является гиперпластическое ожирение костного мозга, достигающее субтотальной степени в диафизе большеберцовой кости. При терапии ресвератролом нормализуется МПК, отсутствуют костные повреждения и видимая остеокластическая резорбция, определяется близкая к интактной структура остеоцитов. Степень выраженности жирового компонента в костном

мозге уменьшена вдвое как по количеству адипоцитов на поле зрения, так и удельной площади жировой ткани.

Выводы. При экспериментальном постменопаузальном остеопорозе характерным и значимым компонентом морфогенеза костных повреждений является гиперпластическое ожирение костного мозга, вероятнее отражающее преобладание адипоцитарной дифференцировки мезенхимальных предшественников. Ресвератрол в дозе с доказанной эндотелиопротективной активностью обладает остеопротективным действием и значительно снижает выраженность ожирения костного мозга, что также может быть связано с влиянием на его стромальные предшественники с переключением их на остеобластическое направление дифференцировки.

Создание панели клеточных линий для изучения роли белков-транспортёров в фармакокинетике лекарственных препаратов

Щулкин А.В., Абаленихина Ю.В., Ананьева П.Д., Мыльников П.Ю.,
Якушева Е.Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань,
alekseyshulkin@rambler.ru

Актуальность. Белки-транспортёры играют важную роль в трансмембранном переносе эндогенных и экзогенных веществ, в том числе и лекарственных средств. Поэтому при изучении фармакокинетики лекарственных веществ на этапах доклинической разработки рекомендовано оценивать их принадлежность к субстратам белков-транспортёров. К их основным представителям относят: Р-гликопротеин (Pgp), белок резистентности рака молочной железы (BCRP), полипептиды, транспортирующие органические анионы 1В1, 1В3 (OATP1B1, OATP1B3), транспортёры органических анионов 1 и 3 (OAT1, OAT3), транспортёр органических катионов 2 (OCT2). Для выполнения данных исследований необходимы клеточные линии, селективно гиперэкспрессирующие единичные транспортёры. Поскольку нативные клеточные линии экспрессируют сразу несколько транспортёров, единственным подходом является создание рекомбинантных клеточных линий.

Цель – разработать панель клеточных линий для оценки участия белков-транспортёров в фармакокинетике лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Для создания рекомбинантных клеточных линий использовали клетки линии НЕК293. Клетки трансфицировали плазмидами, содержащими гены, кодирующие клинически значимые белки-транспортёры. При этом гены транспортёров сцеплены с геном, кодирующим EGFP (зеленый флюоресцентный белок), что облегчало проведение селекции клеток. Целевой белок экспрессировался в виде полипептида слияния с EGFP на С-конце. Методом ПЦР в реальном времени доказывалась экспрессия генов, методом вестерн блот – образование белка, конфокальной микроскопией – мембранная локализация белков. Активность транспортёров в клеточных линиях оценивается

по проникновению внутрь клеток их селективных субстратов по сравнению с нетрансфицированными клеточными линиями.

Выводы. С использованием указанного подхода созданы и исследованы две клеточные линии НЕК293-ОАТР1В1, НЕК293-ОАТР1В3.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-25-00369.

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора.....	3
Абрамова А.А., Зайцева Е.Н. Аденозинергические средства при остром повреждении почек.....	4
Байбулатова Е.А., Ченкуров М.С., Коровякова Э.А., Зырянов С.К., Зиганшина Л.Е. Оценка качества клинических рекомендаций по использованию прямых пероральных антикоагулянтов и их валовое потребление в годы пандемии коронавирусной инфекции.....	6
Байкалов Г.И., Мадонов П.Г., Ершов К.И., Бахарева К.И. Исследование фармакологических механизмов кардиотропного влияния субтилизинов на модели изолированного сердца.....	7
Батищева Г.А., Гриднев Н.С., Смирнов В.В. Особенности течения бронхиальной астмы с учетом полиморфизма бета-адренорецепторов и активности ферментов цитохрома Р450	9
Батищева Г.А., Дубровский А.А., Гончарова Н.Ю., Щиголь А.А. Персонализированная антитромбоцитарная терапия у пациентов при остром коронарном синдроме.....	11
Батищева Г.А., Смирнов В.В., Карташова Э.Ш., Котельникова Т.Е. Фармакокинетика лозартана и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и хроническим болевым синдромом.....	13
Батурина М.В., Бейер Э.В., Грудина Е.В. Влияние галоперидола, бромкриптина, дофамина и их совместного применения на лимфоциты крыс в тесте образования розеток с эритроцитами барана...	15
Бегунов Р.С., Александрова Ю.Р., Астафьева Д.А., Неганова М.Е. Разработка новых прооксидантов как эффективная стратегия создания перспективных противоопухолевых препаратов.....	17
Бибик И.В., Покровский М.В. Поиск перспективных противовоспалительных, анальгетических и антипиретических средств среди производных конденсированных 3-аминетиено[2,3- <i>b</i>]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов.....	19
Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Бухтоярова Д.Р., Кривоколыско С.Г. Исследование <i>in vivo</i> гепатопротекторного действия нового производного цианотиоацетамида.....	21
Болатчиев А.Д., Батурин В.А., Диденко Н.Н., Кумукова Д.М., Веретенников Т.А. Поиск и разработка новых пептидных соединений с различными видами фармакологической активности при помощи методов машинного обучения.....	23
Бухтоярова Д.Р., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Гепатопротекторная активность новосинтезированных дериватов α-цианотиоацетамида и их влияние на печеночные пробы на фоне моделирования хронического парацетамольно-алкогольного гепатита у крыс.....	25

Быков В.В., Хазанов В.А., Венгеровский А.И. Доклинические исследования производного индолинона — стимулятора растворимой гуанилатциклазы.....	26
Валиуллина З.А., Самородов А.В., Баишева А.Р., Габдрахимова Р.А., Иванова А.А. Перспективы разработки антиагрегационных и кардиопротективных препаратов на основе изатина.....	28
Виноградова И.А. Дисэлементоз и десинхроноз: пути решения проблемы.....	29
Вольхин Н.Н., Смирнов Н.А. Исследование остеогенной активности хорионического гонадотропина человека в условиях экспериментального перелома.....	31
Воронин М.В. Фармакологическая цитопротекция, обусловленная Sigma1R шапероном.....	33
Гаранин А.А., Громова О.А., Богачева Т.Е. Экспериментальные модели старения.....	34
Громова О.А., Богачева Т.Е., Калачева А.Г. Влияние избытка железа на развитие метаболически-ассоциированной жировой болезни печени.....	35
Данилова И.М., Павлова С.И., Бондарь О.В. Ростингибирующая активность тритерпеноидов солодки в культуре опухолевых и неопухолевых клеток.....	36
Денисюк Т.А., Сапронова А.К. Оценка острой токсичности таблетированного и микрокапсулированного капецитабина на мышах в контексте критериев протокола OECD 420.....	38
Есенина А.С., Мыльников П.Ю., Щулькин А.В. Фармакокинетика сукцината при внутрижелудочном введении мексидола крысам wistar..	39
Ефимова Д.В., Еремеев А.А., Хайруллин А.Е. Пуринергическая модуляция сократительной активности мышц у мышей с боковым амиотрофическим склерозом.....	40
Загнет К.Д., Новиков В.Е. Пути минимизации рисков фармакотерапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	41
Зайцева Е.Н., Дубищев А.В. Нефропротекция: фармакотерапия и гипергравитация.....	43
Зиганшина Л.Е., Юдина Е. В., Зиганшин А.У. Безопасность лекарственной терапии: лучшие доказательства возможностей и перспектив.....	46
Зиганшин А.У., Гараев Р.С., Зиганшина Л.Е. Димефосфон: новые перспективы для старого знакомого.....	47
Зяпбаров А.М., Иванова Д.В., Баканова А.С., Зиганшин А.У. Димефосфон нормализует сократительную активность кишечника и мочевого пузыря крыс с вальпроатной моделью аутизма.....	49

Иванова Д.В., Зиганшина Л.Е., Зиганшин А.У. Оценка амбулаторного потребления антитромбоцитарных препаратов подгруппы ингибиторов P2Y ₁₂ -рецепторов в Республике Татарстан....	51
Ильина Р.Ю., Зиганшина Л.Е. Оценка остеопоротического эффекта галоперидола на костную ткань у пациентов психиатрического стационара.....	52
Кальницкий А.С., Жариков А.Ю., Мазко О.Н. Сравнительное изучение активности изоформ простагландин-эндопероксид-синтазы при протеомной коррекции экспериментальной гастропатии.....	54
Кетова Е.С., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Гипогликемическая и гепатопротекторная активность новых производных цианотиоацетамида при моделировании стрептозотоцин-индуцированного диабета.....	56
Коньшина Т.М., Голдобина Г.В., Бурлуцкая А.А., Болотская Н.В., Василюк М.В., Гейн О.Н. Формирование профессиональных компетенций при обучении фармакологии в ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России.....	58
Кузубова Е.В., Покровский В.М., Радченко А.И., Бондаренко М.А. Способ коррекции болезни Альцгеймера.....	60
Лазарянц О.Э., Коровина А.В. Влияние селективных ингибиторов карбоангидразы II типа на психоэмоциональное состояние лабораторных животных.....	62
Лебедев А.А., Потапкин А.М., Пюрвеев С.С., Лукашкова В.В., Лихтман Я.Б., Гмиро В.Е., Суров Д.В., Нетеса М.А., Анисимов Д.Е., Шабанов П.Д. Блокада GluA1 AMPA рецепторов снижает проявление импульсивного поведения в модели игровой зависимости..	63
Левченко Е.В. Кравцова Е.С. Эффекты плацебо и ноцебо в когнитивных испытаниях: эксперимент со студенческой средой.....	64
Левченкова О.С., Кулагин К.Н. Гипоксией индуцированный фактор как мишень воздействия лекарственных препаратов.....	66
Лежнева И. А., Титаренко А.Ф. Чем на практике пациенты лечат простуду? Результаты онлайн-анкетирования.....	68
Маль Г.С. Коррекция дислипидемии у больных ИБС сквозь призму реальной практики.....	69
Манвелян М.М., Манвелян Э.А. Фармакологическая активность 2-бензилных и бензолсульфоновых производных хиназолин-4(3H)-она	70
Масалбекова А.А., Зиганшина Л.Е. Количественные показатели рекламы лекарств на телеканале Российской Федерации.....	71
Масленникова Н.О., Зайцева Е.Н. Серотонинергические средства при экспериментальной острой почечной недостаточности.....	72
Мусаев Р.И., Герщук М.С., Сулицкая Д.В. Анальгетическая активность новых производных хиназолиндионов.....	74

Надеждин С.В., Диденко Т.А., Лебедев П.Р., Покровский М.В. Эритропоэтин сохраняет жизнеспособность мезенхимных стволовых клеток при остеопорозе индуцированном дексаметазоном <i>in vivo</i>	75
Насрулаева Х.Н., Магомедова З.Ш., Алхазова Р.Т. Магомедова Р.Г. Флюкостат – «золотой стандарт» в лечении хронических вульвовагинитов.....	77
Объедкова Н.Ю., Маль Г.С. Оптимизация гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца на основе остаточного кардиоваскулярного риска.....	78
Павлова С.И., Георгиева К.С. Фармакогенетическое тестирование для персонализации антитромботической фармакотерапии в Чувашской республике.....	80
Петухов С.С., Федоров В.Н., Вольхин Н.Н., Корсаков М.К., Шетнев А.А. Скрининг селективных ингибиторов МАО-В на противопаркинсоническую активность.....	82
Поветко М.И., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н. Методика анализа сульфасалазина в биологической матрице.....	83
Попов Н.С., Баранов М.С., Балабаньян В.Ю. Оригинальный церебральный вазодилататор — механизм действия, биораспределение и профиль фармакологической активности.....	84
Похлебин А.А., Болохов Н.С., Пустынников В.Э. Неврологический дефицит у крыс с сахарным диабетом I и II типов.....	86
Пшеничникова М.С. Некоторые токсикологические свойства A1/A2A агониста – соединения Cl-Ala-OH-AR.....	88
Радченко А.И., Апостол А.А., Апостол С.В. Фармакологическая коррекция производным семакса нейродегенеративных процессов при моделировании болезни Альцгеймера на примере поведенческого теста "Распознавание нового объекта".....	90
Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Осипенко Я.О., Гарданова И.А. Современные подходы к фармакотерапии муковисцидоза.....	91
Сафронова Е.С., Белозерцев Ф. Ю., Юнцев С.В., Романюк С.В., Белозерцев Ю.А. Сравнение когнитивных эффектов комбинаций препарата солодки с экстрактом женшеня или левзеи.....	93
Сергалиева М.У., Ясенявская А.Л., Самоутруева М.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Психомодулирующая активность регуляторного пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro.....	95
Скабелкин Д.А., Игнатова П.Д., Ереско С.О., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д. Влияние рифампицина на содержание мРНК цитокинов в коре переднего отдела мозга крысят с пренатальным воздействием этанола.....	97

Смахтина А.М., Чуланова А.А., Маль Г.С., Бобынцев И.И., Смахтин М.Ю., Данилевский А.С. Изучение антиоксидантной активности экспериментальных аналогов тимогена при гидразиновой гепатопатии.....	98
Смолина А.В., Солдатова Ю.В., Полетаева Д.А., Арешидзе Д.А., Санина Н.А., Файнгольд И.И. Антидиабетический потенциал нитрозильного железо-серного комплекса с тиосульфатными лигандами в исследованиях от <i>in vitro</i> до <i>in vivo</i>	100
Соколова Е.М., Дубенская Н.А., Психа Б.Л., Нешев Н.И. Эритроцитарная гемолитическая модель для оценки антиоксидантной активности химических соединений – потенциальных фармакологических препаратов.....	101
Степенко Ю.В., Шмигерова В.С. Оценка двигательной активности при экспериментальном моделировании амилоидозов у трансгенной линии мышей P301S.....	102
Титаренко А.Ф., Таштанбекова Ч.Б., Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р., Шакирова А.П. Что мешает качественному изучению базисной фармакологии?.....	104
Тюшина А.Н., Петухов С.С. Исследование репродуктивной токсичности селективного ингибитора карбоангидразы II типа из класса сульфонамидов.....	105
Ураков А.Л., Уракова Н.А., Фишер Е.Л., Осипов А.Н., Шабанов П.Д. История открытия кислород-продуцирующих антигипоксантов в России.....	107
Хентов А.А., Даниленко А.П., Кузнецов А.В., Лобода Я.В., Пузанова Т.В., Даниленко Л.М. Роль эндотелиопротекторной активности 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния п-ацетил-6-аминогексаноата в заживлении ран у мышей Agouti yellow.....	109
Чукаров С.В., Левченкова О.С. Прямые пероральные антикоагулянты для фармакопрофилактики венозных тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов у пациентов пожилого и старческого возраста.....	110
Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Разработка средств лечения нехимических зависимостей.....	112
Шамаева С.А., Ереско С.О., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д. Изучение нейровоспаления в гиппокампе крыс при воздействии этанола и фармакологической коррекции азитромицином.....	114
Швецова А.М., Забанова В.Е., Ершов К.И., Мадонов П.Г. Регенераторная активность пегилированной гиалуронидазы на моделях травмы роговицы.....	115

Шевченко О.А., Должиков А.А. Фармакокорректирующие влияния ресвератрола на костные и костномозговые изменения при эстроген-депривационном остеопорозе.....	117
Щулькин А.В., Абаленихина Ю.В., Ананьева П.Д., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н. Создание панели клеточных линий для изучения роли белков-транспортеров в фармакокинетике лекарственных препаратов.....	118

Научное издание

**ТРАДИЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**Н.П. Кравков
(1865-1924)**

Сборник тезисов I Пленума фармакологов России, посвященный
160-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова

Подписано в печать 02.07.2025. Формат 60х84/16. Усл. печ. л. 7,34.
Бумага ксероксная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Отпечатано в типографии Book Jet
390005, г. Рязань, ул. Пушкина, д. 18
Сайт: <http://bookjet.ru> e-mail: info@bookjet.ru
Тел.: +7(4912) 466-151